

2012ASCO胃癌治疗进展

中山大学肿瘤医院内科 李宇红



内 容

- ◆ 胃癌姑息化疗
分子靶向药物
二线治疗方案
- ◆ 胃癌术后辅助化疗方案



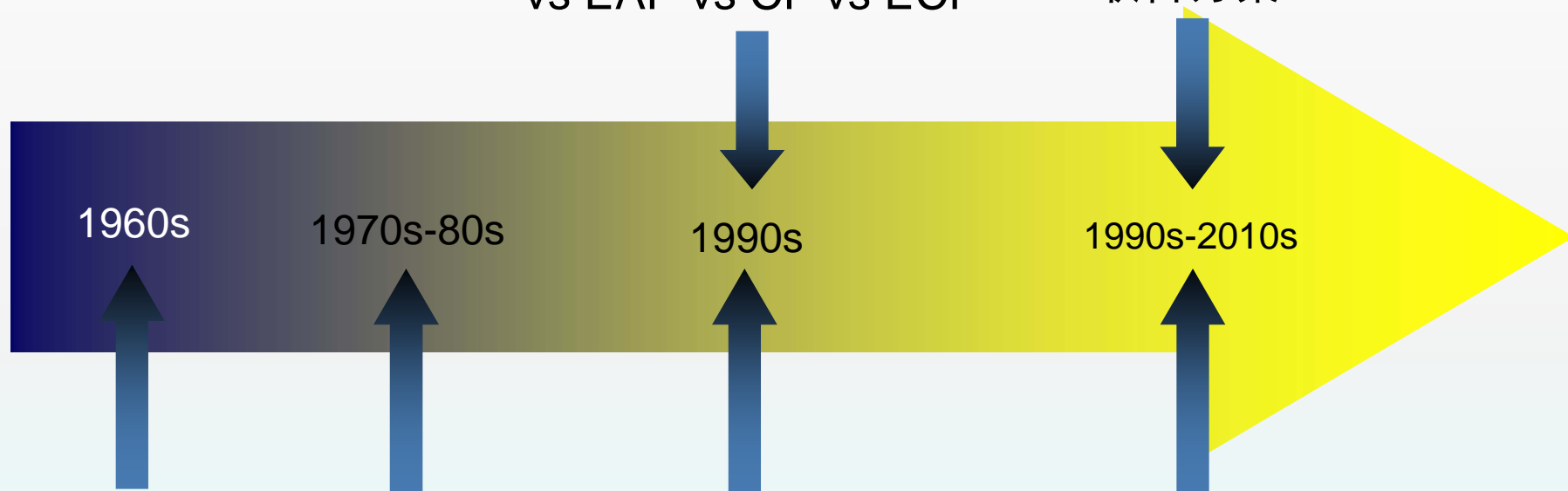
内 容

- ◆ 胃癌姑息化疗
分子靶向药物
二线治疗方案
- ◆ 胃癌术后辅助化疗方案

晚期胃癌的化疗发展史

FAMTX vs FAM vs ELF
vs EAP vs CF vs ECF

新的化疗及
联合方案



1960s

1970s-80s

1990s

1990s-2010s

氟尿嘧啶
用于临床¹

以氟尿嘧啶
+DDP
化疗方案¹

ECF与CF
相继成为标准
化疗方案¹

开普拓、紫杉醇、
多西他赛、奥沙利铂
卡培他滨、TS-1...

OS 4-5m

6-7m

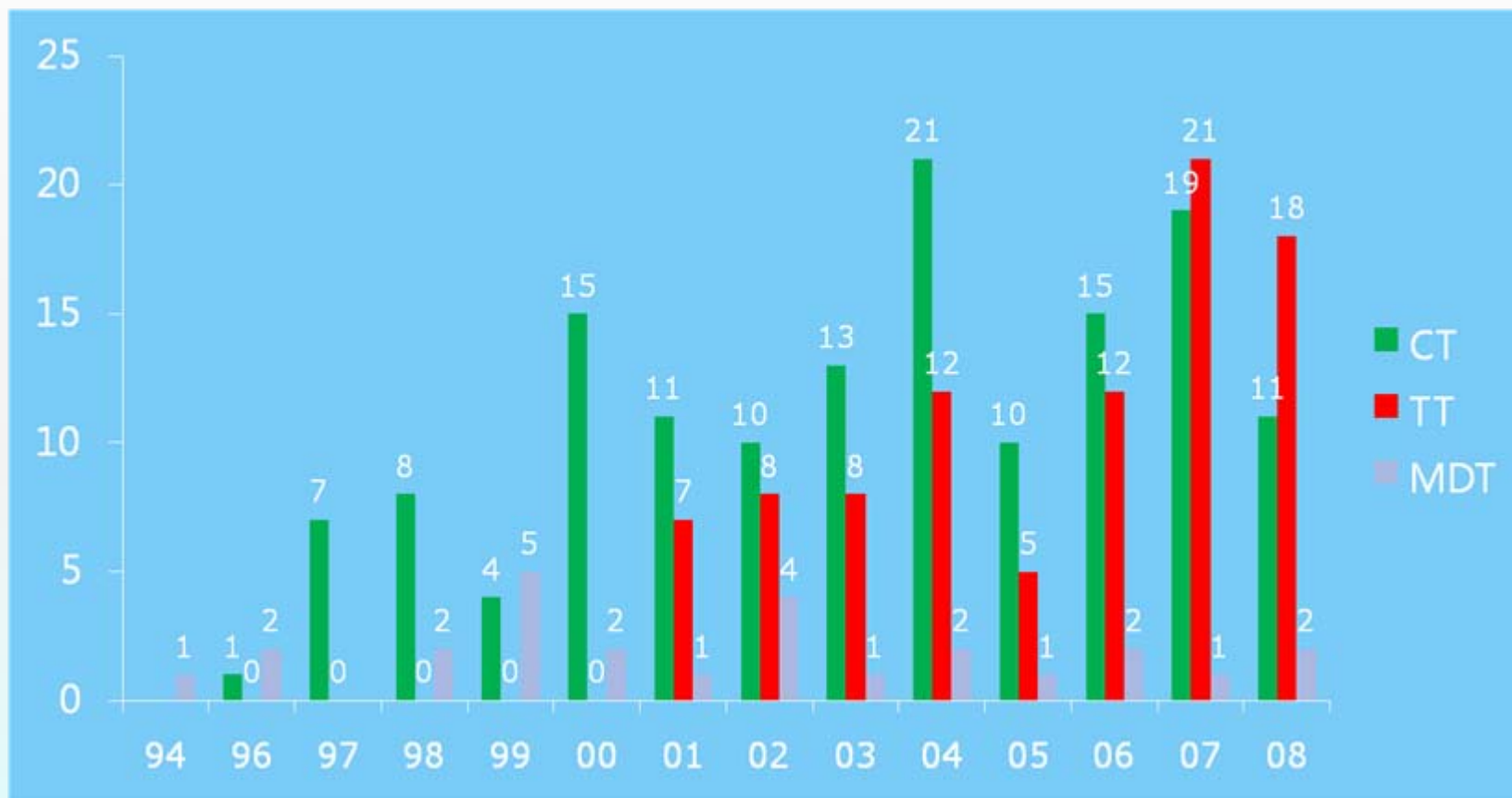
8 ± m

9~11 ± m

ECF=表柔比星+顺铂+氟尿嘧啶

CF=顺铂+氟尿嘧啶

胃癌的靶向治疗逐渐成为研究热点



* TT: Target Therapy; CT: Chemotherapy; MDT: Multidisciplinary Therapy

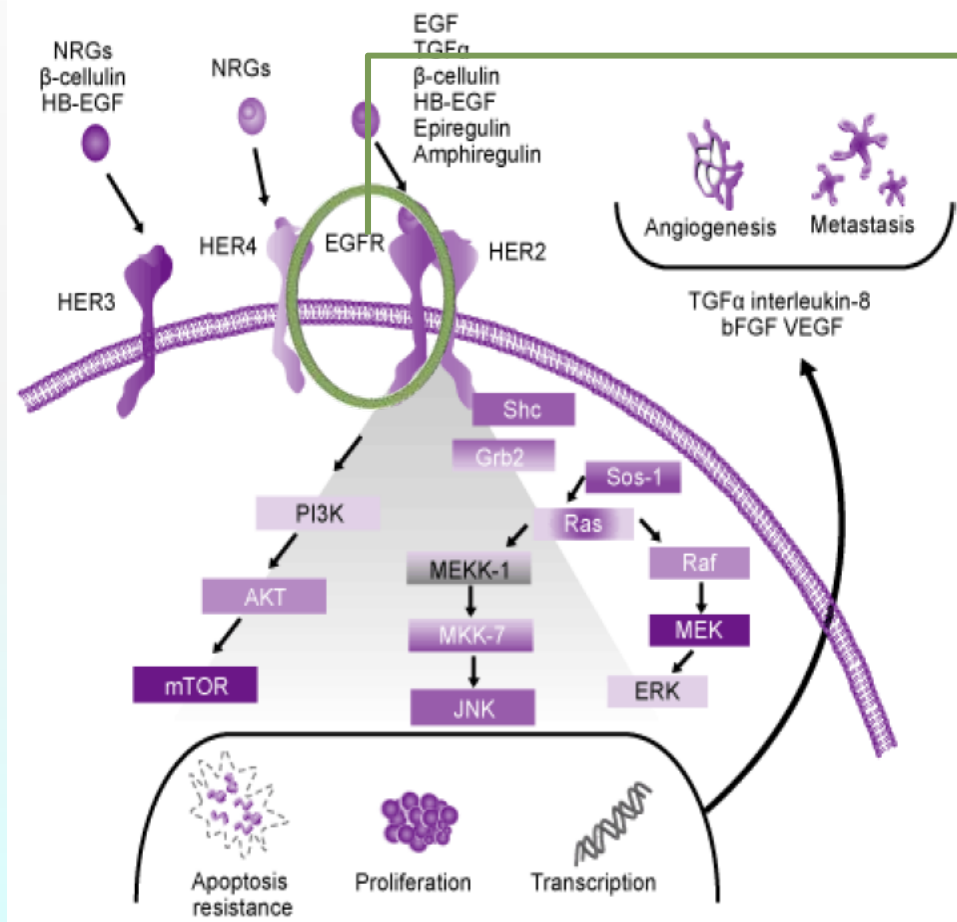
** 数据源于website: clinicaltrials.gov

靶向药物治疗AGC的III期随机对照研究

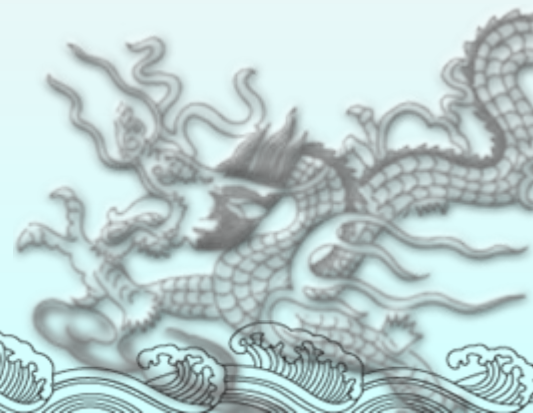
靶向药物	靶点	研究人群	研究设计	结果（OS）
曲妥珠单抗	HER-2	HER-2阳性未接受过姑息化疗	PF或XP±曲妥珠单抗	13.0月VS11.1月 HR0.74, P=0.0046
贝伐单抗	VEGF	未接受过姑息化疗	XP±贝伐单抗	12.1月VS10.1月 HR0.87, P=0.1002
依维莫司	mTOR	接受过≥2线姑息化疗	依维莫司vs安慰剂	5.39月VS4.34月 HR0.90, P=0.1244

胃癌患者EGFR的表达情况

EGFR



过表达: > 50%
KRAS/BRAF 突变: 罕见



西妥昔单抗在胃癌的II期临床研究

Author	Treatment	N	ORR, %	PFS or TTP, Mos	OS, Mos
First line					
Lordick (AIO) ^[1]	FUFOX/cetuximab	52	65.0	7.6	9.5
Moehler ^[2]	IF/cetuximab	49	46.0	9.0	16.5
Pinto (DOCETUX) ^[3]	DC/cetuximab	72	41.2	5.0	9.0
Pinto (FOLCETUX) ^[4]	FOLFIRI/cetuximab	38	44.1	8.0	16.0 (expected)
Kim ^[5]	XELOX/cetuximab	44	52.3	6.5	11.8
Han ^[6]	mFOLFOX6/cetuximab	38	50.0	5.5	9.9
Richards ^[7]	DOCOS ± cetuximab	150	29.0	5.1	8.5
Woell ^[8]	OXALI/IRI/cetuximab	51	63.0	5.7	8.8
Second line					
Chan ^[9]	Cetuximab	35	3.0	1.6	3.1
Li ^[10]	FOLFIRI/cetuximab	61	51.0	4.9	8.1

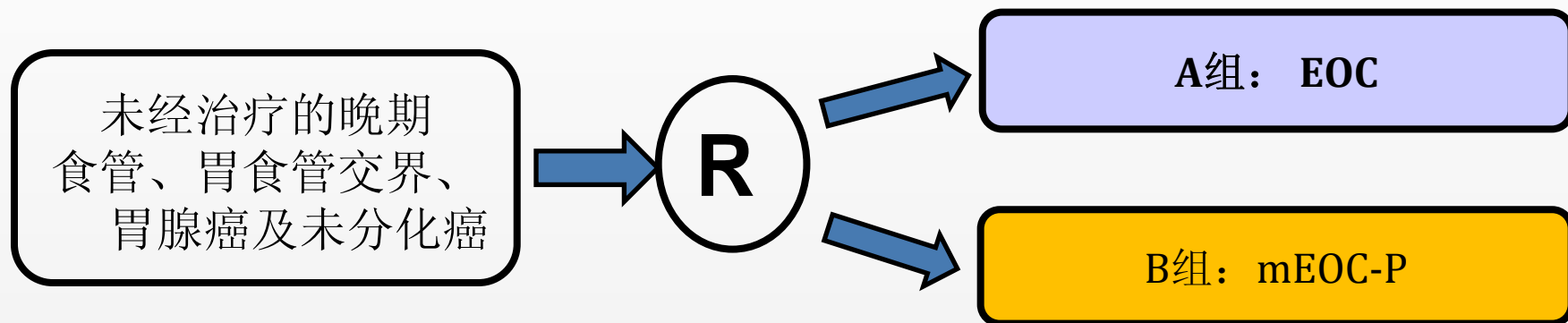
1. Lordick F, et al. Br J Cancer. 2010;102:500-505. 2. Moehler M, et al. Ann Oncol. 2011;22:1358-1366. 3. Pinto C, et al. Br J Cancer. 2009;101:1261-1268. 4. Pinto C, et al. Ann Oncol. 2007;18:510-517. 5. Kim C, et al. Invest New Drugs. 2011;29:366-373. 6. Han SW, et al. Br J Cancer. 2009;100:298-304. 7. Richards DA, et al. ASCO 2011. Abstract 4015. 8. Woell E, et al. ASCO 2009. Abstract 4538. 9. Chan JA, et al. Ann Oncol. 2011;22:1367-1373. 10. Li J, et al. ASCO 2010. Abstract 4105.

