

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.011

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.011>

紫杉醇联合 S-1 的新辅助化疗方案在局部进展期胃癌中的疗效

王新平, 张正筠, 姚敬, 杨俊, 杨喆

(上海交通大学附属第六人民医院普外科, 上海 200233)

[摘要] 目的: 评价紫杉醇联合S-1方案的新辅助化疗治疗进展期胃癌的临床疗效及不良反应。方法: 回顾性分析2014年7月至2017年7月在上海交通大学附属第六人民医院普外科接受治疗的55例进展期胃癌患者的临床资料。采用Kaplan-Meier法进行生存分析, Cox比例风险模型进行多因素预后分析。结果: 新辅助化疗+手术组的R0切除率明显高于常规手术组($P<0.05$); 新辅助化疗+手术组的不良反应均可经对症处理后缓解, 不影响治疗, 停药后逐渐恢复。Cox比例风险模型显示: 病理反应($P=0.002$, $RR=0.121$, 95%CI: 0.014~0.453)、影像学疗效($P=0.009$, $RR=0.212$, 95%CI: 0.076~0.478)和TNM分期($P=0.015$, $RR=1.712$, 95%CI: 1.021~4.123)是影响新辅助化疗+手术组患者术后复发的独立因素。新辅助化疗+手术组的并发症发生率与常规手术组差异无统计学意义($P>0.05$)。结论: 紫杉醇联合S-1方案是一个针对进展期胃癌新辅助化疗效果较好而不良反应较小的方案。

[关键词] 新辅助化疗; 紫杉醇; S-1; 进展期胃癌; 疗效

Efficacy of neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel combined and S-1 in locally advanced gastric cancer

WANG Xinping, ZHANG Zhengyun, YAO Jing, YANG Jun, YANG Zhe

(Department of Surgery, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China)

Abstract **Background:** To evaluate the clinical efficacy and adverse effect of the neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel and S-1 in the treatment of advanced gastric cancer. **Methods:** The clinical data of 55 patients with advanced gastric cancer who received treatment in our department from July 2014 to July 2017 were analyzed retrospectively. Kaplan-Meier method was used for survival analysis and Cox proportional hazard model was used for multivariate prognostic analysis. **Results:** The R0 resection rate of neoadjuvant chemotherapy + surgery group was significantly higher than that of conventional operation group ($P<0.05$); the adverse reactions of neoadjuvant chemotherapy + operation group were alleviated after symptomatic treatment, without affecting the treatment effect, and gradually recovered after drug withdrawal. The Cox model showed that pathological response ($P=0.002$, $RR=0.121$, 95% CI: 0.014–0.453), clinical imaging ($P=0.009$, $RR=0.212$, 95% CI: 0.076–0.478) and TNM stage ($P=0.015$, $RR=1.712$, 95% CI: 1.021–4.123) were independent factors affecting recurrence of patients in this group. There was no significant difference in the incidence of complications between the neoadjuvant chemotherapy + operation

收稿日期 (Date of reception): 2019-03-22

通信作者 (Corresponding author): 杨喆, Email: yangzhe11403@sina.com

group and the conventional operation group. **Conclusion:** Paclitaxel combined with S-1 is a good alternative for neoadjuvant chemotherapy of advanced gastric cancer with less adverse effects.

Keywords neoadjuvant chemotherapy; paclitaxel; S-1; advanced gastric cancer; curative effect

根治性切除是治疗胃癌的最主要手段。但对于进展期胃癌来说, 往往只能施行姑息性切除手术, R0切除率低, 预后不佳。近年来, 随着对肿瘤生物学行为认识的不断提高和深入, 研究者逐步意识到单纯的外科手术无法达到生物学意义上的根治, 因此胃癌的治疗进入以规范化手术为中心的综合治疗模式^[1]。随着新辅助治疗模式的逐步完善, 术前开展辅助化疗为提高进展期胃癌的手术切除率和降低术后复发率创造了有利条件^[2]。本研究回顾性分析2014年7月至2017年7月在上海交通大学附属第六人民医院普外科接受治疗的55例进展期胃癌患者的临床资料, 通过分析探讨该新辅助化疗方案用于进展期胃癌患者的有效性和安全性。

