



## 白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥治疗胃癌腹膜转移的疗效分析

唐程, 王妍, 于珊, 沈振斌, 熊桑, 侯安继, 刘天舒, 崔越宏

引用本文:

唐程, 王妍, 于珊, 等. 白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥治疗胃癌腹膜转移的疗效分析[J]. 中国临床医学, 2020, 27(6): 983-987.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201539>

### 您可能感兴趣的其他文章

#### Articles you may be interested in

#### 安罗替尼联合化疗治疗晚期软组织肉瘤的近期疗效及安全性分析

The short-term efficacy and safety of anlotinib combined with chemotherapy in treatment of advanced soft tissue sarcoma

中国临床医学. 2019, 26(3): 378-381 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190054>

#### 舒尼替尼和索拉非尼一线治疗转移性肾细胞癌的疗效评估和比较

Comparison between the efficacy of sunitinib and sorafenib in the first-line therapy on metastatic renal cell carcinoma

中国临床医学. 2018, 25(3): 327-332 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20171057>

#### 来那度胺联合利妥昔单抗治疗1~3a级滤泡性淋巴瘤的疗效和安全性

Efficacy and safety of lenalidomide combined with rituximab in the treatment of grade 1-3a follicular lymphoma patients

中国临床医学. 2020, 27(5): 756-760 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201794>

#### FLOT方案新辅助化疗联合腹腔镜D2根治术在局部进展期胃癌中的应用及预后价值分析

Application and prognostic value of FLOT neoadjuvant chemotherapy combined with laparoscopic D2 radical resection in patients with locally advanced gastric cancer

中国临床医学. 2020, 27(6): 988-991 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201697>

#### 不可手术切除的肝转移癌行50Gy/10f分割模式立体定向放疗疗效评估

Stereotactic body radiotherapy with 50 Gy in 10 fractions for unresectable liver metastasis

中国临床医学. 2020, 27(6): 1007-1010 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200254>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201539

## 白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥治疗胃癌腹膜转移的疗效分析

唐程<sup>1</sup>, 王妍<sup>1</sup>, 于珊<sup>1</sup>, 沈振斌<sup>2</sup>, 熊桑<sup>3</sup>, 侯安继<sup>3</sup>, 刘天舒<sup>1</sup>, 崔越宏<sup>1\*</sup>

1. 复旦大学附属中山医院肿瘤内科, 上海 200032

2. 复旦大学附属中山医院普外科, 上海 200032

3. 上海市徐汇区中心医院肿瘤科, 上海 200031

**[摘要]** **目的:**探讨白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥(AS方案)治疗胃癌腹膜转移的疗效。**方法:**回顾性分析2018年9月至2019年12月复旦大学附属中山医院和上海市徐汇区中心医院收治的18例胃癌伴腹膜转移患者予AS方案治疗的疗效,其中10例中-大量腹水患者仅起病时予以穿刺抽液并腹腔注药1次。AS具体方案:一线治疗采用第1天和第8天白蛋白结合型紫杉醇125 mg/m<sup>2</sup>,第1天至第14天替吉奥80 mg/m<sup>2</sup>分2次口服,每3周治疗1次。化疗6次后若无疾病进展,予以白蛋白结合型紫杉醇或替吉奥交替维持治疗。每2个月复查CT进行疗效评估和生存随访。**结果:**男性10例,女性8例,中位年龄58.5岁,中位无进展生存时间(progression free survival, PFS)为(10.00±2.51)个月,中位总生存时间(overall survival, OS)为(14.00±0.85)个月。客观有效率(objective response rate, ORR)为44.44%,疾病控制率(disease control rate, DCR)为77.78%。腹膜转移伴恶性腹水10例,有腹水和无腹水患者的中位PFS分别为(7.00±1.46)个月和(11.00±1.28)个月( $P=0.43$ )。主要不良反应为手足综合征、脱发、腹泻和中性粒细胞下降。**结论:**AS方案一线治疗胃癌腹膜转移,疗效可期,耐受性良好。针对敏感位点予以精准治疗有助于延长生存时间。

**[关键词]** 胃癌;腹膜转移;白蛋白结合型紫杉醇;替吉奥

**[中图分类号]** R 735.2 **[文献标志码]** A

## Efficacy analysis of combined albumin-bound paclitaxel with tegafur regimen in gastric cancer patients with peritoneal metastasis as first-line treatment