A randomized multicenter trial of epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine (EOC) plus panitumumab in advanced esophagogastric cancer (REAL3)

表柔比星、奥沙利铂、卡培他滨 (EOC) 联合帕妥珠单抗治疗晚期食管癌的随机多中心试验 (REAL3)

Tom Samuel Waddell

REAL3试验设计



• EOC(A组)

- 表柔比星 50mg/m² IV D1
- 奥沙利铂 130mg/m² IV D1
- 卡培他滨 1250mg/m²/d PO 2次/日 D1-21

• mEOC-P(B组)¹

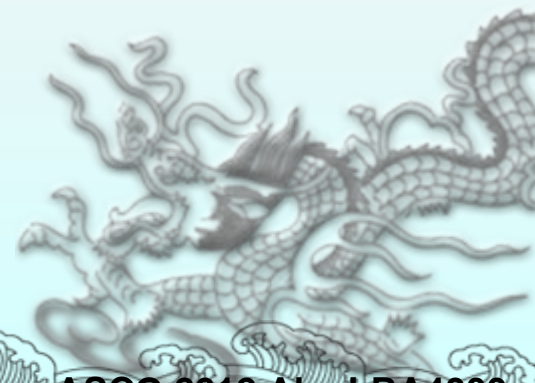
- 表柔比星 50mg/m² IV D1
- 奥沙利铂 100mg/m² IV D1
- 卡培他滨 1000mg/m²/d PO 2次/日 D1-21
- 帕妥珠单抗 9mg/kg IV D1

主要入组标准

- ◆ 局部晚期/转移性不可手术的食管、胃食管交界部、胃腺癌或未分化癌
- ◆ 有可测量病灶
- ◆ 未接受过包括辅助治疗在内的任何化/放疗
- ◆ PS 0, 1, 2
- ◆ 有足够的组织进行生物标记物分析
- ◆ 适合化-放疗的局部晚期肿瘤除外
- ◆ 入组试验不需要确认EGFR/HER2/KRAS突变状态

研究终点

- ◆ 主要终点：总生存
 - 1年生存率提高10% (45-55%)
 - 风险比：0.749
 - 509个事件，90%把握度，双侧 $\alpha = 0.05$
 - 计划患者 $n=730$
- ◆ 次要终点：RR, PFS, 不良反应, QoL, KRAS突变状态的影响
- ◆ 探索性的生物标记物分析





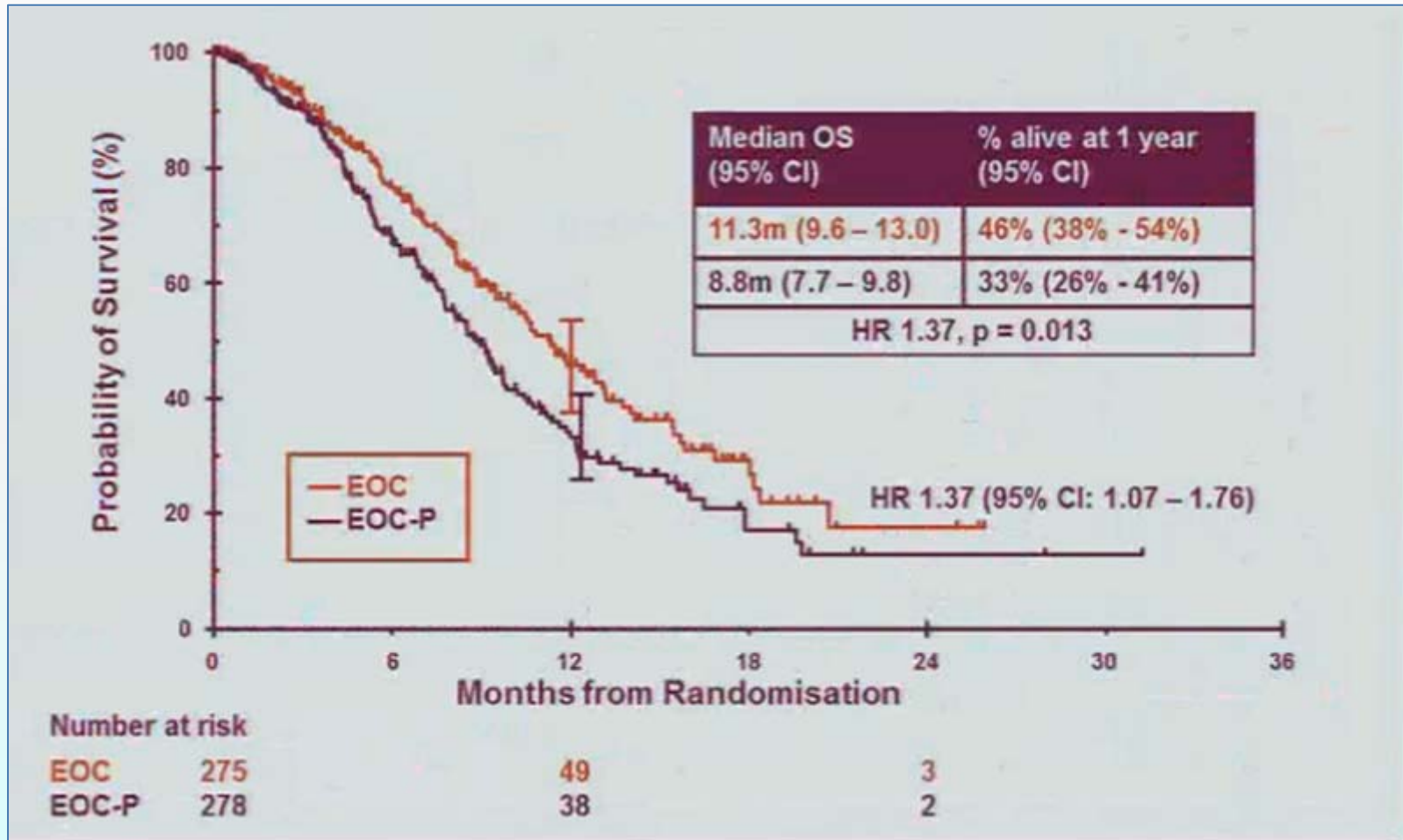
研究进展

- ◆ 第一例患者入组时间：2008年6月
- ◆ 2008-2009：I期试验确定剂量（29例患者）¹
- ◆ 2009-2010：II期试验（200例患者）²
 - mEOC-P组的RR为52%（49%PR + 3%CR）
- ◆ 2010以后：III期试验
- ◆ 2011年 10月：IDMC进行了公开数据的年度回顾
- ◆ mEOC-P组取得了劣效的OS结果
 - HR 1.53, $p=0.006$, 基于169个事件（EOC: 68, mEOC-P: 101）
- ◆ III期试验关闭（ $n=553$, 占76%），所有患者交叉到EOC组

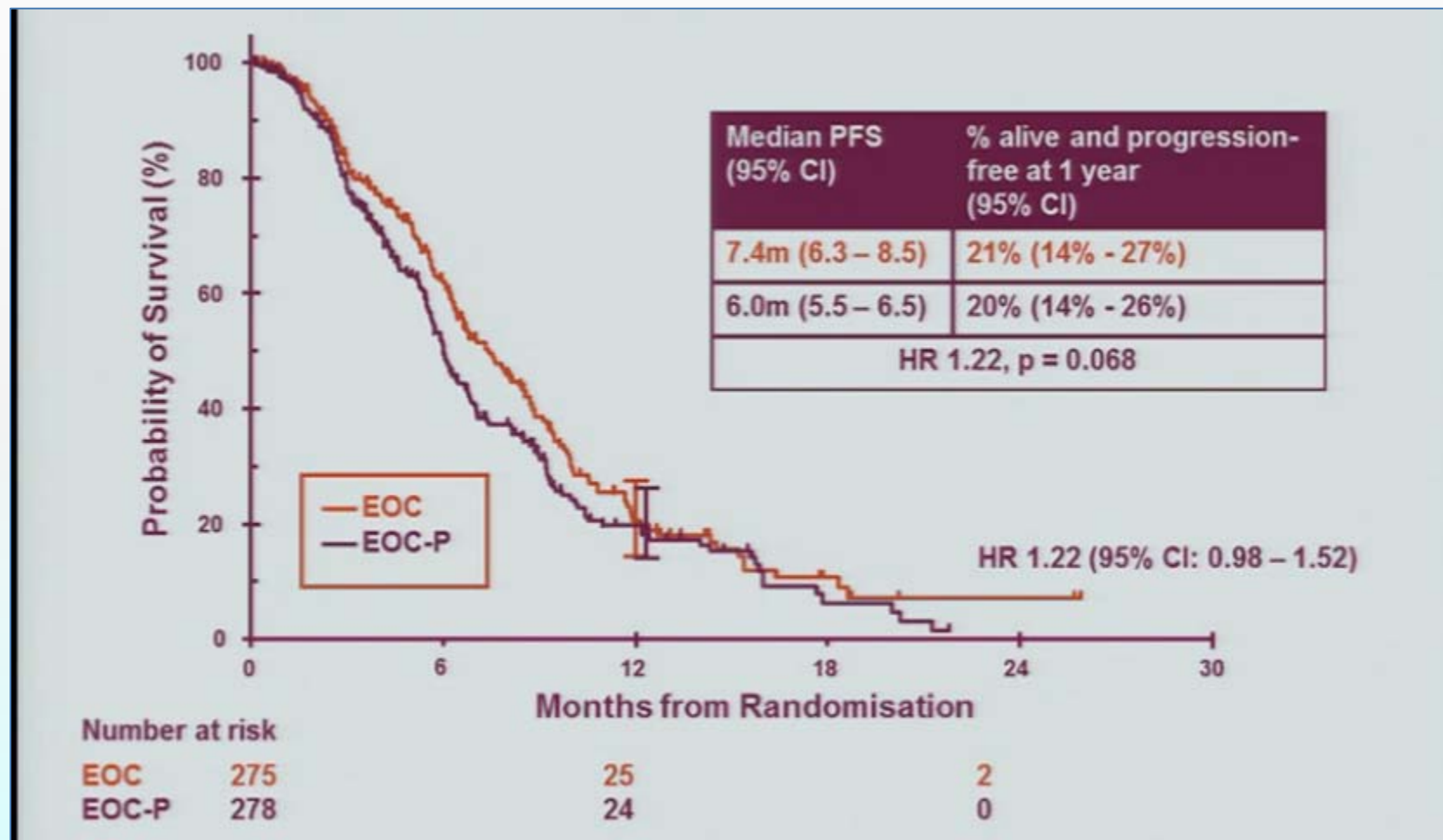
患者的人口学数据

		EOC: 275 n (%)	mEOC-P: 278 n (%)	Total: 553 n (%)
Median Age (range)		62 (26-83)	63 (26-83)	62 (26-83)
Gender	Male	226 (82.2)	232 (83.5)	458 (82.8)
	Female	49 (17.8)	46 (16.5)	95 (17.2)
PS	0	117 (42.5)	118 (42.4)	235 (42.5)
	1	143 (52.0)	144 (51.8)	287 (51.9)
	2	15 (5.5)	16 (5.8)	31 (5.6)
Site	Oesophagus	111 (40.4)	106 (38.1)	217 (39.2)
	O-G Junction	75 (27.3)	94 (33.8)	169 (30.6)
	Stomach	89 (32.4)	78 (28.1)	167 (30.2)
Extent	Locally advanced	25 (9.1)	35 (12.6)	60 (10.8)
	Metastatic	250 (90.9)	243 (87.4)	493 (89.2)
Histology	Adenocarcinoma	272 (98.9)	273 (98.2)	545 (98.6)
	Undifferentiated	3 (1.1)	5 (1.8)	8 (1.4)

主要终点： OS



次要终点： PFS



次要终点： RR

最好的应答	EOC (n=238)	mEOC-P (n=254)
CR	5 (2%)	8 (3%)
PR	95 (40%)	108 (43%)
SD	51(21%)	46 (18%)
PD	19 (8%)	30 (12%)
未予评价	68 (29%)	62 (24%)
ORR	42%	46%
缓解的比值比	1.16 (95% CI: 0.81 – 1.57)	
P值	0.467	

数据检查时，未达到第一次应答评估的患者出组(n=61)

3/4度不良反应(非血液学)

	EOC (n = 269)		mEOC-P (n = 272)		P值
毒性	3 度	4 度	3 度	4 度	
呕吐	8.2%	0.0%	7.4%	0.0%	-
粘膜炎	0.0%	0.0%	5.1%	0.0%	< 0.001
腹泻	10.4%	0.7%	17.3%	0.0%	0.041
嗜睡	11.2%	0.7%	16.9%	0.0%	-
手足综合征	4.8%	0.0%	5.9%	0.0%	-
外周神经病变	6.7%	0.0%	1.1%	0.0%	0.001
深静脉血栓	3.0%	0.0%	3.3%	1.1%	-
肺栓塞	0.0%	4.5%	0.0%	7.0%	-
皮疹	0.7%	0.0%	9.9%	0.4%	< 0.001

mEOC-P组出现了1例5度肺栓塞

3/4度不良反应(血液学)

	EOC (n = 269)		mEOC-P (n = 272)		
	3 度	4 度	3 度	4 度	P值
毒性					
感染	9.7%	2.2%	8.8%	1.1%	—
发热性粒缺	8.9%	3.3%	5.9%	1.5%	0.029
中性粒细胞降低	18.2%	10.8%	8.1%	5.9%	<0.001
贫血	4.8%	1.5%	3.3%	0.4%	—
血小板减少	2.6%	1.5%	1.1%	0.0%	0.029
低血钾	5.2%	1.9%	3.3%	1.1%	—
低镁血症	0.4%	0.0%	4.0%	0.7%	0.001