1 对象与方法

1.1 对象

纳入标准: 1) 胃镜病理确诊为胃腺癌; 2) 影像学排除远处转移; 3) CT显示局部肿瘤侵犯胃壁全层(T3或T4)或有区域淋巴结肿大; 4) 患者体力状况(ECOG)评分为0~2, 且无严重心、肺、肝、肾等脏器功能异常; 5) 既往未接受过化学药物治疗(以下简称化疗)、放射治疗(以下简称放疗)或手术治疗。常规手术组共30例, 其中男18例, 女12例, 年龄28~70岁。新辅助化疗+手术组共25例, 男15例, 女10例, 年龄33~65岁。上述入组患者皆由统一的治疗组医师进行手术。本研究已获得上海交通大学附属第六人民医院医学伦理委员会审批。

1.2 新辅助化疗方案

紫杉醇 135 mg/m^2 , 静脉滴注(d1)+替吉奥胶囊(S-1) 40 mg/m^2 , 2次/d, 口服(d1~14), 每21天为一化疗周期, 共2~4个周期。新辅助化疗后4~6周行手术治疗。每两个化疗周期复查上腹部增强CT。

1.3 新辅助化疗评价指标

新辅助化疗前及每化疗两周期后进行上腹部增强CT检查, 对肿瘤病灶进行基线测量, 通过计算肿瘤厚度减少率和体积减少率^[3]评价影像学疗效。根据美国国立癌症研究所(National Cancer Institute,

NCI)实体肿瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)进行临床疗效评估, 分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)、疾病进展(progressive disease, PD)。CR+PR为有效。药物毒性反应根据NCI常见化疗毒性分级标准进行分级。接受术前化疗的手术标本病理学评估采用Miller&Payne分级法: 1~2级定义为病理无反应, 3~5级定义为病理有反应^[4]。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0软件进行数据分析。两组比较应用 χ^2 检验进行分析。采用Kaplan-Meier法进行生存分析。采用Cox比例风险模型进行多因素预后分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

两组年龄、性别、肿瘤部位、病理类型和术前影像学分期差异无统计学意义($P>0.05$, 表1)。

2.2 新辅助化疗疗效比较

新辅助化疗+手术组的25例患者中CR 3例, PR 13例, 临床有效率(CR+PR)为64.0%。SD 7例(28.0%), PD 2例(8.0%)。新辅助化疗+手术组患者中行R0切除19例, R0切除率为76.0%。R1切除4例(16.0%), 总切除率为92.0%。常规手术组行R0切除6例, R0切除率为20.0%, R1切除7例(23.3%), 总切除率为43.3%。两组比较总切除率及R0切除率差异均有统计学意义($P<0.05$)。新辅助化疗+手术组术后病理分级: 1级2例, 2级8例, 3级13例。

2.3 化疗不良反应比较

新辅助化疗+手术组不良反应主要包括白细胞减少、血小板减少、恶心、呕吐、食欲下降、疲劳等^[5](表2)。

2.4 两组预后分析比较

新辅助化疗+手术组患者25例均接受了术后

随访, 随访时间为3~48(中位21.6)个月。随访期间复发3例。中位PFS为35.3个月(95% CI: 23.4~47.8)。对可能影响胃癌术后复发的临床、病理和治疗措施进行单因素分析, 结果显示: R0切除、病理反应、影像学疗效、TNM分期与术后复发有关。将这几个变量纳入Cox比例风

险模型进行多因素分析, 病理反应($P=0.002$, $RR=0.121$, 95%CI: 0.014~0.453)、影像学疗效($P=0.009$, $RR=0.212$, 95%CI: 0.076~0.478)和TNM分期($P=0.015$, $RR=1.712$, 95%CI: 1.021~4.123)是影响本组患者术后复发的独立因素(表3)。

表1 两组一般临床资料

Table 1 Clinical and pathological factors of the two groups

组别	n	性别 (男/女)	年龄/岁	病变部位(胃窦/ 胃体/胃底贲门)	病理类型(高分化腺癌/ 中分化腺癌/低分化腺癌)	黏液腺癌	术前影像学分期 (IIIA期/IIIB期)
新辅助化疗+ 手术组	25	15/18	33~65	10/8/7	4/6/10/5	5	8/17
常规手术组	30	10/12	28~70	13/10/7	3/8/12/7	7	10/20
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表2 不良反应发生情况

Table 2 Occurrence of side effects

不良反应	I	II	III	IV	发生率/%
恶性呕吐	3	3	0	0	24.0
白细胞减少	5	3	2	0	40.0
血小板减少	4	3	4	0	44.0
腹泻	5	2	0	0	28.0
肝功能异常	3	1	0	0	16.0
末梢神经炎	6	3	0	0	36.0
手足综合征	3	4	0	0	28.0

