

# 奥沙利铂联合替吉奥的新辅助化疗方案 治疗进展期胃癌的临床研究

冯允<sup>1</sup>, 何裕隆<sup>1,2\*</sup>

1. 中山大学附属第一医院 胃肠外科中心, 广东 广州 510080

2. 中山大学附属第七医院 消化医学中心, 广东 深圳 518000

**【摘要】** 目的 评估奥沙利铂联合替吉奥新辅助化疗方案术前治疗进展期胃癌患者的临床疗效及安全性。方法 回顾性分析 2014 年 9 月至 2017 年 8 月于中山大学附属第一医院胃肠外科中心治疗的 53 例进展期胃癌患者的临床资料。患者于胃癌根治术前行奥沙利铂联合替吉奥新辅助化疗。本文分析临床疗效、预后及不良反应。结果 所有患者均完成 2 个周期或以上的化疗。客观缓解率为 60.4%, 疾病控制率为 96.2%。完全缓解 3 例, 部分缓解 29 例, 病情稳定 19 例, 病情进展 2 例。患者 3 年总生存率为 58.5%。完全缓解和部分缓解的患者总生存率较病情稳定和病情进展的患者有获益, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 奥沙利铂联合替吉奥方案用于进展期胃癌的新辅助化疗具有较高的有效性和安全性。化疗达到缓解的患者较其他患者的预后更好。

**【关键词】** 进展期胃癌; 新辅助化疗; 奥沙利铂; 替吉奥; 疗效; 安全性

## Clinical research of oxaliplatin combined with S-1 as neoadjuvant chemotherapy for patients with advanced gastric cancer

Feng Yun<sup>1</sup>, He Yulong<sup>1,2\*</sup>

1. Center of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

2. Center of Digestive Disease, the Seventh Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Shenzhen 518000, Guangdong, China

**【Abstract】 Objective** To evaluate the clinical efficacy and safety of oxaliplatin combined with S-1 in neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer. **Method** From September 2014 to August 2017, the clinical data of 53 patients with advanced gastric cancer in Center of Gastrointestinal Surgery of the First Affiliated Hospital were analyzed. The patients were given neoadjuvant chemotherapy with oxaliplatin plus S-1. We analyzed clinical efficacy, prognosis and side reactions. **Result** Each patient was given 2 or more cycles of chemotherapy. The effective rate is 60.4% and disease control rate is 96.2%. 3 patients achieved complete response, 29 patients achieved partial response, 19 patients were in stable disease, 2 patients appeared progressive disease. The 3-year overall survival rate is 58.5%. Patients in complete response and partial response have better overall survival rate than those in stable disease and progressive disease group. The difference is significant. **Conclusion** Oxaliplatin combined with S-1 as neoadjuvant chemotherapy shows good efficacy and safety. Patients achieved response have better prognosis.

**【Key words】** Advanced gastric cancer; Neoadjuvant chemotherapy; Oxaliplatin; S-1; Efficacy; Safety

胃癌是中国常见的消化道恶性肿瘤, 其发病率居所有恶性肿瘤第 2 位, 死亡率居恶性肿瘤第 3 位, 其主要治疗方式为胃癌根治术。但我国胃癌患者往往初诊时间较晚, 约 90% 的病例为进展期

胃癌, 其术后复发率高, 远期生存率低<sup>[1,2]</sup>。研究表明, 术前新辅助化疗能够降低肿瘤术后病理分期以及提高手术切除率<sup>[3]</sup>。在化疗方案选择方面, 《胃癌诊疗规范(2018 年版)》推荐使用铂类与氟尿嘧啶类药物联合的两药方案<sup>[4]</sup>。本研究旨在探讨局部进展期胃癌采用奥沙利铂联合替吉奥(S-1+

第一作者: 冯允, 医师, E-mail: yunfengward2016@Outlook.com

\* 通信作者: 何裕隆, 主任医师, E-mail: heyulong@mail.sysu.edu.cn

oxaliplatin, SOX)的术前化疗方案的疗效、患者预后及化疗安全性。

## 1 资料和方法

1.1 患者一般资料 收集2014年9月至2017年8月于中山大学附属第一医院胃肠外科中心收治的53例行术前SOX方案化疗的局部进展期胃癌患者。纳入标准为:①术前化疗前经我院胃镜检查及病理活检证实为胃腺癌的患者;②根据腹部CT证实临床分期为cT<sub>3-4b</sub>N<sub>0-3</sub>M<sub>0-1</sub>的进展期胃癌患者, M<sub>1</sub>患者限腹膜后淋巴结转移;③无肝、肺、骨、脑等远处转移;④患者ECOG评分0~2分;⑤患者化疗前未接受任何放疗或手术等抗肿瘤治疗的;⑥化疗前评估患者心肺功能、骨髓造血功能可耐受化疗;⑦患者及家属知情理解需接受SOX方案化疗并签署知情同意书。