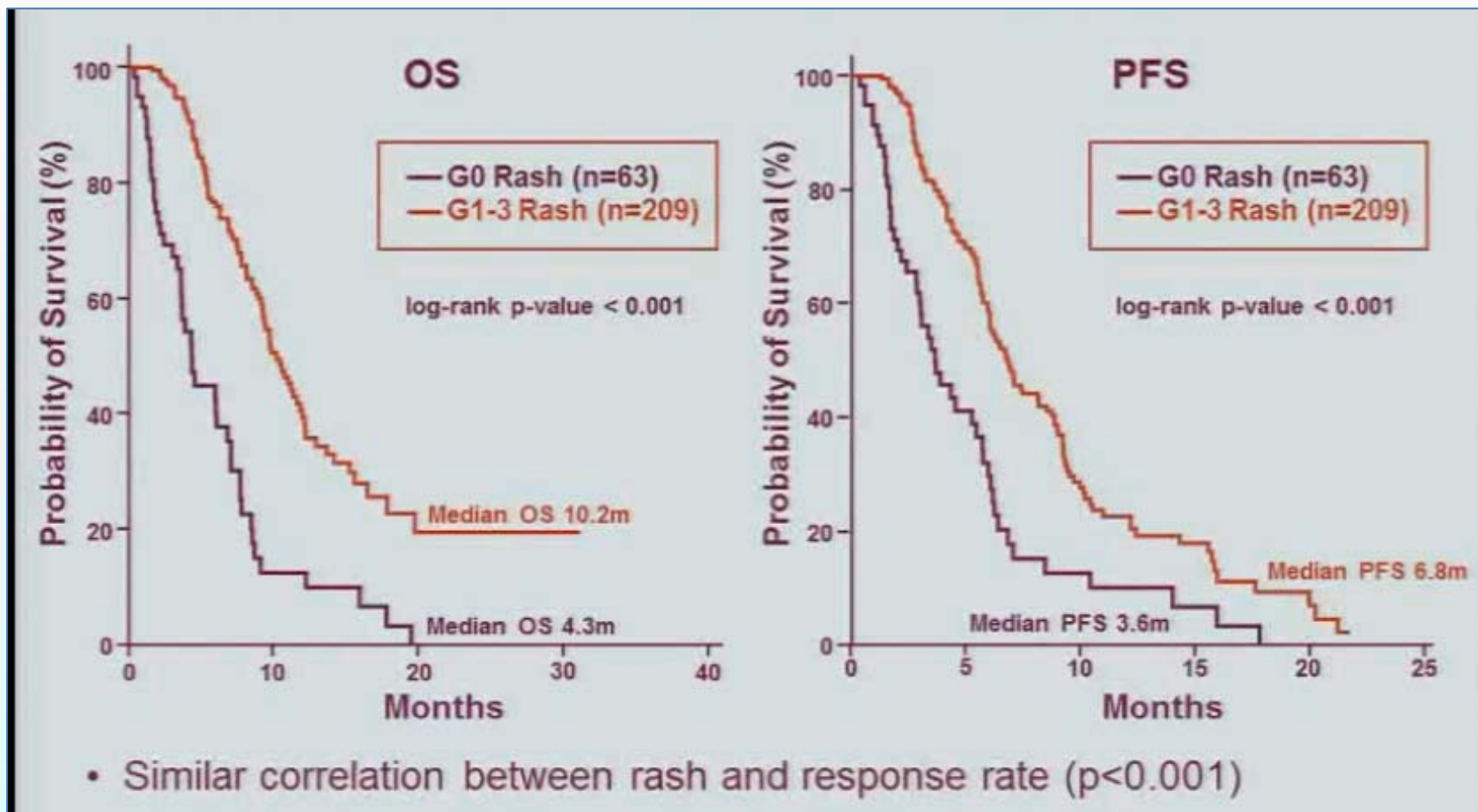
任何3-5度毒性	70.3%	75.0%	0.216
----------	-------	-------	-------

两组均出现2例5度感染,
EOC组出现2例5度发热性粒缺

两组的剂量强度

		EOC	mEOC-P
中位数，周期(n)		6	5
每周期实际的剂量强度 (每组预期剂量的百分比)	表柔比星	89.9%	89.1%
	奥沙利铂	89.9%	89.6%
	卡培他滨	91.0%	86.9%
	帕妥珠单抗	-	88.1%
毒性导致的剂量消减		36%	39%
毒性导致的治疗中止		18%	18%

生物标记物：mE0C-P组的皮疹



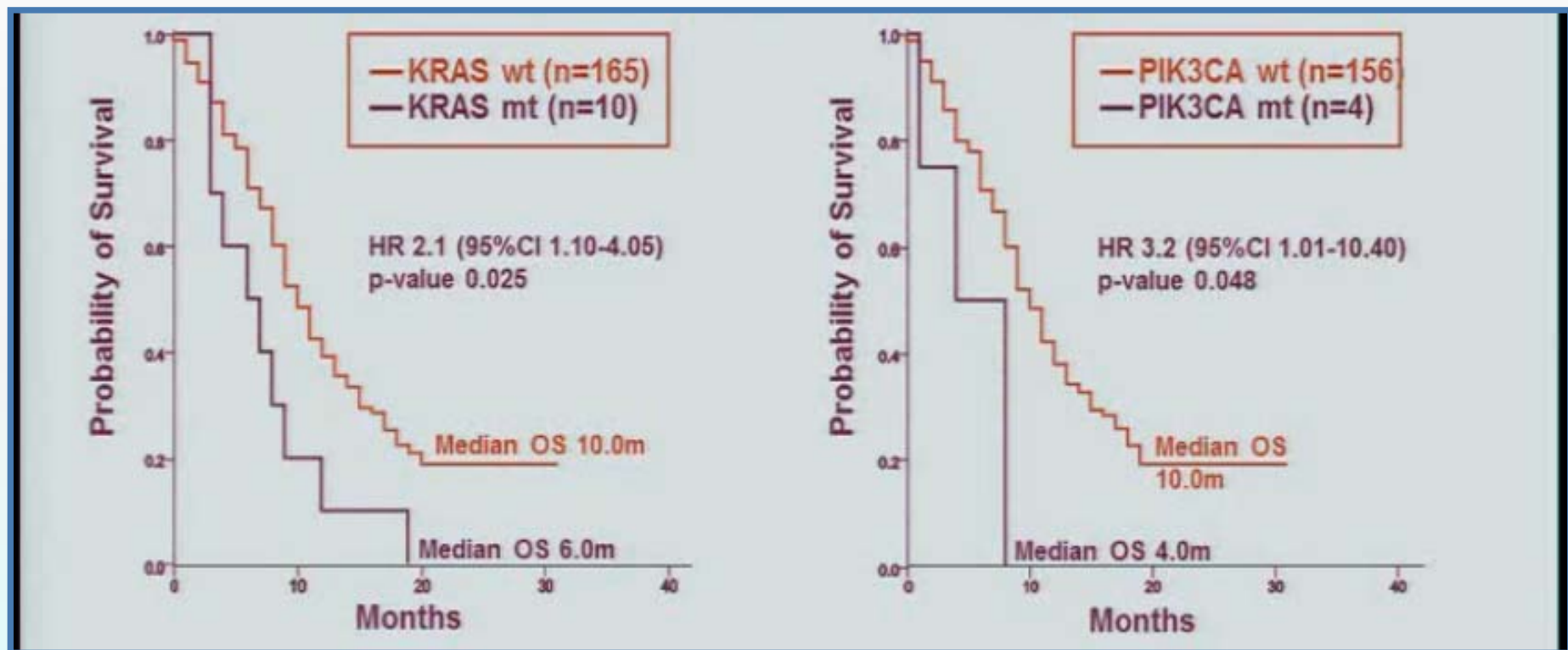
分子生物标记物

最初的200例患者(II期试验)¹

	EOC (n=85)	mEOC+P (n=90)	Total (n=175)
KRAS mut.	3/85 (3.5%)	7/90 (7.8%)	10/175 (5.7%)
Codon 12	2	5	
Codon 13	1	2	
Codon 61	0	0	
BRAF mut.	0/82 (0%)	0/85 (0%)	0/167 (0%)
PIK3CA mut.	0/79 (0%)	4/81 (4.9%)	4/160 (2.5%)
Exon 20	0/79 (0%)	0/81 (0%)	
Exon 9	0/79 (0%)	4/81 (4.9%)	
PTEN null	9/80 (11.3%)	16/87 (18.4%)	25/167 (15.0%)
HER-2 pos.	17/86 (19.8%)	11/88 (12.5%)	28/174 (16.1%)

分子生物标记物

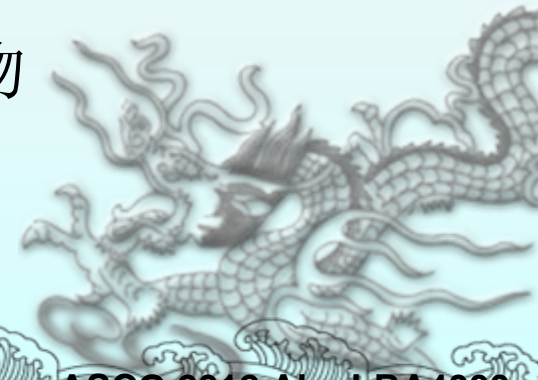
多变量分析¹显示**KRAS**和**PIK3CA**突变的预后预测性(所有受检人群)



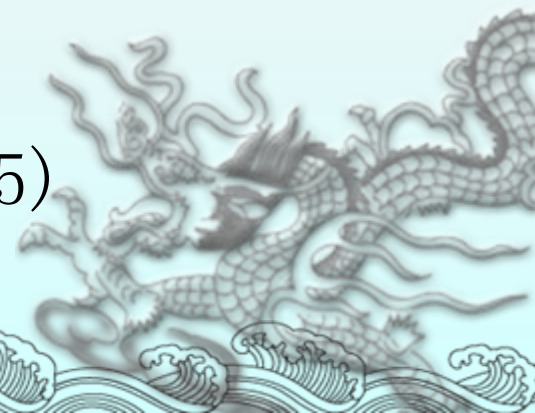
PTEN/HER-2无预后性
当下预测作用的研究尚不可靠


结 论

- ◆ 未经选择的患者中，EOC联合帕妥珠单抗不能获益
- ◆ OS获益降低可能由于mEOC-P组中降低了化疗剂量
 - 低剂量的奥沙利铂和卡培他滨
 - 较低的中位化疗数
- ◆ 基于不足50%的OS事件进行分析
 - 后续分析会受数据删改和交叉治疗影响
- ◆ RR不是较好的疗效替代指标
- ◆ 帕妥珠单抗相关的皮疹有疗效预测作用
- ◆ KRAS和PIK3CA突变是潜在的预后生物标志物
- ◆ 其它生物标志物的分析正在进行中



- ◆ 设计中没有进行靶向人群挑选
- ◆ II期研究没有设定好Endpoint
- ◆ EOC化疗方案是否合适与帕尼单抗配伍
- ◆ 剂量强度减低是否是影响mEOC-P组疗效差的唯一原因，是否存在其他机制？
- ◆ 等待EXPAND的研究结果（PF或XP±C225）





Evaluation of MET pathway biomarkers in a phase II study of rilotumumab (R, AMG 102) or placebo (P) in combination with epirubicin, cisplatin, and capecitabine (ECX) in patients (pts) with locally advanced or metastatic gastric (G) or esophagogastric junction (EGJ) cancer

通过**rilotumumab** (R, AMG 102) 或安慰剂 (P) 联合表柔比星+顺铂+卡培他滨 (ECX) 方案治疗局部晚期或转移性胃/食管胃结合部癌的 II 期研究评价 MET 通路上的生物学标记物

Timothy Iveson

胃癌中的HGF/MET通路

- ◆ MET受体及其配体肝细胞生长因子(HGF) 可以调节多种细胞功能, 包括增生、生存等¹
- ◆ 在胃癌和食管胃交界部癌(EGJ)中, MET和HGF非常重要
 - 26%到74%存在MET高表达, 而其扩增存在于2%到23%¹⁻⁸
 - MET表达与肿瘤侵犯深度、转移、分期和预后差相关^{2 3 6 7 9}
 - MET表达发生在80%到100%的EGJ病例中, 与较差的预后相关^{10 11}

1. Birchmeier C. et al. Nat Rev Mol Cell BIOL. 2003;4:915-925

2. Janjigian YY, et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011;20:1021-1027

3. Lannerz JK, et al. J Clin Oncol. 2011;29:1-8

4. Drebber UTA. et al. Oncol Rep. 2008;19:1477-1483.

5. Amemlya H. et al. Oncol. 2002;63:286-296.

6. Kubicka S, et al. Dig Dis Sci. 2002;47:114-121

7. Nakajima M, et al. Cancer. 1999;85:1894-1902.

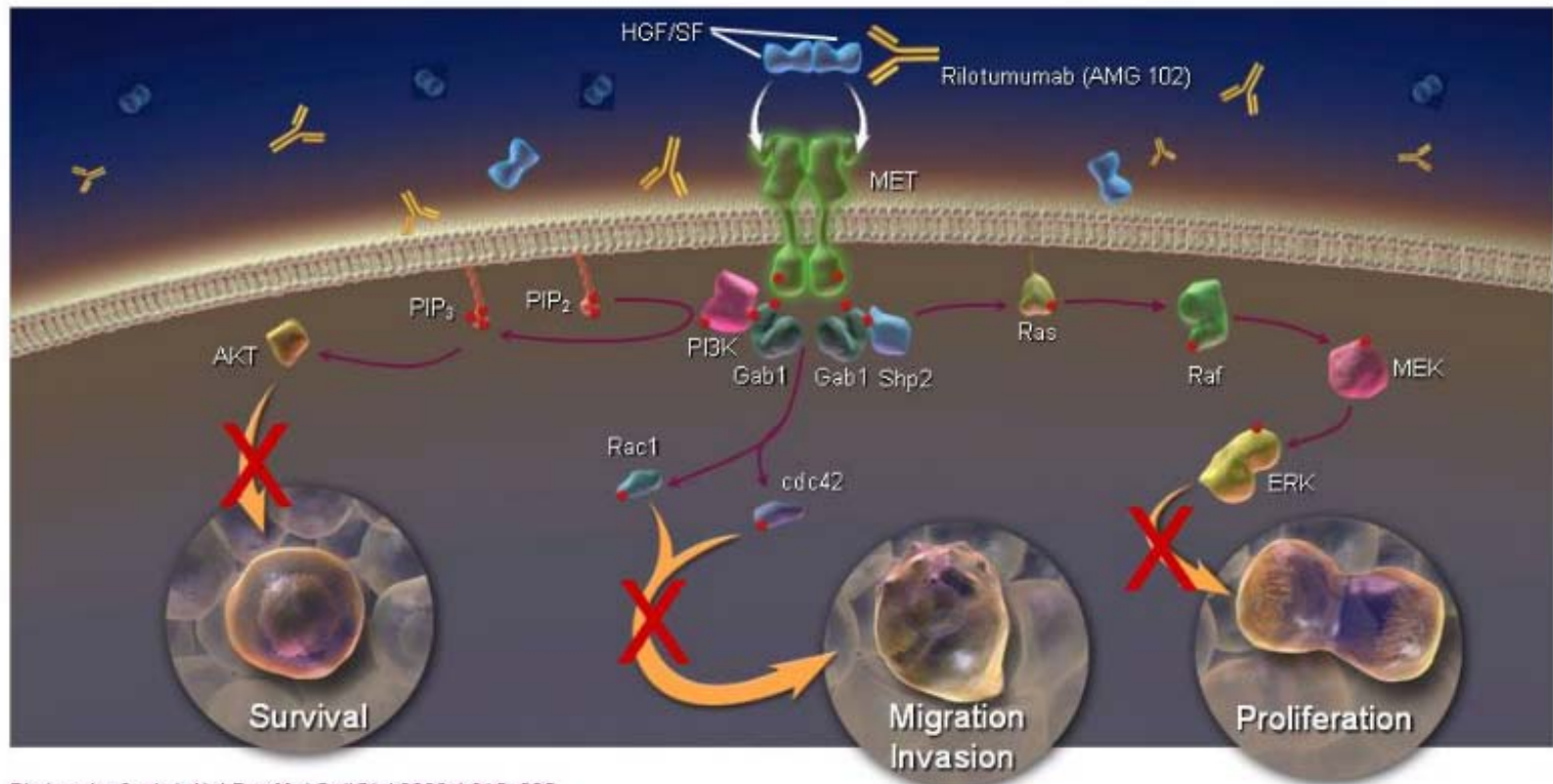
8. Taniguchi I, et al. Br J Cancer. 1997;75:673-677

9. Wu C, et al. Oncol Rep. 1998;5:817-822.

10. Graziano F, et al. J Clin Oncol. 2011;29:4789-4795.

11. Tuynaman JB, et al. Br J Cancer. 2008;6:1102-1108.

Rilotumumab: 全人源的抗c-met单克隆抗体



Birchmeier C, et al. Nat Rev Mol Cell Biol. 2003;4:915-925.