表3 影响新辅助化疗+手术组患者术后复发的因素分析

Table 3 Analysis of factors influencing postoperative recurrence in patients receiving neoadjuvant chemotherapy plus surgery

临床病理因素	单因素分析		多因素分析	
	95%CI	P	95%CI	P
性别	1.121 (0.432~2.111)	0.875		
年龄	0.819 (0.453~1.453)	0.743		
贫血	0.589 (0.234~1.430)	0.574		
病变部位	1.644 (0.754~2.549)	0.781		
病理类型	0.982 (0.467~1.879)	0.911		
R0切除	0.443 (0.212~0.867)	0.041		
病理反应	0.189 (0.043~0.574)	0.001	0.121 (0.014~0.453)	0.002
影像学疗效	0.232 (0.092~0.543)	0.012	0.212 (0.076~0.478)	0.009
TNM分期	1.611 (1.123~3.312)	0.013	1.712 (1.021~4.123)	0.015
CA199	0.231 (0.012~1.431)	0.602		
CEA	0.654 (0.233~2.011)	0.981		

2.5 两组术后并发症比较

25例新辅助化疗+手术组患者平均住院时间为12.5 d, 其中1例患者因术后胰漏而延长住院时间, 住院时间为20 d, 并发症发生率与常规手术组相比差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

目前研究^[6]证明: 新辅助化疗可使肿瘤体积缩小, 降低临床分期, 减轻肿瘤和组织的反应性水肿, 从而提高胃癌患者的R0切除率, 降低术后复发率, 延长生存期。由于患者对不同化疗方案敏感性不同, 术前新辅助化疗还可通过对化疗效果的评价以及患者出现的不良反应, 指导术后辅助化疗方案的选择^[7]。

紫杉醇是最具抗癌活性的化疗药物之一。它可通过促进微管双聚体装配成微管, 并阻止去多聚化过程而使微管稳定, 阻滞细胞于G₀和M期, 从而抑制肿瘤细胞有丝分裂和增殖^[8]。S-1是由替加氟、吉美嘧啶与奥替拉西钾按1.0:0.4:1.0的比例组成的口服复方制剂。替加氟在体内缓慢转变为5-FU而发挥抗肿瘤作用; 吉美嘧啶主要在肝脏分布, 可选择性拮抗5-FU分解代谢酶二氢嘧啶脱氢酶活性, 从而促进替加氟转变成5-FU, 继而使肿瘤内5-FU的磷酸化代谢产物5-FUMP以高浓度持续存在, 增强抗肿瘤作用, 并能延长有效药物浓度的作用时间; 奥替拉西钾可抑制5-FU的磷酸化, 缓解5-FU对消化道黏膜的损害, 减少其对胃肠道的不良反应^[9]。

以紫杉醇+S-1为基础的新辅助化疗可以显著提升进展期胃癌患者的R0切除率^[10], 延长患者生存期, 且较为安全可行^[11-12]。本组25例局部进展期胃癌患者经新辅助化疗后, 有76.0%的患者获得了R0切除, 明显高于单纯手术组; 与Aoyama等^[13]的R0切除率(81.8%)结果相似, 但本研究减少了化学药物种类的使用。研究中有1例患者因术后胰漏而延长住院时间, 并发症发生率与常规手术组差异无统计学意义。多因素分析显示: 影像学疗效及病理反应和TNM分期为影响预后的独立因素, 即影像学评估好转及病理有反应及TNM降期者可能预后更佳。但由于不同患者存在个体差异, 何种患者接受术前紫杉醇+S-1化疗后能获得影像学疗效及病理反应仍是问题所在, 这也是未来的研究重点。

胃癌的新辅助化疗虽已在临床上取得了一定成效, 但仍存在一些问题。一是与化疗本身有

关的并发症, 如化疗药物引起的骨髓抑制造成白细胞和血小板减少。本研究显示: 紫杉醇+S-1的新辅助化疗方案可使部分患者的临床症状得到不同程度的缓解, 但也会发生恶心、呕吐、白细胞减少、血小板减少、周围神经损伤等不良反应, 在本组中, 白细胞和血小板减少的发生率最高, 治疗过程中出现的不良反应经对症处理后均可缓解, 不影响后续治疗, 且停药后逐渐恢复。总之, 所有入组患者顺利完成治疗, 未出现严重不良反应。