### 1.2 治疗方法

1.2.1 化疗方法 所有患者术前均接受SOX方案化疗,具体用药方法:第1天根据体表面积(body surface area, BSA)按130 mg/m<sup>2</sup>剂量给予奥沙利铂,用葡萄糖溶液稀释后静脉滴注,第1天下午至第15天上午每日早晚餐后各1次口服替吉奥(BSA < 1.25 m<sup>2</sup>, 80 mg/d; 1.25 m<sup>2</sup> ≤ BSA < 1.50 m<sup>2</sup>, 100 mg/d; BSA ≥ 1.50 m<sup>2</sup>, 120 mg/d),第15~21天休息。每21天为1个周期。

1.2.2 化疗疗效评定标准 完成2~3个周期化疗后,患者行腹部CT检查,根据实体瘤疗效评价标准1.1(response evaluation criteria in solid tumor 1.1, RECIST 1.1)评估化疗效果<sup>[5]</sup>。疗效分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、病情稳定(stable disease, SD)、病情进展(progress disease, PD)。客观缓解率=(CR+PR)例数/总例数×100%,疾病控制率=(CR+PR+SD)例数/总例数×100%。CT评价达到可行R0切除术的患者,停药2周后行胃癌根治术,暂未达到R0切除术标准的患者则继续行化疗。患者出现进展或严重并发症时考虑更换方案或停药。

1.2.3 手术方法 全部患者均行胃癌根治术及D2或D2+淋巴结清扫术治疗。其中39例患者行全胃切除术,14例患者行胃大部分切除术。术后肿瘤病灶及淋巴结均行病理检查。

1.3 随访 术后患者均接受我中心随访专员电话随访。记录患者的总生存。最后随访时间为2020

年8月。

1.4 统计方法 采用SPSS 22.0进行统计分析,计数资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,计量资料组间比较采用 $t$ 检验,计数资料组间比较采用 $\chi^2$ 检验,用Kaplan-Meier法绘制生存曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 患者术前化疗疗效评价 患者年龄范围为21~72岁,年龄(58.06±9.03)岁。所有患者均完成2个周期或2个周期以上化疗,化疗后影像学结果显示,CR3例(5.7%),PR29例(54.7%),SD19例(35.8%),PD2例(3.8%),客观缓解率为60.4%,疾病控制率为96.2%(表1)。

表1 患者临床资料

项目	例数	比例(%)
性别		
男	31	58.5
女	22	41.5
缓解程度		
完全缓解	3	5.7
部分缓解	29	54.7
病情稳定	19	35.8
病情进展	2	3.8
临床分期		
II	5	9.4
III	40	75.5
IV	8	15.1
手术方式		
全胃切除	39	73.6
胃大部分切除	14	26.4

2.2 化疗不良反应 化疗过程中无化疗相关死亡事件发生。常见化疗不良反应为骨髓抑制、恶心呕吐、皮疹等。有5例患者出现恶心呕吐,予以帕洛诺司琼静脉注射后症状好转。6例患者出现骨髓抑制,其中白细胞减少有4例,血小板减少有1例,三系减少患者1例。白细胞减少患者经皮下注射重组人粒细胞刺激因子治疗后白细胞恢复正常,血小板减少患者经皮下注射重组人白介素治疗后血小板恢复正常。有1例患者出现皮疹。未发生Ⅲ度或以上的化疗不良反应,没有化疗或手术相关性死亡。