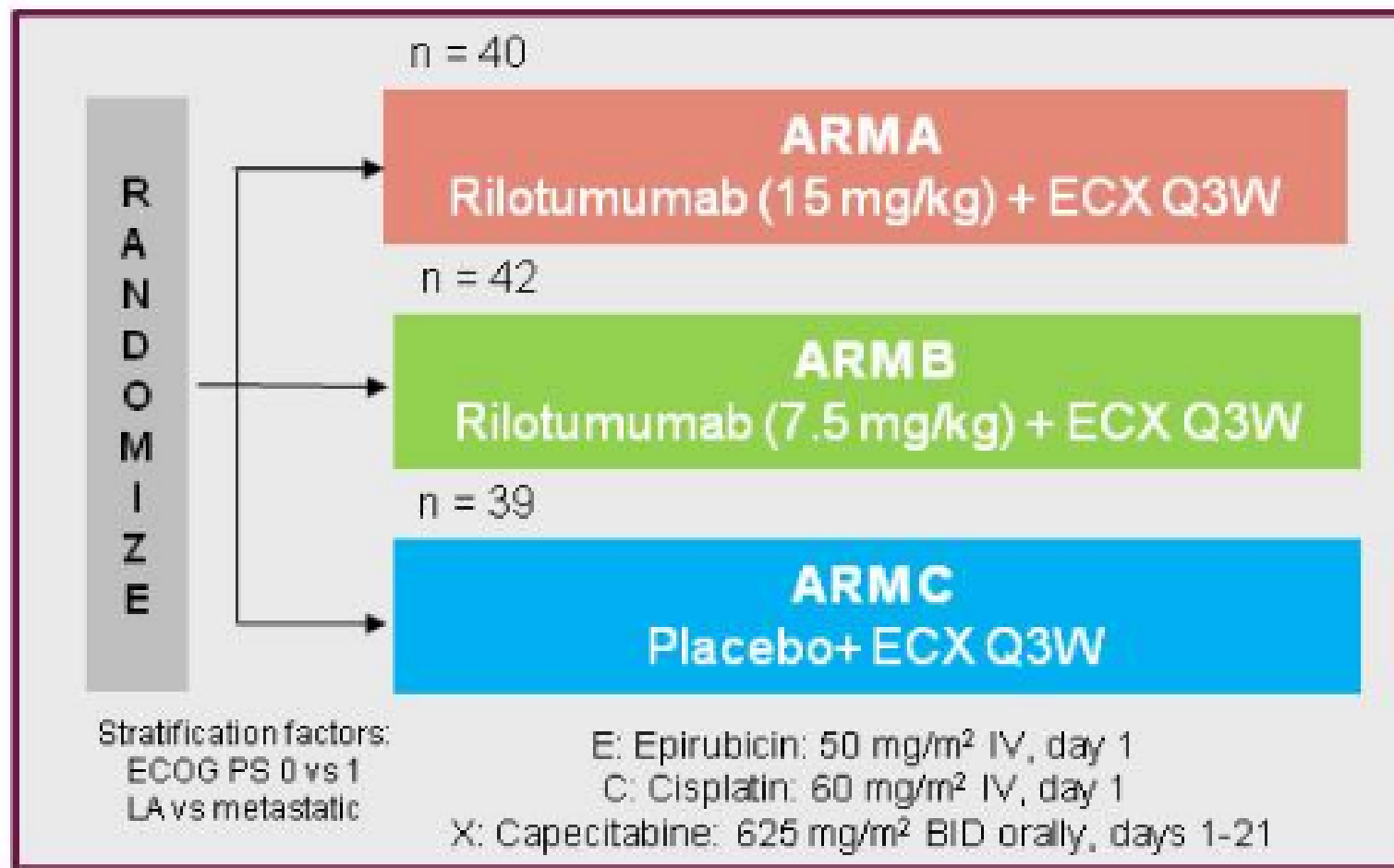
Birchmeier C, et al. Nat Rev Mol Cell Biol. 2003;4:915-925.

Ma PC, et al. Cancer Metastasis Rev. 2003;22:309-325.

Garbuzi C, et al. Biochem Pharmacol. 2000;60:1165-1169.

Aznars, Lacal JC. Cancer Lett. 2001;165:1-10.

rilotumumab联合 ECX治疗G/EGJ 随机双盲II期研究



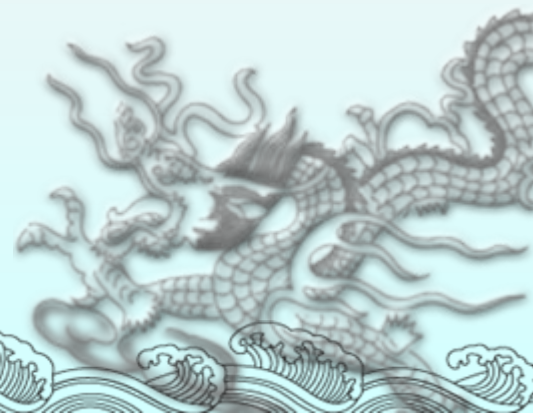
主要的入选标准和研究终点

主要入组标准

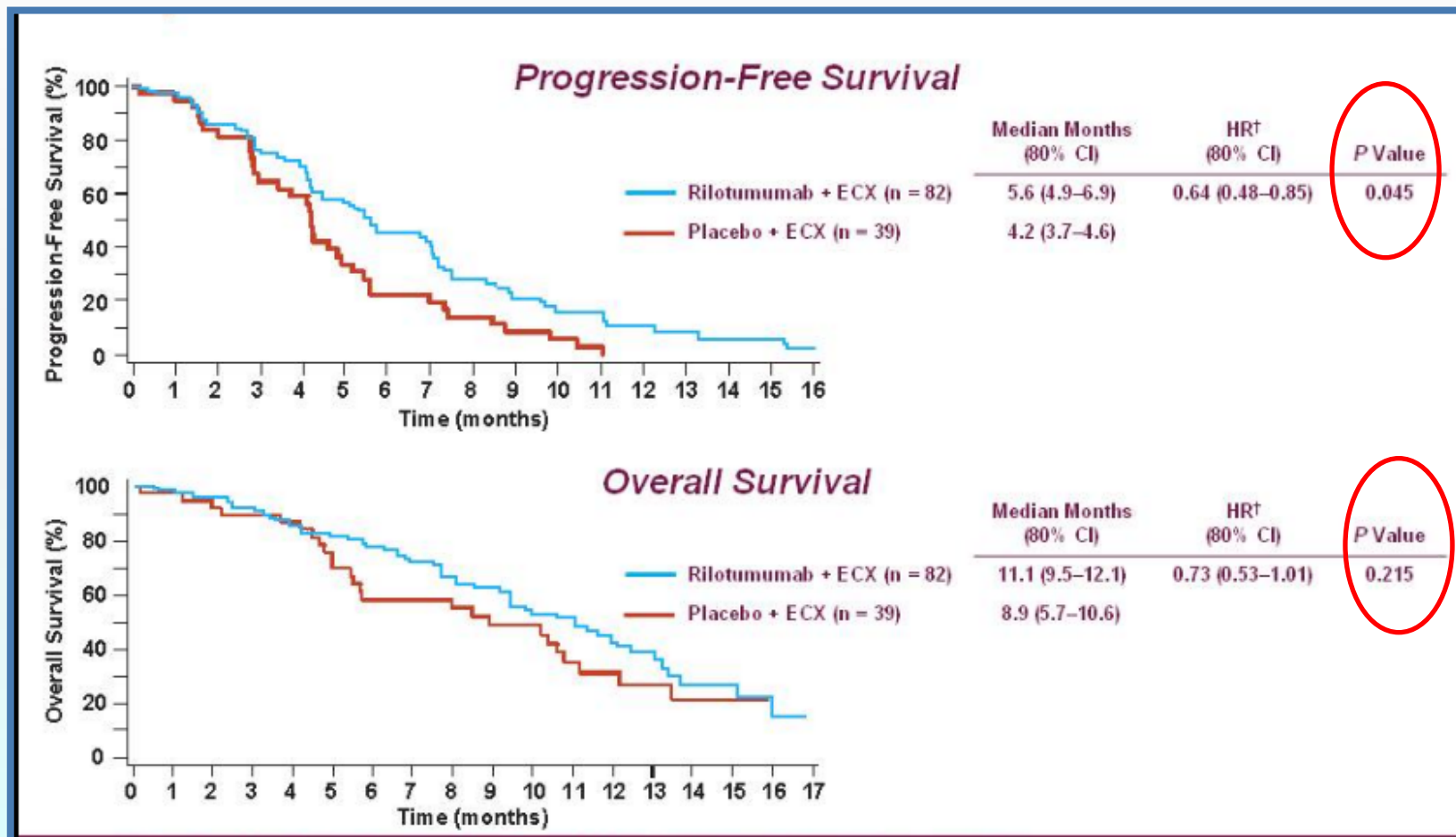
- ◆ 病理学确认不可切除的局部晚期或转移性G/EGJ
- ◆ 既往未经治疗
- ◇ 研究终点
- ◆ 主要：PFS
- ◆ 其它：OS，ORR，PK，生物标记

入组情况

13个国家42个中心入组121例患者

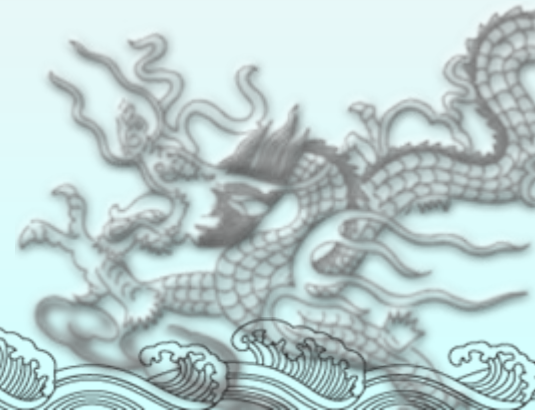


临床疗效 (ITT人群)



生物标记物的分析

- ◆ 探索潜在的HGF/MET通路生物标记物，用以识别最可能从rilotumumab联合ECX化疗中获益的患者
- ◆ 生物标记物检测
 - 肿瘤
 - MET蛋白表达
 - MET基因拷贝数
 - HER2状态
 - 血浆循环总HGF/SF和可溶性MET



样本检测情况

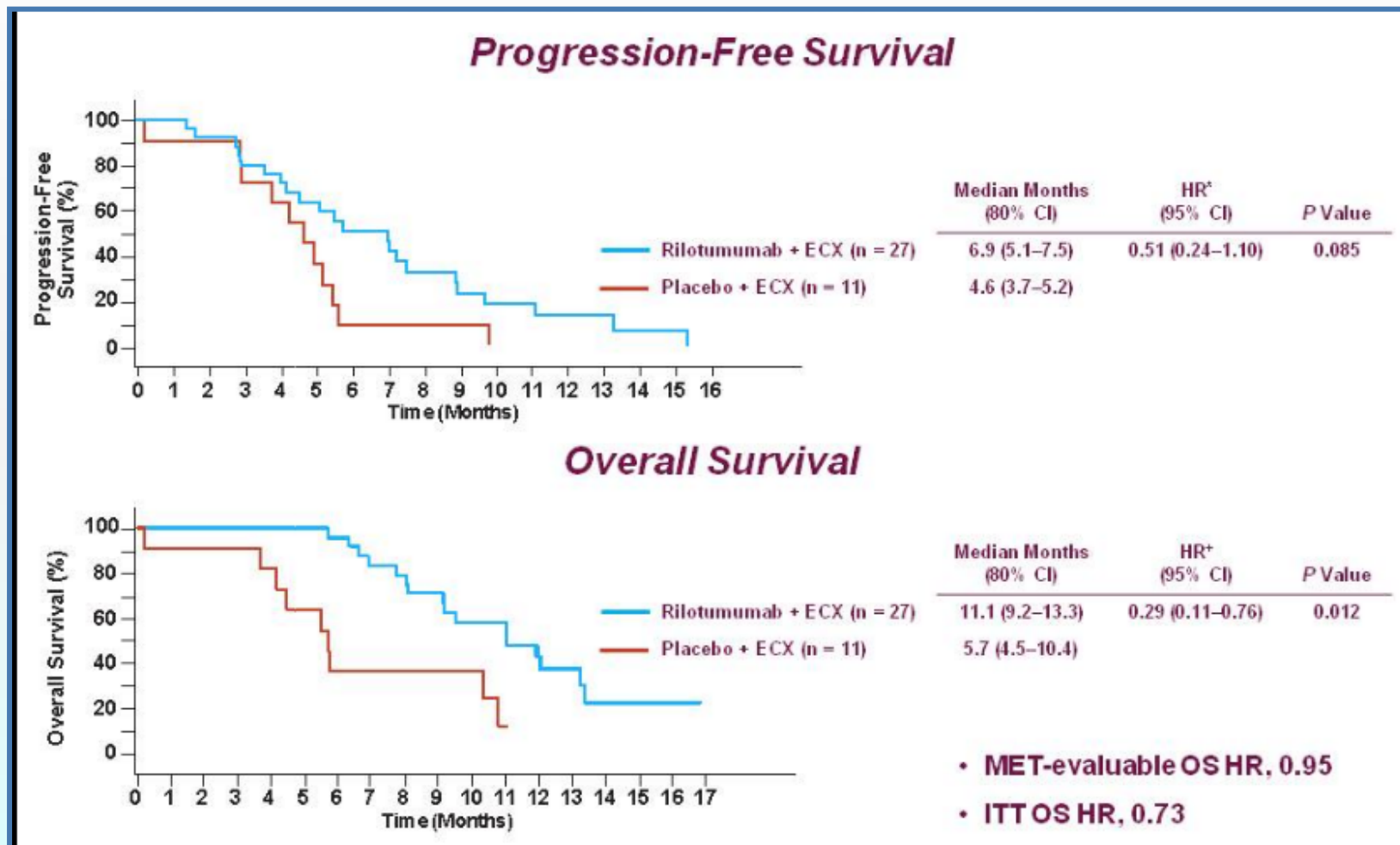
	患者, n (%)
患者, n	118
MET 免疫组化	
可用的肿瘤样本, n (%)	90 (76%)
MET ^{high} , n (%)	38 (42%)
MET ^{low} , n (%)	52 (58%)
每个治疗组可评价的患者	
rilotumumab+ ECX	62 (78%)
安慰剂 + ECX	28 (74%)
MET FISH	
每个治疗组可评价的患者	75 (64%)
rilotumumab+ ECX	49 (61%)
安慰剂 + ECX	26 (68%)
循环药效学生物标记物	
具有可评价的可溶性MET或总HGF的患者	109 (92%)
rilotumumab+ ECX	76 (95%)
安慰剂 + ECX	33 (87%)