综上所述, 紫杉醇联合S-1治疗3周方案可能是一个针对局部进展期胃癌新辅助化疗效果较好而不良反应较小的方案, 紫杉醇联合S-1的新辅助治疗可能改善局部进展期胃癌患者的预后。未来值得进一步扩大样本数进行观察和深入研究其可能的机制。

参考文献

1. 卫勃. 坚持以外科为中心的胃癌综合治疗策略[J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 20(7): 766-767.
WEI Bo. Adhering to the surgical-centered comprehensive treatment strategy for gastric cancer[J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery, 2017, 20(7): 766-767.
2. 梁江, 张云生, 金雄伟, 等. 新辅助化疗联合手术治疗进展期胃癌的疗效观察[J]. 中华普外科手术学杂志(电子版), 2018, 12(2): 137-139.
LIANG Jiang, ZHANG Yunsheng, JIN Xiongwei, et al. Therapeutic effect of neoadjuvant chemotherapy combined with surgery on advanced gastric cancer[J]. Chinese Journal of General Surgery. Electronic Edition, 2018, 12(2): 137-139.
3. 刘炜, 李小毅, 薛华丹, 等. CT体积测量在进展期胃癌患者新辅助化疗疗效评价中的应用价值研究[J]. 癌症进展, 2010, 8(5): 420-424.
LIU Wei, LI Xiaoyi, XUE Huadan, et al. Prediction of pathologic re-sponse to advanced gastric cancer by MDCT: neoadjuvant chemotherapy in Results of a prospective trial [J]. Oncology Progress, 2010, 8(5): 420-424.
4. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis[J]. Lancet, 2014, 384(9938): 164-172.
5. Nanji KC, Patel A, Shaikh S, et al. Evaluation of perioperative medication errors and adverse drug events[J]. Anesthesiology, 2016, 124(1): 25-34.
6. Al-Batran SE, Homann NI, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy

- with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10184): 1948-1957.
7. 王震, 陈俊强. 进展期胃癌新辅助化疗相关研究的新进展[J]. *中华普通外科杂志*, 2012, 21(4): 456-461.
WANG Zhen, CHEN Junqiang. New progress in research on neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2012, 21(4): 456-461.
 8. Lee HH, Ye S, Li XJ, et al. Combination treatment with paclitaxel and doxorubicin inhibits growth of human esophageal squamous cancer cells by inactivation of Akt[J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(1): 183-188.
 9. 赵凯丰, 肖罗, 张静, 等. 替吉奥治疗进展期胃癌的临床疗效分析[J]. *肿瘤药理学*, 2018, 8(5): 732-734.
ZHAO Kaifeng, XIAO Luo, ZHANG Jing, et al. Clinical efficacy of Teggio in the treatment of advanced gastric cancer[J]. *Pharmacy*, 2018, 8(5): 732-734.
 10. Hosoda K, Azuma M, Katada C, et al. A phase II study of neoadjuvant chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1, followed by gastrectomy with D2 lymph node dissection for high-risk advanced gastric cancer: results of the KDOG1001 trial[J]. *Gastric cancer*, 2019, 22(3): 598-606.
 11. Wang M, Wu M, Wang W, et al. Docetaxel plus S-1 versus oxaliplatin plus S-1 for first-line treatment of patients with advanced gastric cancer: A retrospective study [J]. *Oncol Res Treat*, 2014, 37(1/2): 24-28.
 12. Koizumi W, Kim YH, Fujii M, et al. Addition of docetaxel to S-1 without platinum prolongs survival of patients with advanced gastric cancer: A randomized study (START)[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014, 140(2): 319-328.
 13. Aoyama T, Nishikawa K, Fujitani K, et al. Early results of a randomized two-by-two factorial phase II trial comparing neoadjuvant chemotherapy with two and four courses of cisplatin/S-1 and docetaxel/cisplatin/S-1 as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(8): 1876-1881.

本文引用: 王新平, 张正筠, 姚敬, 杨俊, 杨喆. 紫杉醇联合S-1的新辅助化疗方案在局部进展期胃癌中的疗效[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(2): 327-331. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.011

Cite this article as: WANG Xinping, ZHANG Zhengyun, YAO Jing, YANG Jun, YANG Zhe. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel combined and S-1 in locally advanced gastric cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(2): 327-331. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.011