2.3 患者预后分析 术后所有患者均获得随访。患者3年总生存率为58.5%(图1A)。根据化疗效果将患者分组比较生存率发现,CR+PR患者总生

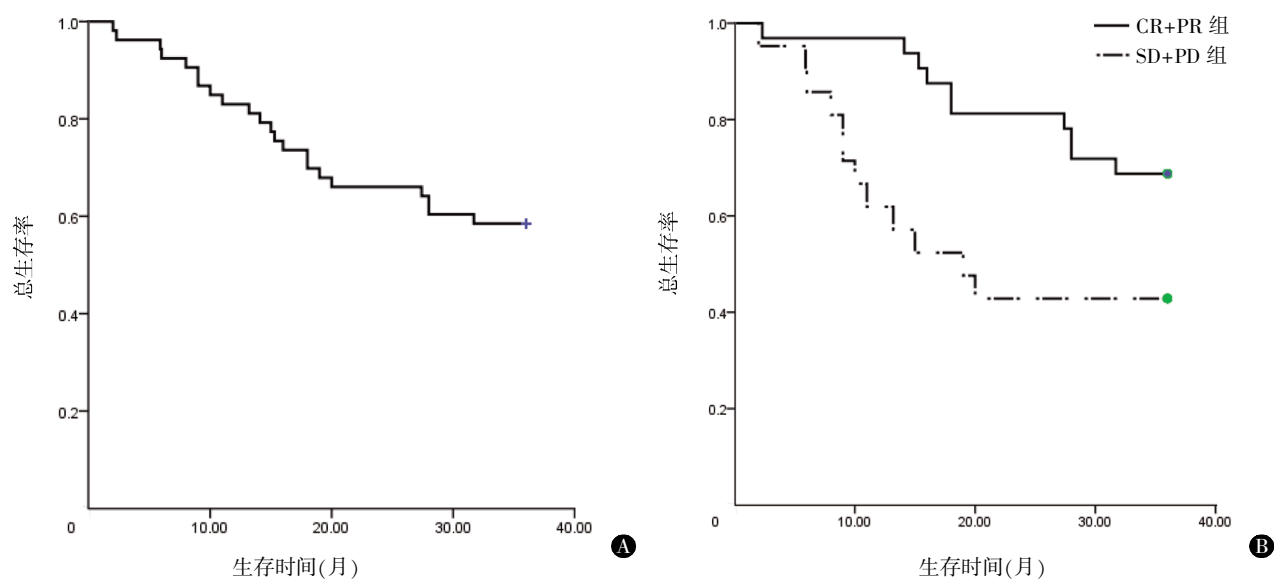


图1 患者3年总生存率及不同疗效患者总生存率对比

注:A为患者3年总生存率;B为CR+PR患者与SD+PD患者总生存率对比

存率较SD+PD有优势,差异具有统计学意义( $P=0.017$ )(图1B)。

### 3 讨论

胃癌是我国常见的恶性肿瘤,约80%的患者确诊时为进展期胃癌,单纯手术预后不理想。即便经过根治性手术切除,因肿瘤存在微转移灶,术后复发率接近50%<sup>[6,7]</sup>。早期胃癌的5年术后生存率超过92%,然而进展期胃癌5年生存率不足50%<sup>[8]</sup>。因此,延长进展期胃癌患者生存时间、减少肿瘤复发率成为临床治疗的重点。新辅助化疗是改善胃癌患者预后的方法之一。首先,新辅助化疗能缩小肿瘤病灶体积,减轻肿瘤负荷,降低肿瘤分期,同时降低术中组织反应程度,从而提高根治性手术R0切除率。其次,患者对新辅助化疗的反应为术后化疗方案的制定提供了指导,避免了使用无效的或引起严重不良反应的化疗药物。同时新辅助化疗通过消除微小转移灶,降低了肿瘤术后转移及复发的可能性。

本研究采用的SOX新辅助化疗方法对局部进展期的胃癌患者进行化疗,是目前国内常用的两药联合方案。奥沙利铂是新一代的铂类药物,药物靶向作用于DNA,较其他铂类药物具有更快的DNA结合速率,且与顺铂及卡铂无交叉耐药性。替吉奥胶囊是替加氟、吉美嘧啶与奥替拉西钾的复合胶囊。替加氟是口服的氟尿嘧啶前体药物。吉美嘧啶能抑制氟尿嘧啶分解,长时间维持氟尿嘧

啶稳定的血药浓度。奥替拉西钾通过抑制氟尿嘧啶的磷酸核糖化减轻胃肠道不良反应。目前国内外有多项研究表明,SOX化疗方案能明显提高根治性手术切除率,改善进展期胃癌患者的预后<sup>[9-11]</sup>。李磊等<sup>[12]</sup>的研究纳入了172例进展期胃癌患者,随机分为SOX新辅助化疗组和对照组,结果提示新辅助化疗组R0切除率、3年总生存率及无疾病生存率均明显高于对照组。徐兴等<sup>[13]</sup>报道,应用新辅助化疗及胃癌根治术治疗120例进展期胃癌患者,结果显示术前辅助化疗客观缓解率57.5%,疾病控制率95.0%。这些研究结果与本文的结果基本一致。