肿瘤MET表达—免疫组化(IHC)

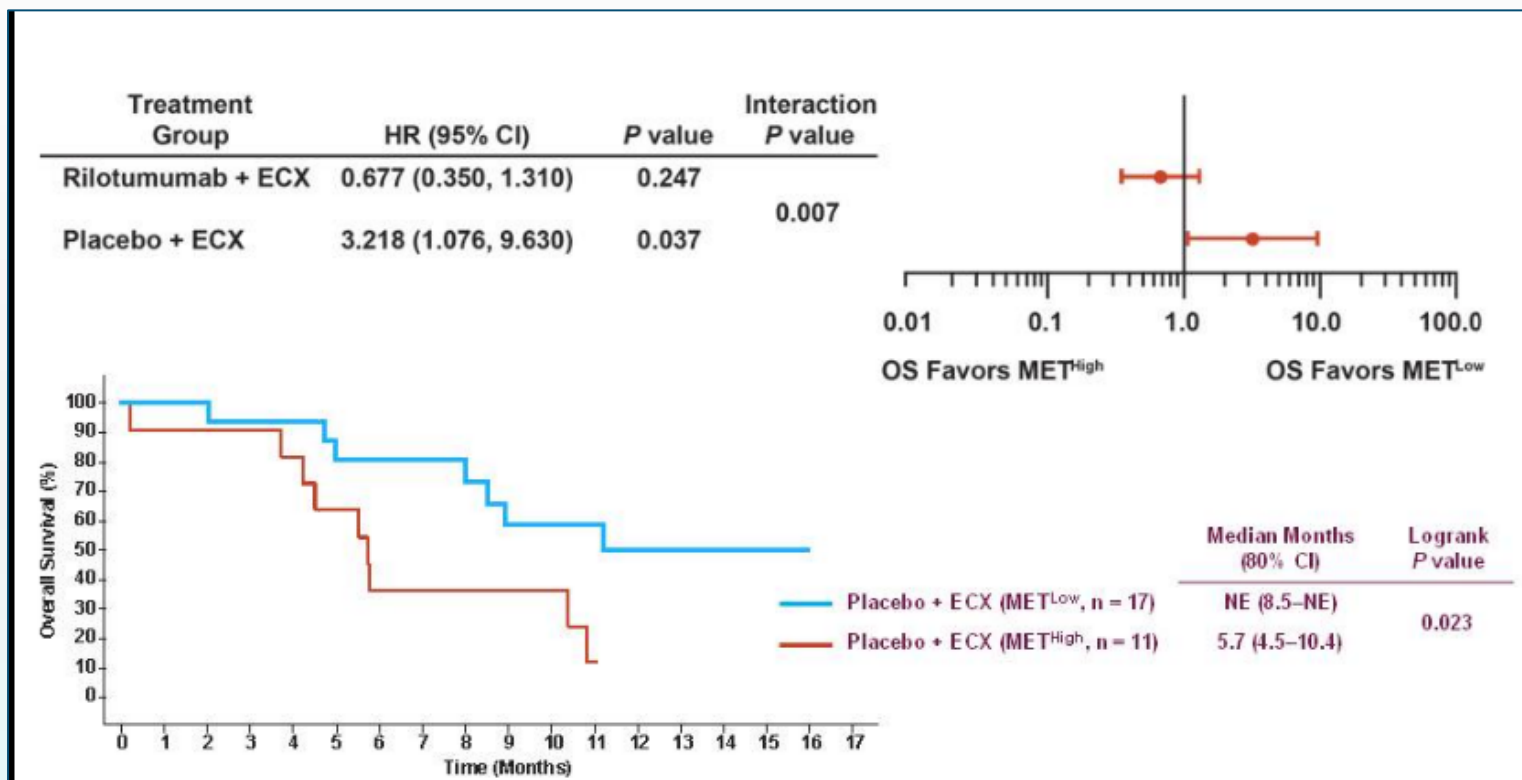
- ◆ 临床实验评分标准由中心实验室决定
 - MET^{high}: >50%肿瘤细胞存在胞浆染色 $\geq 1+$
 - MET^{low}: $\leq 50\%$ 肿瘤细胞存在胞浆染色 $\geq 1+$
- ◆ 评分方法被认为具有可重复性



MET^{high}患者从rilotumumab中获益更多



MET表达增高可能是预测和预后因子



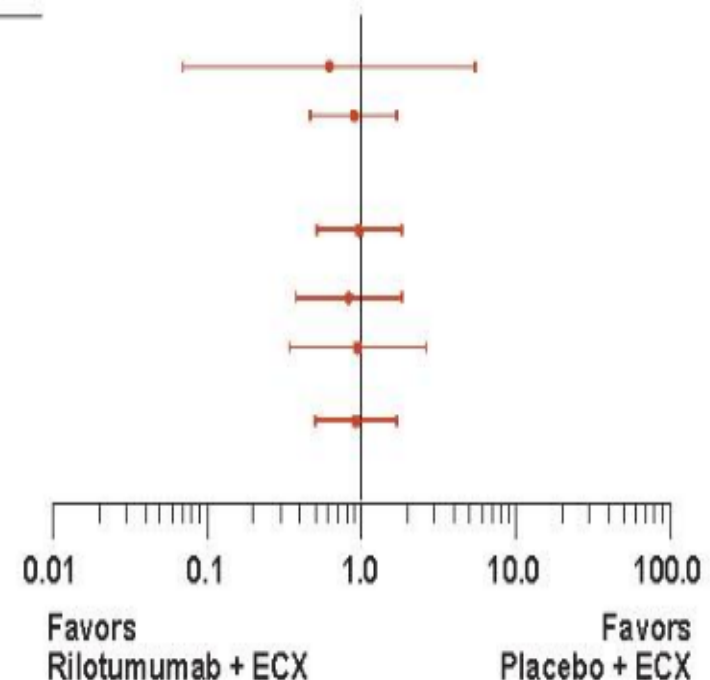
MET表达较高的胃癌患者可能有较差的预后，但却可能从 rilotumumab 治疗中获益更多

在MET^{High}亚组中, rilotumumab的安全性可控

	MET ^{High}		MET ^{Low}		未经选择的	
	R (n=27)	P (n=11)	R (n=35)	P (n=17)	R (n=81)	P (n=39)
任何AE, n (%)	27 (100)	11 (100)	34 (97)	17 (100)	80 (99)	39 (100)
≥ 度AE, n (%)	24 (89)	9 (82)	31 (89)	13 (76)	70 (86)	29 (74)
严重AE, n (%)	16 (59)	7 (64)	22 (63)	6 (35)	47 (58)	19 (49)
致死性AE, n (%)	0 (0)	2 (18)	8 (23)	2 (12)	9 (11)	6 (15)

MET基因拷贝数增加与OS无关

Biomarker Subgroup		HR (95% CI)	P value	Interaction P value
A	FISH ⁺	0.615 (0.069–5.451)	0.662	0.752
	FISH ⁻	0.895 (0.469–1.708)	0.736	
B	FISH ⁺	< 0.001 (< 0.001–NA)	0.999	0.390
	FISH ⁻	0.966 (0.511–1.824)	0.914	
C	FISH ⁺	0.830 (0.376–1.831)	0.644	0.965
	FISH ⁻	0.947 (0.341–2.629)	0.916	
Overall		0.924 (0.501–1.705)	0.801	



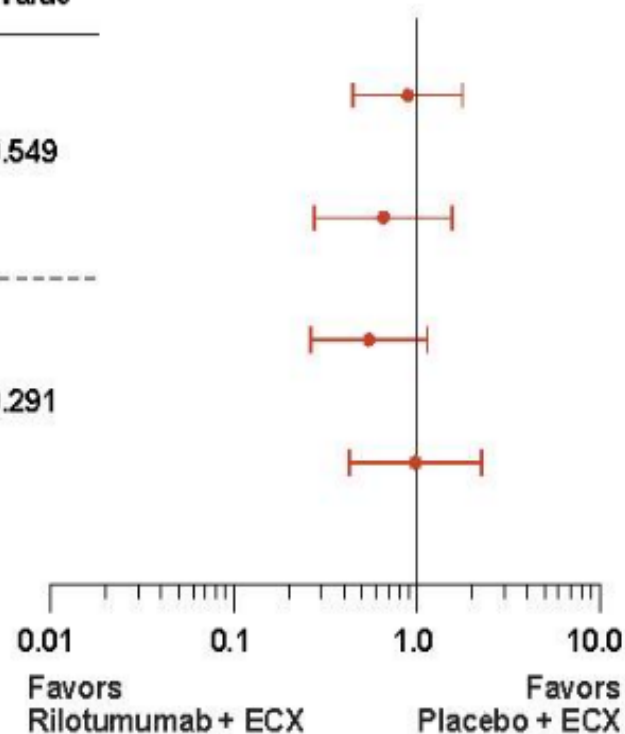
A: Mean ratio *MET*/centromeric copy number > 2 (+) vs ≤ 2 (-)
B: ≥ 15 copies of *MET* in > 10% of the tumor cells (+) vs rest (-).
C: ≥ 4 copies of *MET* in 40% of the tumor cells (+) vs rest (-).

基线循环血HGF和可溶性MET未显现与OS相关

Parameter	Biomarker Subgroup	HR (95% CI)	P value	Interaction P value
Soluble MET	Low*	0.892 (0.448–1.778)	0.746	0.549
	High*	0.656 (0.275–1.564)	0.341	
Total HGF	Low†	0.548 (0.261–1.149)	0.111	0.291
	High†	0.984 (0.428–2.265)	0.970	

*Low, ≤ 271.54 ng/mL; high, > 271.54 ng/mL.

†Low, ≤ 1059.47 pg/mL; high, > 1059.47 pg/mL.



结 论

- ◆ 肿瘤MET的高表达可以预测rilotumumab联合ECX方案化疗的临床获益
- ◆ 肿瘤MET高表达可能是预后不良因素，但其不良预后可以被rilotumumab逆转
- ◆ rilotumumab在MET高表达的患者具有可控的安全性

基于以上结果，计划选择MET阳性的G/EGJ患者行III期研究来确认



- ◆ MET可能是胃癌的Driver基因
- ◆ II期研究中，对靶向人群进行了较为充分的研究
- ◆ 期待III期临床研究结果





胃癌靶向治疗研究

- 细胞表面受体抑制剂：

Her-2, EGFR, VEGF, IGF-1R, c-Met

- 细胞周期相关的药物靶标：

丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂

- 表观遗传变化的抑制剂：

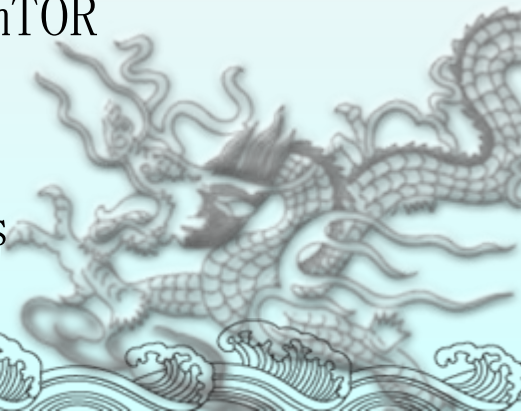
组蛋白乙酰化酶（HDAC）抑制剂

- 下游信号抑制剂：

HSP 90, Ubiquitin-proteasome, mTOR

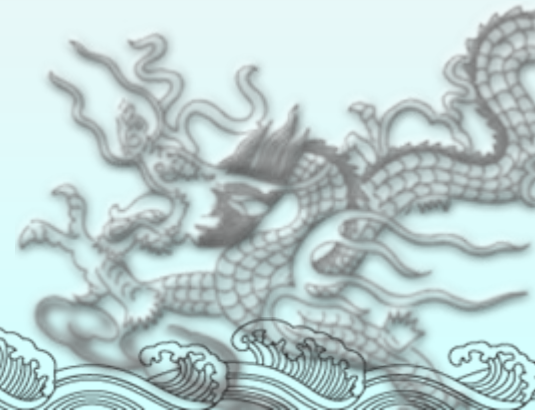
- 其它机制：

MMP inhibitors, COX inhibitors



靶向药物治疗胃癌的困惑

- 分子通路的复杂性
- 微薄的治疗受益掩盖于复杂的临床生物学特点中？
- 找到driver gene，方能通向成功
- 与化疗药物的相互作用和配伍？
- ...



胃癌二线治疗的随机对照研究

Second Line Therapy of Advanced Gastric Cancer

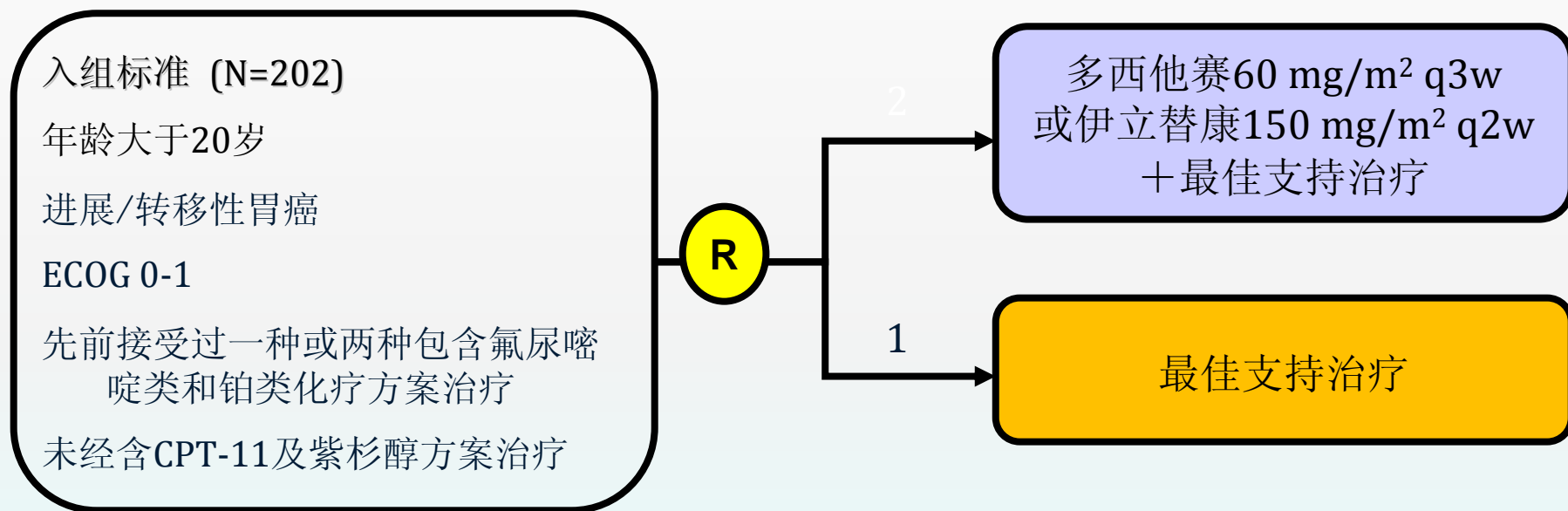
- N=40 compared IRI to BSC¹
 - PS 0-2
 - OS 4 vs. 2.4 m [HR 0.48, p=.012]¹
- Phase III of 2nd line chemo (N=133)vs. BSC (N=69)²
 - PS 0-1
 - OS 5.3 vs. 3.8 m [HR 0.67, p=.007]
 - No difference between IRI and docetaxel
- GRANITE: 439 randomized to everolimus, 217 to placebo³
 - Median OS everolimus 5.4 m vs 4.3 m [NS]