TANG Cheng<sup>1</sup>, WANG Yan<sup>1</sup>, YU Shan<sup>1</sup>, SHEN Zhen-bin<sup>2</sup>, XIONG Sang<sup>3</sup>, HOU An-ji<sup>3</sup>, LIU Tian-shu<sup>1</sup>, CUI Yue-hong<sup>1\*</sup>

1. Department of Medical Oncology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

2. Department of General Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

3. Department of Medical Oncology, Xuhui Central Hospital, Shanghai 200031, China

**[Abstract]** **Objective:** To explore the efficacy of albumin-bound paclitaxel (Abraxane) combined with tegafur (S-1) in the treatment of peritoneal metastasis of gastric cancer. **Methods:** Clinical data of 18 gastric cancer patients with peritoneal metastasis admitted to Zhongshan Hospital, Fudan University and Xuhui District Central Hospital of Shanghai from September 2018 to December 2019 and treated by AS (Abraxane plus S-1) regimen were retrospectively analyzed, and 10 patients with middle-large ascites were treated by abdominocentesis and intraperitoneal injection only once. All patients were treated with AS (Abraxane plus S-1) regimen during their first-line treatment. Abraxane (125 mg/m<sup>2</sup>, d1 and d8) and S-1 (80 mg/m<sup>2</sup>, bid, d1-14) were administered every 3 weeks. If no disease progression occurred after 6 cycles of chemotherapy, Abraxane and S-1 would be administered alternately as a subsequent maintenance treatment. CT evaluation and regular follow-up were conducted every 3 months. **Results:** Totally, 10 males and 8 females were enrolled with a median age of 58.5 years. The median progression-free survival (PFS) time and overall survival (OS) time was (10.00±2.51) months and (14.00±0.85) months, respectively. Meanwhile, the overall response rate (ORR) and disease control rate (DCR) of these patients was 44.44% and 77.78%, respectively. There were 10 patients with peritoneal metastasis and malignant ascites. The median PFS of patients with or without ascites was (7.00±1.46) months and (11.00±1.28) months, respectively ( $P=0.43$ ). The main adverse events were hand-foot syndrome, alopecia, diarrhea, and neutropenia. **Conclusion:** AS regimen exhibited promising efficacy and well tolerance in first-line treatment of gastric cancer patients with peritoneal metastasis. Precise treatment against specific target might prolong survival time.

**[Key Words]** gastric cancer; peritoneal metastasis; albumin-bound paclitaxel; tegafur

**[收稿日期]** 2020-07-04

**[接受日期]** 2020-10-28

**[基金项目]** 上海市自然科学基金“科技创新行动计划”(19ZR1409500). Supported by the Project of Shanghai Natural Science Foundation (19ZR1409500).

**[作者简介]** 唐程, 博士生. E-mail: 12301010070@fudan.edu.cn

\* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990, E-mail: cui.yuehong@zs-hospital.sh.cn

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,每年新发病例达 46.4 万例,死亡率居恶性肿瘤第二位<sup>[1]</sup>。由于我国人口基数大,每年新发和死亡病例分别占世界总数的 46.9%和 47.7%,是真正的胃癌大国<sup>[2-3]</sup>。胃癌预后不良的主要原因是肿瘤转移,胃癌根治术后腹膜种植性转移占 40%~50%,是影响预后的首要因素。一旦发生腹膜转移,5 年生存率不足 5%。因此,积极探索治疗胃癌腹膜转移的方案,对提高胃癌整体疗效和改善预后非常重要及迫切。

胃癌患者发生腹膜转移,特别是伴有恶性腹水,预后极差<sup>[4]</sup>。常规化疗方案难以进一步提高患者的生存时间,因此学者们不断探寻新的治疗靶点和治疗策略。有研究<sup>[5-6]</sup>表明,紫杉醇和替吉奥在胃癌腹膜转移病灶处浓度高,且近年来新型紫杉醇,即白蛋白结合型紫杉醇,对胃癌腹膜转移显示较好疗效<sup>[7-9]</sup>。因此,本研究主要针对 18 例腹膜转移的胃癌患者,分析一线应用白蛋白结合型紫杉醇和替吉奥(AS 方案)治疗的疗效和安全性。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2018 年 9 月至 2019 年 12 月复旦大学附属中山医院和上海市徐汇区中心医院收治的 18 例腹膜转移胃癌患者采用 AS 方案治疗的疗效。