RECIST 1.1标准是基于影像学的对辅助治疗疗效的评估体系。因其具有易操作、可重复及准确性高的优点,目前广泛应用于肿瘤疗效评估。日本的JCOG0507-A研究根据胃癌患者新辅助化疗反应是否达到PR分为两组,通过分析两组患者的预后,显示化疗反应达到PR的患者具有更好的总生存期<sup>[14]</sup>。本研究对比了不同化疗反应的患者预后发现,CR+PR组患者的预后要优于SD+PD组患者,提示化疗效果更好的患者的总生存期有明显的获益,明确了RECIST 1.1标准作为新辅助化疗疗效评估参考指标的有效性。

综上所述,奥沙利铂联合替吉奥方案用于进展期胃癌的新辅助化疗具有较高的有效性和安全性。化疗达到缓解的患者较其他患者的预后更好。

## 参考文献

- [1] TORRE LA, BRAY F, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2):87-108.
- [2] 邹小农,孙喜斌,陈万青,等,2003-2007年中国胃癌发病与死亡情况分析[J].肿瘤,2012,32(2):109-114.
- [3] OH SY, KWON HC, JEONG SH, et al. A phase II study of S-1 and oxaliplatin (SOX) combination chemotherapy as a first-line therapy for patients with advanced gastric cancer[J]. Invest New Drugs, 2012, 30(1):350-356.
- [4] 国家卫生健康委员会.胃癌诊疗规范(2018年版)[J/CD].中华消化病与影像杂志(电子版),2019,9(3):118-144.
- [5] 马东.SOX新辅助化疗方案联合胃癌根治术治疗进展期胃癌的临床评价[J].医学理论与实践,2020,33(18):3032-3034.
- [6] CHONGQING T, LIUBAO P, XIAOHUI Z, et al. Cost-utility analysis of the newly recommended adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer patients in the 2011 Chinese National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer[J]. Pharmacoeconomics, 2014, 32(3):235-243.
- [7] KANG W, MENG Q, YU J, et al. Factors associated with early recurrence after curative surgery for gastric cancer [J]. World J Gastroentero, 2015, 21(19):5934-5940.
- [8] 王嘉鑫,闫志军,刘有苒,等,EOX方案术前治疗局部进展期可切除胃癌的临床疗效及安全性[J].现代肿瘤医学,2020,28(16):2846-2851.
- [9] YAMADA Y, HIGUHI K, NISHIKAWA K, et al. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer[J]. Ann Oncol, 2015, 26(1):141-148.
- [10] FENG D, LEONG M, LI T, et al. Surgical outcomes in patients with locally advanced gastric cancer treated with S-1 and oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy [J]. World J Surg Oncol 2015, 13(11):1-9.
- [11] TER VEER E, MOHAMMAD NH, LODDER P, et al. The efficacy and safety of S-1-based regimens in the first-line treatment of advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Gastric Cancer, 2016, 19(3): 696-712.
- [12] 李磊,费建东,宋利琴,等,新辅助化疗结合腹腔镜胃癌根治术治疗进展期胃癌的生存质量及生存率分析[J/CD].中华普外科手术学杂志(电子版),2020,14(1):66-69.
- [13] 徐兴,郑志超,张涛,等,进展期胃癌新辅助化疗肿瘤退缩分级的临床病理相关性研究[J].实用肿瘤杂志,2019,34(4):316-320.
- [14] KUROKAWA Y, SHIBATA T, SASAKO M, et al. Validity of response assessment criteria in neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer (JCOG0507-A) [J]. Gastric Cancer, 2014, 17(3): 514-521.

---

·读者·作者·编者·

## 本刊对视频投稿的要求

为了促进同行之间进行技术交流,以及强化继续教育,本刊特开辟的视频之窗栏目,为此提供一个极佳的交流平台。本刊视频发表要求如下:可采用 AVI、MPEG 和 RAM 等常用格式。视频文件的压缩格式需计算机常用操作系统支持。视频文件的音频和视频图像要同步。窗口尺寸要能够清晰显示图像细节,不低于 352×288 像素。字幕工整、清晰、易于辨认。字幕出现时间应与配音或者内容相协调一致。视频时长 20 min 左右为宜。需要有对该手术进行文字说明和简要的步骤说明,此外需附上个人照片和简介,包括目前任职情况、主攻方向、已经发表的文章情况,以及主持的科研项目等。来稿请发送至本刊编辑部邮箱:digestiveoncology@163.com 或通过我刊网上投稿系统投稿。此栏目不收取任何费用,欢迎各位作者踊跃投稿。