1. Thuss-Patience et al. Eu J Cancer 2011; 47:2306

2. Kang et al. J Clin Oncol 2012; 13:1513.

3. Van Cutsem et al. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl 4; abstr LBA3)

二线化疗联合最佳支持治疗(BSC)对比仅行BSC治疗 经治的晚期胃癌的多中心、随机III期研究

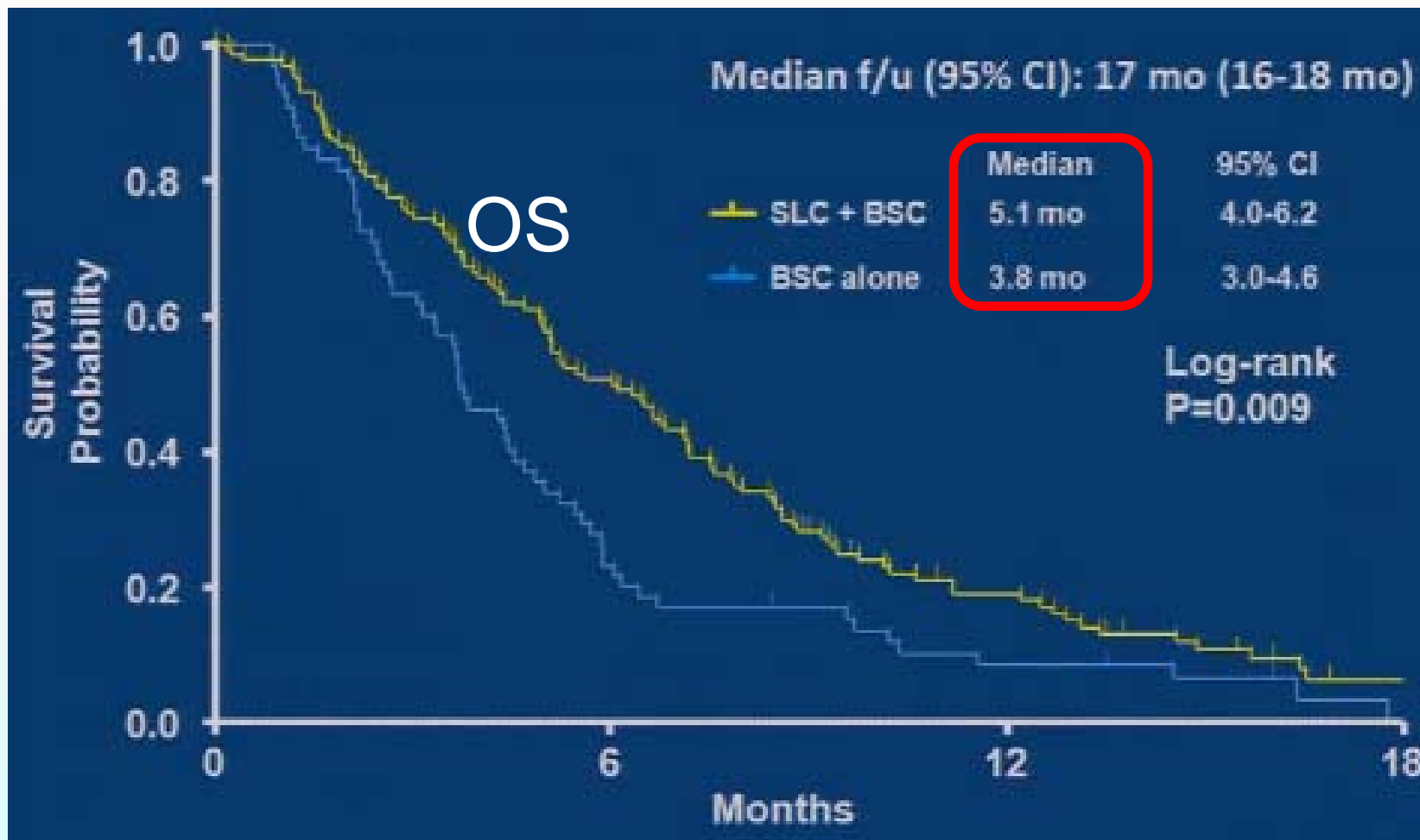


主要终点：OS

研究根据患者PS、此前接受化疗的次数进行随机分层

所有入组的患者都接受预先设定的标准BSC

晚期胃癌二线化疗对比BSC可明显延长OS



Randomized phase III study of irinotecan (CPT-11) versus weekly paclitaxel (wPTX) for advanced gastric cancer (AGC) refractory to combination chemotherapy (CT) of fluoropyrimidine plus platinum (FP): WJOG4007 trial.

伊立替康对比紫杉醇周疗用于氟尿嘧啶+铂类联合化疗耐药晚期胃癌的随机III期研究：WJOG4007研究

Shinya Ueda, Shuichi Hironaka

Gastrointestinal Group of West Japan Oncology Group

Emilio Bajetta, Irene Floriani, et al, ASCO 2012 Abs # 4002

研究设计

AGC refractory to prior FP confirmed by imaging
Age 20-75, PS 0-2, No history of IRI or Taxane

RANDOMIZATION

Stratified by
Institution, PS 0-1/2, target lesion -/+

weekly Paclitaxel
80 mg/m² d1, 8, 15 q4w

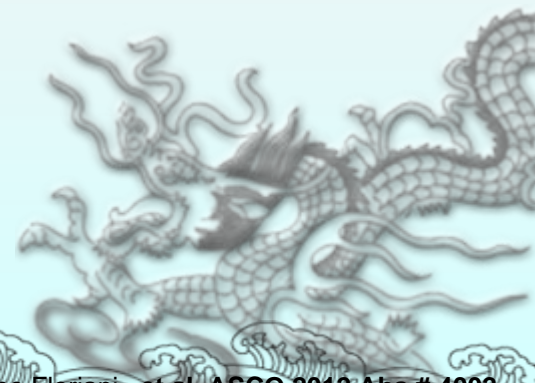
IRI
150 mg/m² d1, 15 q4w

研究终点和统计学考量

- ◆ 首要研究终点：OS
- ◆ 次要研究终点：
 - ◆ RR
 - ◆ PFS
 - ◆ 毒性
 - ◆ 三线化疗的机率
- 统计学考量
 - 预计中位OS：
 - 紫杉醇周疗 5个月：参考
 - 伊立替康 7.5个月：研究性（优效性）
 - 双侧 $\alpha = 5\%$, 把握度为80%
 - 未设中期分析
 - 需要220位患者

入组标准

- ◆ 组织学明确为不可切除或复发胃腺癌
- ◆ 既往FP联合化疗治疗期间或最后一次CT检查一个月以内进展
- ◆ 既往未经紫衫类或伊立替康化疗
- ◆ 年龄位于20-75岁
- ◆ ECOG评分：0-2
- ◆ 器官功能良好
- ◆ 病灶可测量或评估
- ◆ 无严重的腹膜转移
- ◆ 知情同意书



患者临床特征（1）

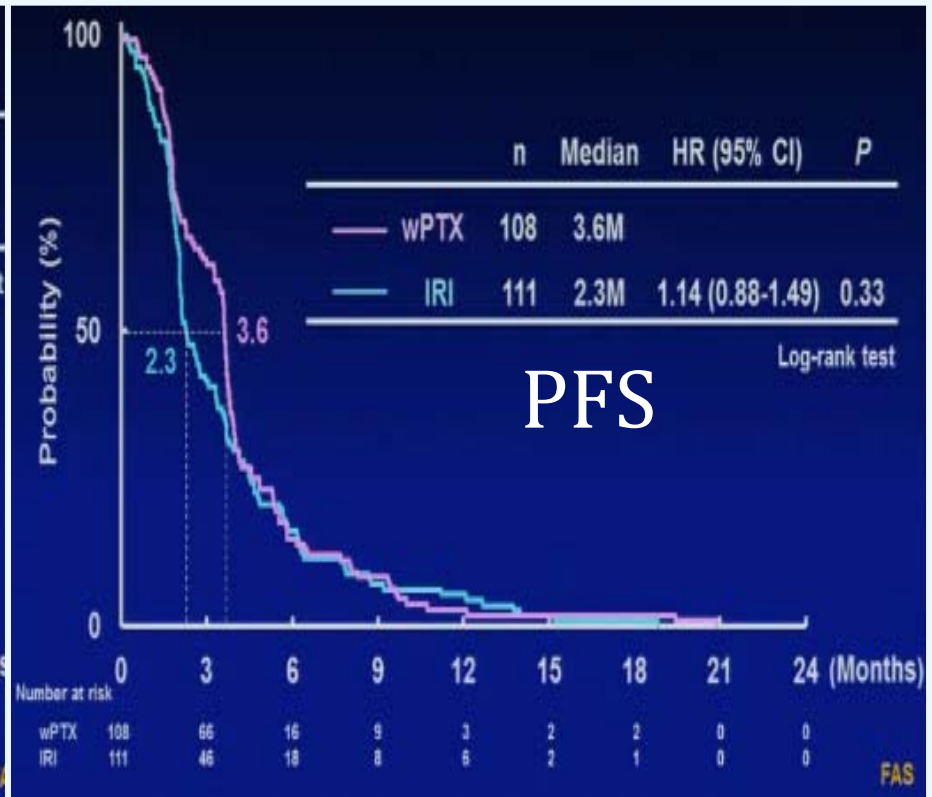
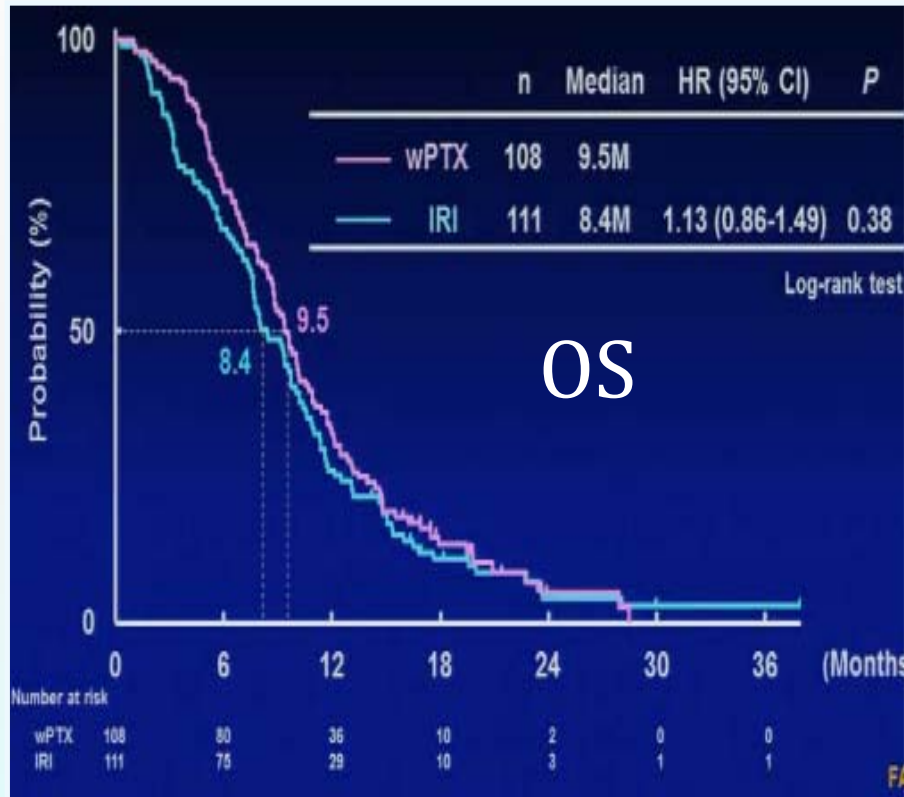
		wPTX (n=108)	IRI (n=111)	P
Age	Median (range)	64.5 (37-75)	65 (38-75)	0.72
Gender	Male	84	87	1.00
	Female	24	24	
PS	0-1	104	107	1.00
	2	4	4	
Gastrectomy	+	37	39	0.58
	-	71	72	
Prior CT	S-1+CDDP	92	102	0.30
	Cape+CDDP	13	8	
	S-1+Oxa	3	1	

Fisher's exact test

患者临床特征（2）

		wPTX (n=108)	IRI (n=111)	<i>P</i>
Target lesion	+	91	88	1.00
	-	17	23	
Histology*	Intestinal	54	54	0.97
	Diffuse	54	57	
Peritoneal mets	+	28	28	1.00
	-	80	83	
No. of metastatic sites	≤1	57	64	0.59
	2≤	51	47	
* Lauren classification		Fisher's exact test		

研究结果：OS和PFS



研究结果：有效率

	n	CR	PR	SD	PD	NE	CR+PR	P
wPTX	91	0	19	38	32	2	21%	0.24
IRI	88	1	11	28	45	3	14%	

RECIST 1.0

Fisher's exact test

3度以上血液学毒性（%）

	wPTX (n=108)	IRI (n=110)	<i>P</i>
Leukocytes	20.4	19.1	0.87
Neutrophils	28.7	39.1	0.12
Hemoglobin	21.3	30.0	0.16
Platelets	0.9	1.8	1.00

CTCAE 3.0

Fisher's exact test

3度以上非血液学毒性（%）

	wPTX (n=108)	IRI (n=110)	<i>P</i>
Nausea	1.9	4.5	0.45
Vomiting	2.8	0.9	0.37
Anorexia	7.4	17.3	0.04
Diarrhea	0.9	4.5	0.21
Hyponatremia	3.7	15.5	0.005
Neuropathy (Sens.)	7.4	0	0.003
Febrile Neutropenia	2.8	9.1	0.08
Treatment Related Death	2.8	3.6	1.00

CTCAE 3.0

Fisher's exact test

后续化疗情况

	wPTX (n=108)	IRI (n=111)	P
Received 3 rd line CT	97 (90%)	80 (72%)	0.001
IRI containing	81 (75%)	5 (5%)	
Taxane containing	8 (7%)	67 (60%)	
Others	8 (7%)	8 (7%)	