1.2 治疗方案 AS 具体方案:白蛋白结合型紫杉醇 125 mg/m<sup>2</sup>,d1 和 d8,替吉奥 80 mg/m<sup>2</sup> d1~d14 分 2 次口服,每 3 周化疗 1 次。化疗 6 次后予以白蛋白结合型紫杉醇和替吉奥交替维持治疗。其中 10 例中大量腹水患者均在初治时放腹水,证实腹水中存在恶性肿瘤细胞,并予以腹腔内灌注化疗,予普通溶剂型紫杉醇 30 mg,一线治疗过程中仅此灌注 1 次。每 2 个月复查 CT 评估病情,采用 RECIST 1.1 版实体瘤疗效评价标准<sup>[10]</sup>进行疗效评估。采用 NCI-CTCAE 5.0 版<sup>[11]</sup>进行不良反应评价。

1.3 随访方式 采用电话方式随访,末次随访时间为 2020 年 3 月,中位随访 13 个月。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 17.0 分析数据。两组计量资料间比较采用独立 *t* 检验。利用 Kaplan-Meier 生存分析计算各组患者的中位无进展生存时间(PFS)和中位总生存时间(OS)及其 95%置信区间(confidence interval, CI),并用 log-rank 检验比较两组患者 PFS 或 OS 的差异。检验水准( $\alpha$ )为 0.05。

## 2 结果

2.1 一般资料分析 结果(表 1)显示:男性患者 10 例,女性患者 8 例。其中中-大量腹水患者 10 例。

表 1 18 例患者基本临床资料分析

指标	例数 <i>n</i> (%)
年龄	
≤65 岁	12(66.67)
>65 岁	6(33.33)
性别	
男	10(55.56)
女	8(44.44)
体能状况评分	
0 分	10(55.56)
1 分	8(44.44)
Lauren 分型	
肠型	3(16.67)
混合型	7(38.89)
弥漫型	8(44.44)
腹水	
有	10(55.56)
无	8(44.44)

2.2 疗效分析 结果(表 2)显示:18 例患者中无完全缓解(complete response, CR)病例,8 例部分缓解(partial response, PR),6 例病情稳定(stable disease, SD),4 例疾病进展(progressive disease, PD)。客观有效率(CR+PR)为 44.44%,疾病控制率(CR+PR+SD)为 77.78%。HER-2 基因阳性患者 3 例,一线治疗和维持治疗均加用曲妥珠单抗,3 例患者的 PFS 分别为 16 个月、13 个月和 8 个月。2 例患者 MET 基因扩增,一线治疗疗效欠佳,1 例患者 PFS 为 4 个月。另 1 例既是 HER-2 阳性又有 MET 扩增,PFS 为 8 个月,MET 扩增患者二线更换为克唑替尼后疾病控制良好。

表 2 18 例胃癌腹膜转移患者 AS 方案治疗后的疗效分析

指标	PFS(月)	95% CI	<i>P</i> 值
疗效评估			0.000
PR( <i>n</i> =8)	12.00±1.95	8.19~15.81	
SD( <i>n</i> =6)	11.00±1.75	8.57~15.43	
PD( <i>n</i> =4)	4.00±0.87	2.30~5.69	
Lauren 分型			0.126
肠型( <i>n</i> =3)	未达到	—	
混合型( <i>n</i> =7)	6.00±1.30	3.43~8.57	
弥漫型( <i>n</i> =8)	8.00±1.28	5.47~10.53	
腹水			0.43
有( <i>n</i> =10)	7.00±1.46	4.14~9.86	
无( <i>n</i> =8)	11.00±1.28	8.47~13.53	

2.3 生存时间分析 结果(图 1)显示:18 例患者的中位 PFS(达终点事件 11 例)为(10.00±2.51)个月(95%CI 5.07~14.93),中位 OS(达终点事件 8 例)为

(14.00±0.85)个月(95%CI 12.33~15.67)。腹膜转移伴恶性腹水患者的中位PFS为(7.00±1.46)个月,不伴恶性腹水患者的中位PFS为(11.00±1.28)个月。Lauren分型肠型患者仅3例,至末次随访时一线治疗尚未进展;混合型患者的中位PFS为(6.00±1.30)个月,弥漫型患者的PFS为(8.00±1.28)个月。疾病得到有效控制(PR+SD)患者的中位PFS为(12.00±1.56)个月,疾病进展(PD)患者的中位PFS