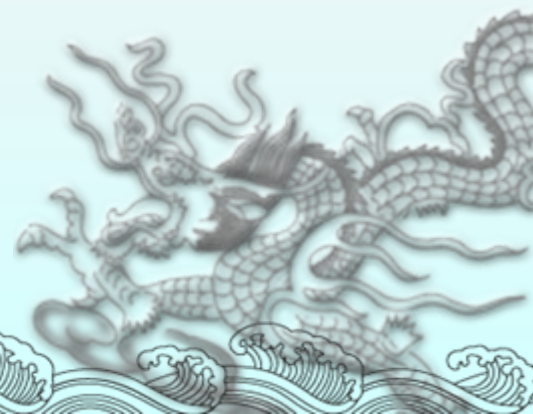
Fisher's exact test

WJOG4007研究结论

- ◆ 未能证明伊立替康在OS上优于紫杉醇周疗
- ◆ 紫杉醇周疗可作为将来晚期胃癌二线化疗III期研究的对照组

胃癌二线化疗的思考

- 肯定了二线化疗的价值
- 单药vs 双药？
- 其他靶向药物的地位
- 体力状况稍差的患者能否获益？
- 多学科以及姑息对症治疗的重要性



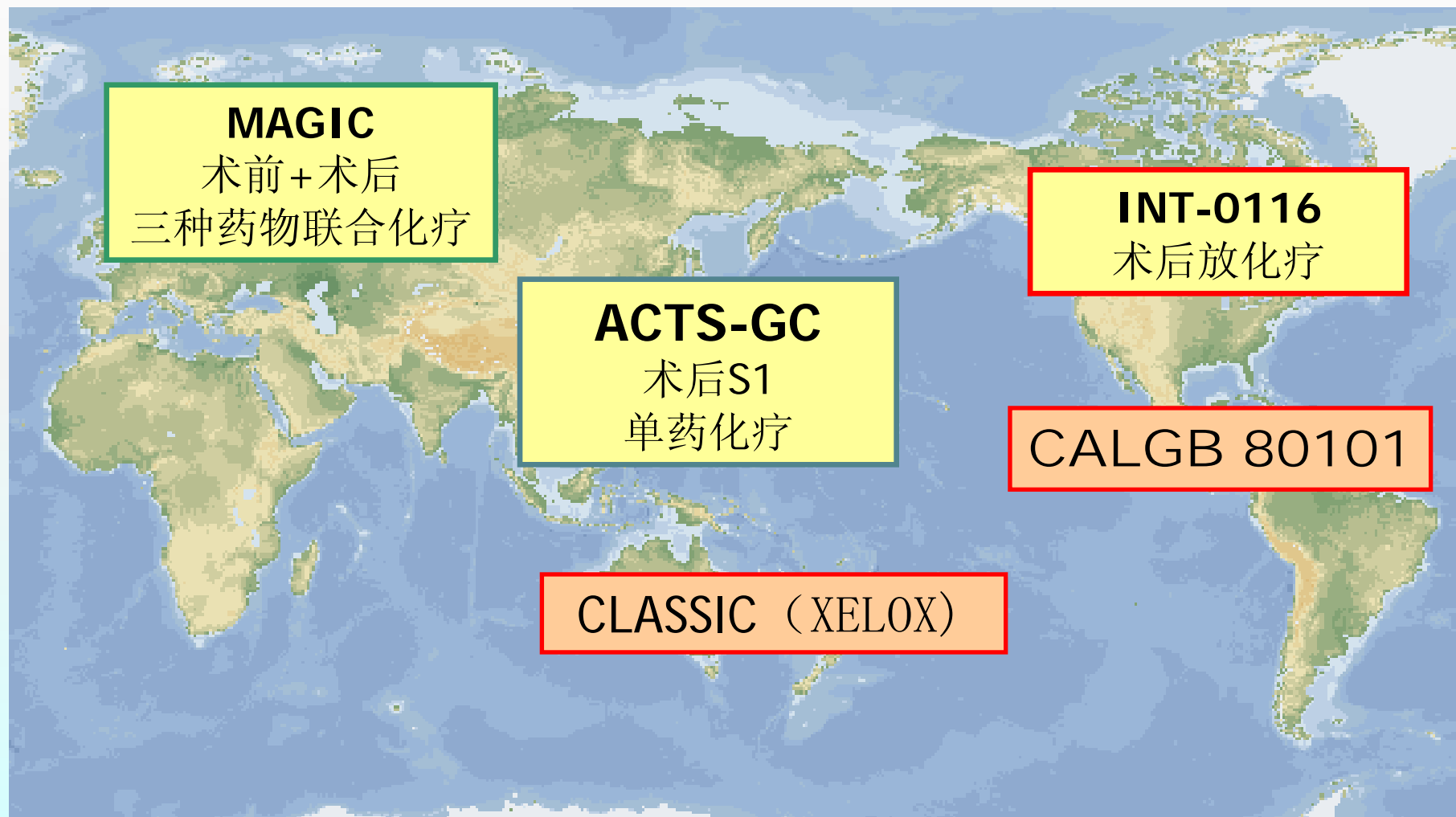
内 容

- ◆ 晚期胃癌姑息化疗
 - 分子靶向药物
 - 二线治疗方案
- ◆ 胃癌术后辅助化疗方案



全球胃癌辅助治疗的历史和现状

亚、欧、美：不同术式、不同复发、不同辅助治疗模式



ITACA-S

Intergroup Trial of Adjuvant Chemotherapy in Adenocarcinoma of the Stomach trial

Comparison of a sequential treatment with irinotecan (CPT-11) plus 5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (LV) followed by docetaxel and cisplatin versus a 5-FU/LV regimen as postoperative treatment for radically resected gastric cancer

**比较伊立替康+5-FU/LV序贯多西紫杉醇+顺铂对比
5-FU/LV方案作为胃癌根治术后的辅助治疗**

Emilio Bajetta, Irene Floriani, Maria Di Bartolomeo, Roberto Labianca,
On behalf of ITACA-S group

试验组的理论基础

- ◆ FOLFIRI 相比与DDP联合，血液学、肾、神经毒性、口腔炎的发生更少
- ◆ 多西紫杉醇、顺铂和5-FU方案在OR及OS方面有优势，但3-4度AEs严重
- ◆ FOLFIRI序贯多西紫杉醇+顺铂
 - ◇ 通过考虑每种药物的毒性，最小化AEs
 - ◇ ITMO研究中，序贯治疗的可行性已得到证实
- ◆ 更多的药物对比单药FU/CF辅助化疗，是否可以进一步提高扩大淋巴结清扫根治术后患者疗效？

研究设计

独立、非盈利。多中心、随机、优效性试验

胃
胃食管结合部
腺癌

R

对照组

5-FU 400-600 mg/m² d1-2, q14
LV 100 mg/m² d1-2, q14
for 9 cycles

试验组

CPT-11 180 mg/m² on d1,
LV 100 mg/m² d1-2,
5-FU 400-600 mg/m² d1-2, q14;
for 4 cycles

序贯

docetaxel 75 mg/m² d1,
cisplatin 75 mg/m² d1, q 21
for 3 cycles

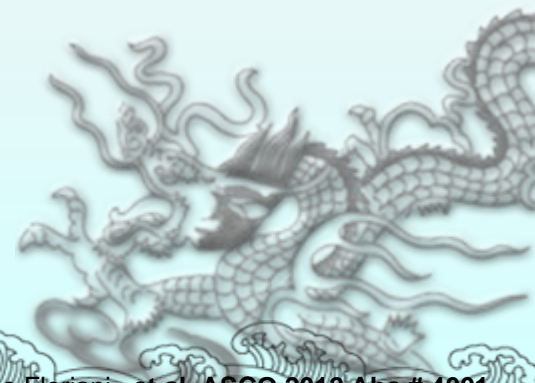
分层:

中心

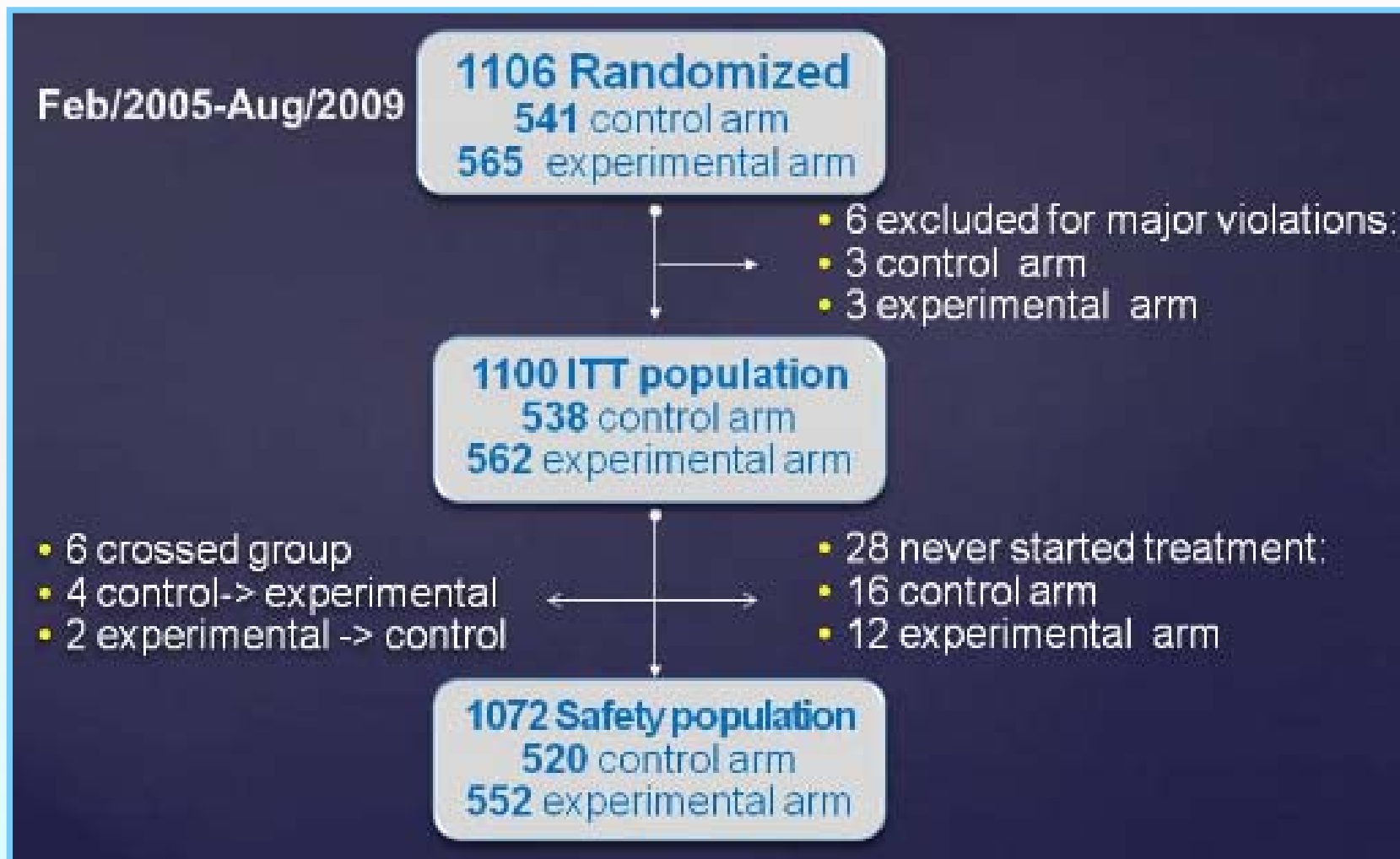
淋巴结转移 (N-/N+0)

入组标准

- ◆ 病理学证实为胃或胃食管结合部肿瘤
- ◆ 胃全切或次全切术，至少D1淋巴结清扫（推荐D2）
- ◆ pN+或pT2b-3-4
- ◆ 既往未行放疗和/或化疗
- ◆ 术中完全恢复
- ◆ 术后3-8周开始化疗



入组情况



基线特征

	Total (n.1100)	Experimental arm (n.562)	Control arm (n.538)
Age (yrs) %			
median (range)	62 (24-77)	62 (30-76)	61 (24-77)
> 70 yrs	16	17	15
Sex %			
Male	63	62	65
ECOG %			
0	90	91	88
1	10	9	12
Histology (acc. Lauren) %			
Diffuse	40	40	40
Intestinal	35	36	35
Mixed	11	10	11
Other classification (WHO)	14	14	14

手术情况

Characteristics	Total (n.1100)	Experimental arm (n.562)	Control arm (n.538)
Node dissection %			
D1	25	24	27
D2	72	73	71
D3	3	3	2
Examined node %			
<i>median</i>	27	27	26
<15	11	12	11
15-24	33	33	32
≥ 25	56	55	57
Tumor site %			
GE junction	12	13	11
Proximal	3	3	2
Distal	59	57	59
Multicenter	26	26	26

TNM分期情况

	Total (n.1100)	Experimental arm (n.562)	Control arm (n.538)
Stage (UICC6th) %			
Ib	8	8	8
II	32	32	31
IIIa	27	25	29
IIIb	14	14	14
IV	17	19	17
N (UICC7th) %			
N0	9	10	8
N1(1-2)	19	19	20
N2 (3-6)	26	26	26
N3a (7-15)	30	28	32
N3b (>15)	16	17	14