为(4.00±0.87)个月。

2.4 不良反应分析 结果(表3)显示:18例患者接受AS方案治疗后耐受性良好。1级手足综合征1例,2级手足综合征1例;1级脱发1例,2级脱发2例;1级中性粒细胞下降1例,2级中性粒细胞下降3例,3级中性粒细胞下降1例,4级中性粒细胞下降1例;1级腹泻1例,2级腹泻1例。

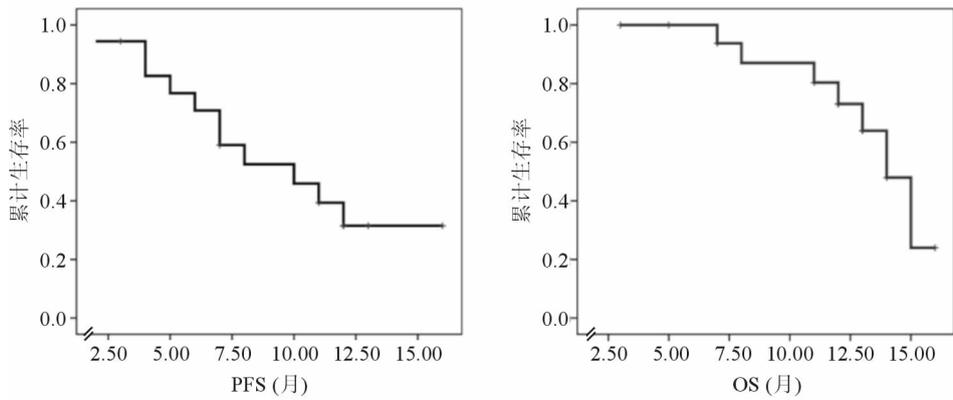


图1 18例胃癌腹膜转移患者一线应用AS方案治疗的PFS和OS生存曲线

表3 18例胃癌腹膜转移患者治疗后不良反应分析

指标	G1级	G2级	G1+G2 n(%)	G3级	G4级	G3+G4 n(%)
手足综合征	1	1	2(11.11)	0	0	0(0.00)
脱发	1	2	3(16.67)	0	0	0(0.00)
中性粒细胞下降	1	3	4(22.22)	1	1	2(11.11)
腹泻	1	1	5(11.11)	0	0	0(0.00)

### 3 讨论

随着基因检测技术的普及和发展,越来越多的患者进行二代测序基因检测,来寻找有效的治疗靶点。单纯化疗治疗晚期胃癌,中位生存时间约为11.2个月<sup>[12]</sup>。2010年发表于*Lancet*的ToGA研究<sup>[13]</sup>表明,HER-2基因阳性患者的OS达13.8个月,OS突破1年。为进一步延长患者的生存时间,寻找新的治疗靶点和新的治疗策略显得尤为重要。

弥漫型胃癌容易发生腹膜转移,那么不同的Lauren分型是否对化疗药物的敏感性不同呢?本团队2019年于*Gastric Cancer*发表的研究<sup>[14]</sup>表明,胃癌根治术后辅助化疗患者中肠型胃癌对奥沙利铂更为敏感,但对于弥漫型胃癌并没有从含奥沙利铂的方案辅助化疗中获益。既然奥沙利铂对弥漫型胃癌疗效欠佳,那么紫杉类药物是否对弥漫型胃癌更敏感呢?ABSOLUTE研究<sup>[8]</sup>发现,采用白蛋

白结合型紫杉醇治疗的腹膜转移患者的中位PFS及OS显著延长,分别为5.7个月和9.9个月,而且腹水及腹膜转移的患者应用白蛋白结合型紫杉醇具有更好的效果<sup>[9]</sup>。

白蛋白结合型紫杉醇采用人血清白蛋白(HSA)作为载体,通过高压均质技术将紫杉醇和HSA制成紫杉醇结合白蛋白纳米颗粒。药物注入血后,迅速崩解、分散为体积更小的白蛋白-紫杉醇复合物,可结合并活化血管内皮细胞上的gp60白蛋白受体,继而与细胞膜上的窖蛋白相互作用,通过胞吞转运作用将之运送至肿瘤细胞间质。肿瘤细胞可分泌对白蛋白具有特殊亲和力的SPARC蛋白,主动捕获肿瘤间质中的白蛋白-紫杉醇复合物,并将其聚集在肿瘤细胞周围。由于肿瘤新生血管内皮细胞高表达gp60受体,并且在肿瘤区域的SPARC蛋白也处于高表达状态,因此“gp60-窖蛋白/胞膜窖-SPARC蛋白”的特殊转运机制赋予白蛋