治疗依从性

Experimental arm

Completed: 76%

- per protocol: 17%
- modified: 59%

Discontinued: 24%

- Adverse events 15%
- Death 1%
- Withdrawal 7%
- Progressive disease 1%

Control arm

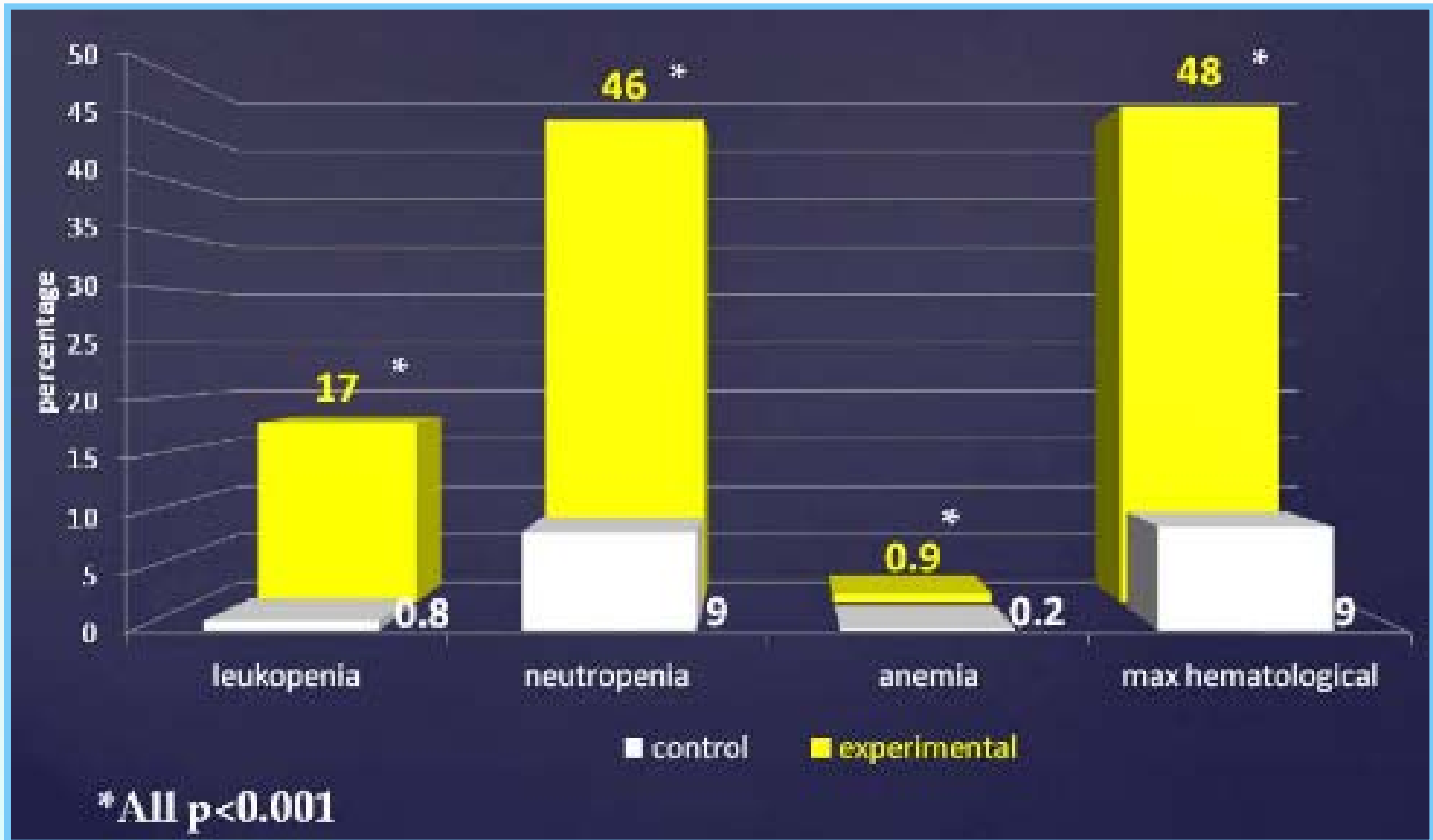
Completed: 86%

- per protocol: 36%
- modified: 50%

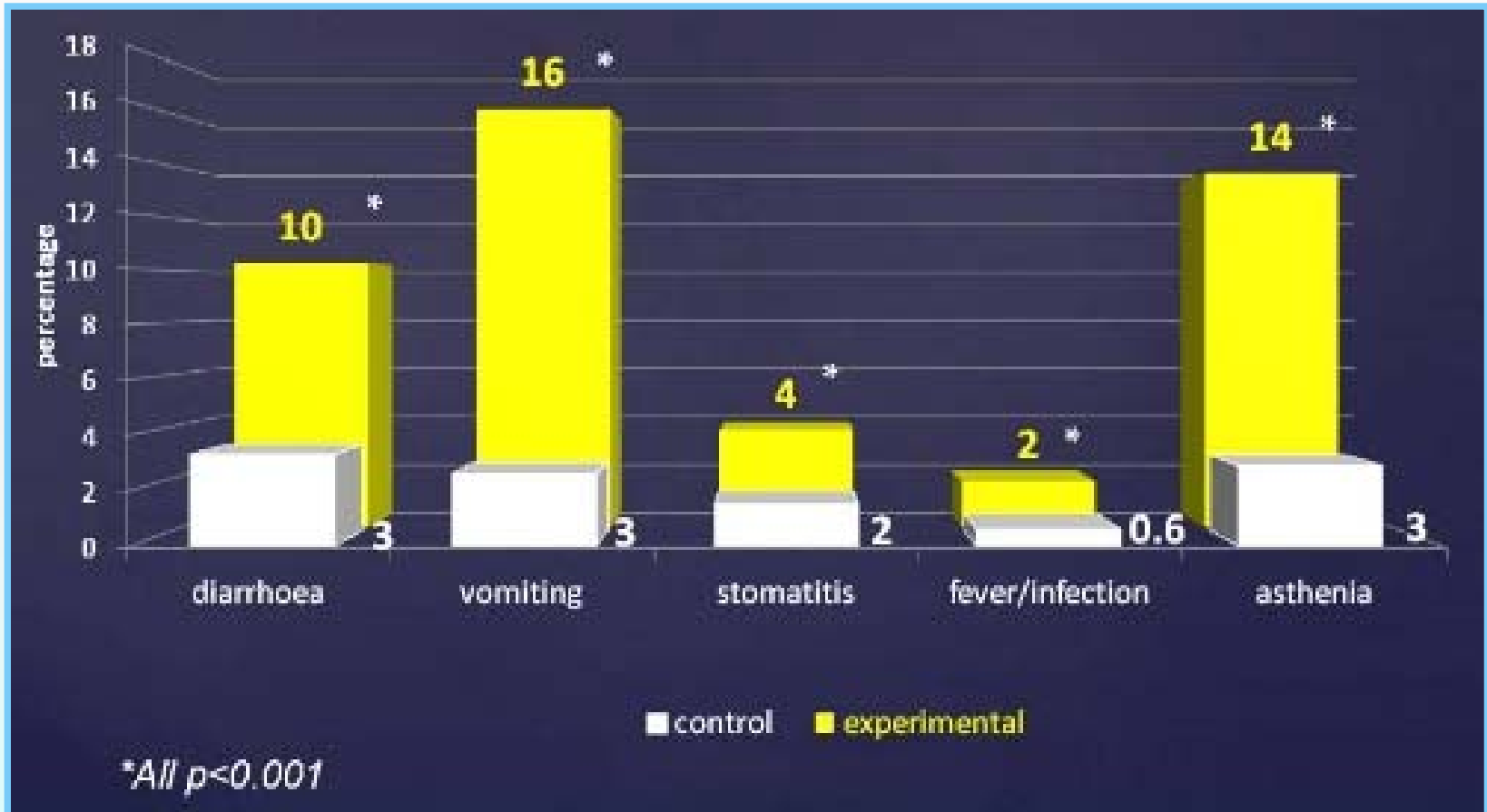
Discontinued: 14%

- Adverse events 6%
- Death 1%
- Withdrawal 4%
- Progressive disease 3%

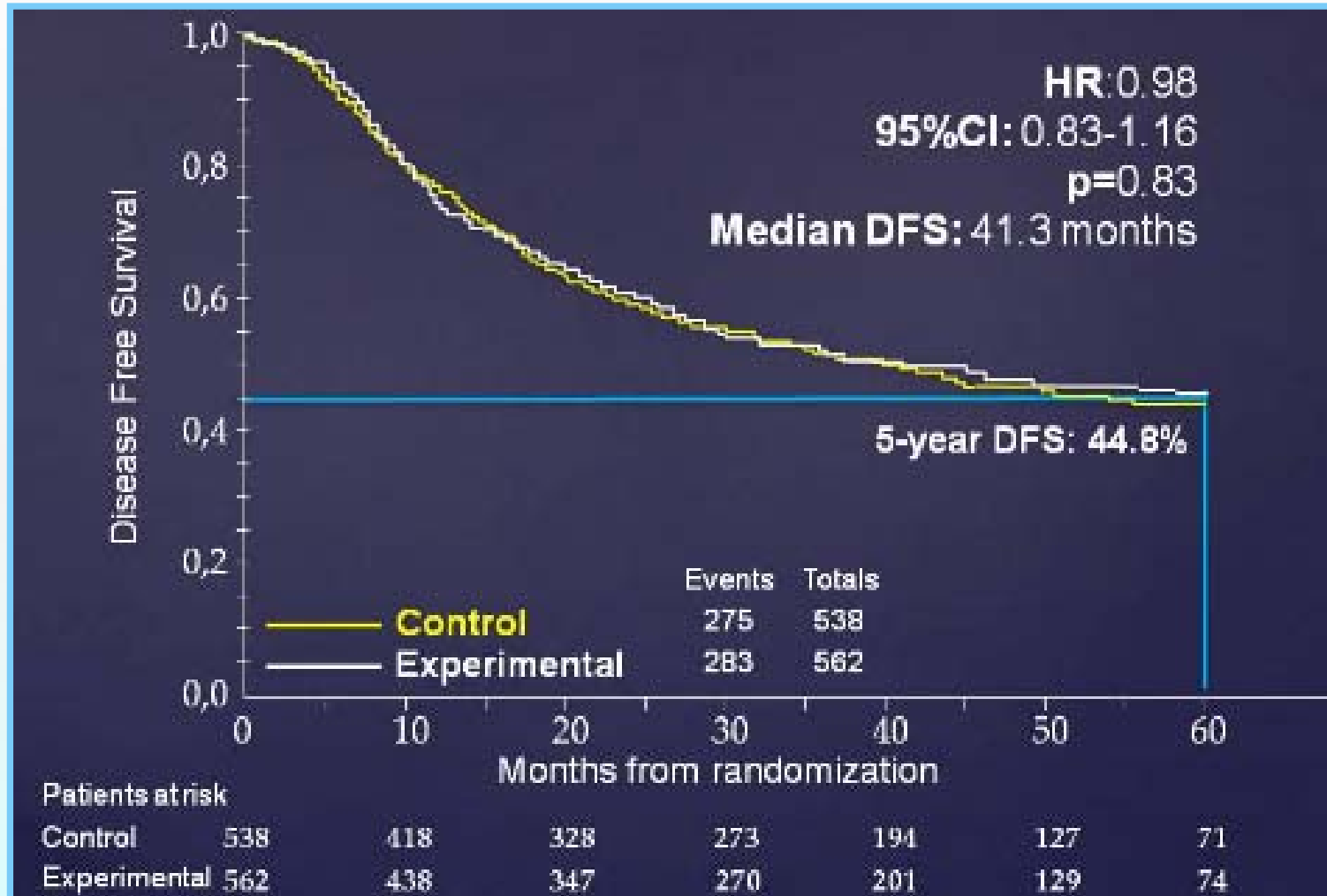
3-4度血液学毒性



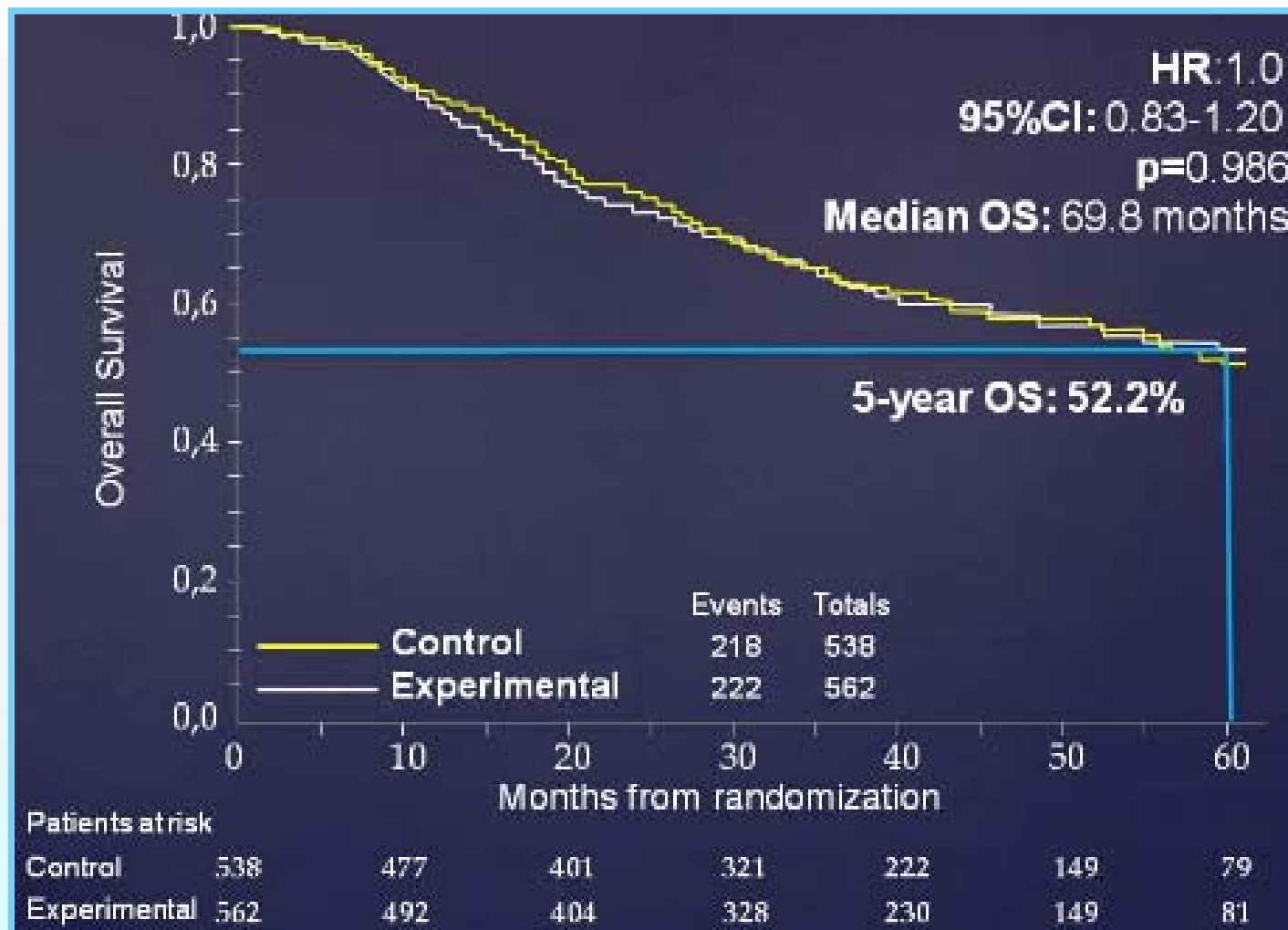
3-4度非血液学毒性



研究结果： DFS



研究结果： OS



治疗失败的部位

中位随访时间：48个月（35.5-62.2）

Events	Overall (n.1100)	Experimental arm (n.562)	Control arm (n.538)
Relapse/Deaths %	558 (51)	283 (50)	275 (51)
Deaths %	440 (40)	222 (39)	218 (40)
Relapse site ^{**} : %			
locoregional	10	10	10
both	8	9	7
distant	82	81	83

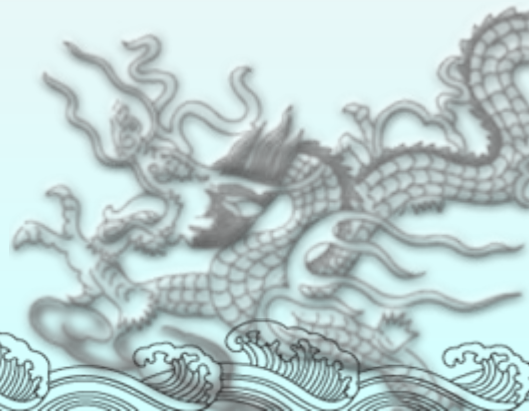
^{**}% calculated on the total of relapses

ITACA-S结论

- ◆ 西方例数最多的比较两种不同的胃癌辅助化疗方案的研究
- ◆ 超过75%的患者接受D2切除
- ◆ 序贯方案疗效不优于FU/LV，毒副反应增加

辅助治疗中值得思考的问题

- ◆ 胃癌单纯手术治疗不足够，需要术后辅助治疗
- ◆ 但是：
- ◆ 最佳的术后辅助化疗方案？
- ◆ 否需要根据分期选择方案？
- ◆ 术后腹腔灌注化疗的价值？
- ◆ D2术后辅助放疗的价值？
- ◆ ...





谢谢!