白结合型紫杉醇对肿瘤组织的独特靶向性和穿透性,使药物高度集中于肿瘤组织,更好地增加疗效,减少对正常组织的伤害。

在胃癌领域中,白蛋白结合型紫杉醇的应用已取得一定进展。2016年日本进行过一项多中心研究<sup>[8]</sup>,共入组16例手术不可切除或经一线化疗180d后复发的胃癌患者,接受白蛋白结合型紫杉醇和替吉奥联合方案,结果表明使用白蛋白结合型紫杉醇(260 mg/m<sup>2</sup>,d1)联合替吉奥(80 mg/m<sup>2</sup>,分2次口服,d1~d14,每3周治疗1次)方案可耐受,ORR为54.5%,中位PFS为5.8个月。

徐瑞华教授团队<sup>[15]</sup>研究表明,73例接受AS方案一线治疗的晚期胃癌患者,中位PFS为9.63个月,OS为14.60个月;ORR为58.9%,DCR为87.7%;3~4级不良反应主要为白细胞减少(13.7%),中性粒细胞减少(12.3%)、贫血(5.5%)、血小板减少(1.4%)、腹泻(6.8%)、呕吐(2.7%)、周围神经病变(1.4%)和手足综合征(1.4%)。与本研究结果类似:AS方案治疗胃癌腹膜转移的患者疗效确切,中位PFS为10个月,OS为14个月;主要的不良反应为中性粒细胞下降和手足综合征,无不可预期的不良反应发生。

本研究主要为胃癌腹膜转移病例,55.56%(10例)患者为腹膜转移伴中-大量腹水,仅在初始诊断时予以1次普通溶剂型紫杉醇30mg腹腔灌注化疗。日本PHEONIX-GC研究<sup>[16]</sup>主要入组胃癌腹膜转移患者,试验组和对照组以2:1随机分组。试验组IP方案:紫杉醇20 mg/m<sup>2</sup> d1和d8腹腔给药,S-1 80 mg/m<sup>2</sup> d1~d14口服+紫杉醇50 mg/m<sup>2</sup> d1和d8静脉给药,每3周用药1次;对照组SP方案:S-1 80 mg/m<sup>2</sup> d1~d21口服+顺铂60 mg/m<sup>2</sup> d8静脉给药,每5周用药1次。IP组和SP组的中位OS分别为17.7个月和15.2个月,而对于中-大量腹水患者,IP组和SP组的OS分别为13.0个月和6.8个月( $P < 0.05$ )。本研究与PHEONIX-GC研究的不同点在于,PHEONIX-GC研究是每周都做腹腔给药化疗,而本研究仅在起病时予以1次腹腔给药,之后在AS方案一线治疗过程中,腹水控制良好,无需再行腹腔穿刺放液。

18例患者中,3例患者HER-2基因阳性,均予以曲妥珠单抗联合AS方案治疗,6个疗程后又予以曲妥珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇或替吉奥单药交替维持治疗,其中1例为HER-2基因阳性同时MET基因扩增,该病例一线治疗的PFS明显短

于仅HER-2基因阳性的患者。2例患者MET基因扩增,且Lauren分型均为弥漫型,使用一线AS方案肿瘤发生进展后予以克唑替尼治疗,截至本研究末次随访时,病情仍在控制中,其中HER-2基因阳性同时合并MET基因扩增患者发生了脑转移。有研究<sup>[17]</sup>表明,胃癌标本中FISH(原位荧光杂交)方法检测的MET扩增与IHC(免疫组化)方法检测的MET阳性表达,具有良好的一致性。有学者应用c-MET抑制剂INC280作用于胃癌细胞的研究<sup>[18-20]</sup>表明,INC280对c-MET高表达的弥漫型胃癌细胞MKN45具有生长抑制作用,而对c-MET低表达的肠型胃癌细胞MKN28则不具有生长抑制作用。可见,MET基因可能会成为弥漫型胃癌新的治疗靶标。

综上所述,AS方案一线治疗胃癌腹膜转移疗效可期,安全性良好,有望进行大规模随机对照临床试验,进一步予以验证。

## 参考文献

- [1] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] SIEGEL R, NAISHADHAM D, JEMAL A. Cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62(1): 10-29.
- [3] LIN Y S, UEDA J, KIKUCHI S, et al. Comprehensive epidemiology of gastric cancer between Japan and China[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(39): 4421-4428.
- [4] 赵俊杰,周荣健,张启,等.胃癌腹膜转移风险评估模型的建立及其预测价值[J].中华胃肠外科杂志,2017,20(1): 47-52.
- [5] OSUGI H, TAKADA N, TAKEMURA M, et al. Oral fluoropyrimidine anticancer drug TS-1 for gastric cancer patients with peritoneal dissemination[J]. Oncol Rep, 2002, 9(4): 811-815.
- [6] IMANO M, PENG Y F, ITOH T, et al. A preliminary study of single intraperitoneal administration of paclitaxel followed by sequential systemic chemotherapy with S-1 plus paclitaxel for advanced gastric cancer with peritoneal metastasis[J]. Anticancer Res, 2012, 32(9): 4071-4075.
- [7] NAKAYAMA N, ISHIDO K, CHIN K, et al. A phase I study of S-1 in combination with nab-paclitaxel in patients with unresectable or recurrent gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2017, 20(2): 350-357.
- [8] SHITARA K, TAKASHIMA A, FUJITANI K, et al. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric cancer (ABSOLUTE): an open-label, randomised, non-inferiority, phase 3 trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2017, 2(4): 277-287.

- [9] TAKASHIMA A, SHITARA K, FUJITANI K, et al. Peritoneal metastasis as a predictive factor for nab-paclitaxel in patients with pretreated advanced gastric cancer; an exploratory analysis of the phase III ABSOLUTE trial[J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(1): 155-163.
- [10] SCHWARTS L H, SEYMOUR L, LITIÈRE S, et al. RECIST 1.1-Standardisation and disease-specific adaptations; perspectives from the RECIST Working Group[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 62: 138-145.
- [11] US Department of Health and Human Services, the National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events(CTCAE v5.0)[EB/OL]. (2017-11-27)[2020-10-02]. [https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_5.0/](https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_5.0/).
- [12] CUNNINGHAM D, STARLING N, RAO S, et al. Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute of the United Kingdom. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(1): 36-46.
- [13] BANG Y J, VAN CUTSEM E, FEYEREISLOVA A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomized controlled trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9742): 687-697.
- [14] CHENG X, YU S, WANG Y, et al. The role of oxaliplatin in the adjuvant setting of different Lauren's type of gastric adenocarcinoma after D2 gastrectomy: a real-world study[J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(3): 587-597.
- [15] HE M M, WANG F, JIN Y, et al. Phase II clinical trial of S-1 plus nanoparticle albumin-bound paclitaxel in untreated patients with metastatic gastric cancer[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(11): 3575-3582.
- [16] ISHIGAMI H, FUJIWARA Y, FUKUSHIMA R, et al. Phase III trial comparing intraperitoneal and intravenous paclitaxel plus S-1 versus cisplatin plus S-1 in patients with gastric cancer with peritoneal metastasis: PHOENIX-GC Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(19): 1922-1929.
- [17] KIM H S, CHON H J, KIM H, et al. MET in gastric cancer with liver metastasis: the relationship between MET amplification and Met overexpression in primary stomach tumors and liver metastasis[J]. *J Surg Oncol*, 2018, 117(8): 1679-1686.
- [18] SOHN S H, KIM B, SUL H J, et al. INC280 inhibits Wnt/ $\beta$ -catenin and EMT signaling pathways and its induce apoptosis in diffuse gastric cancer positive for c-MET amplification[J]. *BMC Res Notes*, 2019, 12(1): 125.
- [19] 黄国强,黄一波,张海强,等. 四种常见受体酪氨酸激酶在胃癌中的表达及对预后的影响[J]. *中华全科医学*, 2019, 17(9):1458-1462.
- [20] 王雅平,洪军,王健,等. 伴神经内分泌分化胃癌远处转移危险因素分析[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2019, 40(3): 309-355.

[本文编辑] 翟铖铖,贾泽军

