

The Efficacy Analysis in the Treatment of Advanced Gastric Cancer with Neoadjuvant Chemotherapy

Hui Wang, Chao Li, Song Meng, Libin Yao, Jian Hong, Yong Shao, Xiaocheng Zhu*

Department of Gastrointestinal Surgery, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu
Email: 15996960499@139.com, ^{*}zxchlzh@gmail.com

Received: Jul. 1st, 2020; accepted: Jul. 14th, 2020; published: Jul. 21st, 2020

Abstract

Objective: To investigate the efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer. **Methods:** From January 2013 to February 2019, 56 patients with advanced gastric cancer who treated with neoadjuvant chemotherapy were retrospectively analyzed. The efficacy of chemotherapy was analyzed after 2 treatment cycles. Clinical efficacy and adverse reactions were evaluated. **Results:** All patients successfully completed neoadjuvant chemotherapy (100%) with an average chemotherapy cycle of 2.48 ± 0.15 cycles. The chemotherapy regimen included SOX regimen, DOS regimen and FLOT regimen. In this group, there were 3 cases of CR (5.35%), 30 cases of PR (53.57%), 15 cases of SD (26.79%), and 8 cases of PD (14.29%), with an effective rate of 58.93%. Forty-nine patients underwent radical resection, 4 underwent palliative resection, and 3 did not undergo surgery due to disease progression. The Side effects of chemotherapy mainly include myelosuppression, nausea and vomiting, diarrhea, liver damage, skin allergy. Median survival was 23.5 months. **Conclusion:** Neoadjuvant chemotherapy is safe and has low side effects. It can bring survival benefit to some patients with advanced gastric cancer.

Keywords

Gastric Cancer, Neoadjuvant Chemotherapy, Adverse Reactions, Pathological Complete Response

新辅助化疗治疗进展期胃癌的疗效分析

王 辉, 李 超, 孟 松, 姚立彬, 洪 健, 邵 永, 朱孝成*

徐州医科大学附属医院胃肠外科, 江苏 徐州
Email: 15996960499@139.com, ^{*}zxchlzh@gmail.com

收稿日期: 2020年7月1日; 录用日期: 2020年7月14日; 发布日期: 2020年7月21日

*通讯作者。

文章引用: 王辉, 李超, 孟松, 姚立彬, 洪健, 邵永, 朱孝成. 新辅助化疗治疗进展期胃癌的疗效分析[J]. 临床医学进展, 2020, 10(7): 1376-1382. DOI: 10.12677/acm.2020.107207

摘要

目的: 探讨进展期胃癌应用新辅助化疗的疗效及其安全性。**方法:** 回顾性分析2013年1月至2019年2月间我收治的56例进展期胃癌患者临床资料, 采用新辅助化疗, 2个治疗周期后进行化疗疗效分析; 并评估临床疗效和不良反应。**结果:** 所有患者均顺利完成新辅助化疗(100%), 平均化疗周期为 2.48 ± 0.15 个周期, 化疗方案有SOX方案、DOS方案和FLOT方案。本组病例中CR 3例(5.35%), PR 30例(53.57%), SD 15例(26.79%), PD 8例(14.29%), 有效率58.93%。49例行根治性切除术, 4例行姑息性切除术, 3例因疾病进展未进行手术。化疗副反应主要有骨髓抑制、恶心呕吐、腹泻、肝功能损害、皮肤过敏。中位存活时间为23.5个月。**结论:** 新辅助化疗疗效安全、副反应低, 能给部分进展期胃癌患者带来生存获益。

关键词

胃癌, 新辅助化疗, 不良反应, 病理完全缓解

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胃癌是常见的恶性肿瘤之一。在我国, 虽然胃癌的总体发病率在下降, 但仍居中国所有恶性肿瘤的第二位[1]。根治性切除是胃癌治疗的主要方法。由于筛查和早期诊断的困难, 中国约80%的胃癌患者在首次就诊时已处于进展期[2], 5年生存率仅为20%~30% [3]。在MAGIC [4]和FNCLCCFFCD [5]试验的结果发表后, 新辅助化疗受到越来越多临床医生的重视, 该文旨在探讨进展期胃癌应用新辅助化疗的疗效及其安全性。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

病例纳入标准: 1) 胃镜病理证实为胃癌(包括贲门癌和胃食管结合部癌); 2) CT显示肿瘤侵犯胃壁全层(T3或T4)或有区域淋巴结肿大或有临近脏器侵袭转移(肝脏); 3) 所有患者体力状况(ECOG)评分为0~2分, 无严重心、肺、肝、肾等脏器功能异常者; 4) 既往无其他肿瘤病史, 未接受过放疗、化疗者; 5) 签署化疗知情同意书, 愿意接受术前新辅助化疗。按上述入组标准, 2013年1月至2019年2月间我院收治的56例局部进展期胃癌患者纳入本研究, 其中男性47例, 女性9例。年龄30~81岁, 平均年龄 60.86 ± 1.50 岁。病变部位: 胃食管结合部5例, 贲门18例, 胃体10例, 胃窦20例, 贲门-胃体-胃窦3例。肿瘤分期采用第8版美国癌症联合委员(AJCC) TNM分期[6], 本组病例IIIA期13例, IIIB期18例, IIIC期15例, IV期10例。该研究获得我院伦理审批许可。

2.2. 研究方法

2.2.1. 化疗方案

1) SOX方案: 奥沙利铂 130 mg/m^2 静脉滴注 d1; 替吉奥 40 mg/m^2 口服 bid d1-14, 21天为1疗程。

2) DOS 方案: 多西他赛 60 mg/m^2 , 静脉滴注 d1, 奥沙利铂 100 mg/m^2 , 静脉滴注 d2, 替吉奥 40 mg/m^2 口服 bid d1-14, 每 21 d 为一疗程。3) FLOT 方案: 多西他赛 60 mg/m^2 静脉滴注 d1, 奥沙利铂 130 mg/m^2 静脉滴注 d1, 亚叶酸钙 200 mg/m^2 静脉滴注 d1, 氟尿嘧啶 2600 mg/m^2 24 h 持续静脉滴注 d1, 14 d 为 1 疗程。2 疗程结束后 3 周复查腹部增强 CT, 评估化疗效果及身体情况。

2.2.2. 手术方式

2~8 周期化疗结束 3 周后按照日本胃癌协会《胃癌治疗指南》(第 3 版) [7] 规定行手术治疗。首选根治性切除术, 若局部肿瘤无法完整切除, 则选择姑息性切除。

2.3. 观察指标及评定标准

2.3.1. 化疗疗效评价

根据原发实体瘤的疗效评价标准(RECIST) 1.1 判定疗效, 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(Progressive Disease, PD) 4 种。指所有病灶消失, 任何病理性淋巴结(无论是否为目标病灶)的短轴值小于 10 mm ; PR 指所有目标病灶直径的总和减小大于 30% ; SD 指基线病灶有缩小, 但未达到 PR 标准, 有增加也未达到 PD 标准; SD 指基线病灶有缩小, 但未达到 PR 标准, 有增加也未达到 PD 标准[8]。有效率 = (CR + PR)例数/总例数。

2.3.2. 化疗毒副反应

化疗期间定期复查血常规、肝肾功能。化疗毒性反应按照 1997 年 WHO 抗癌药物常见毒副反应分级标准进行分级。

2.4. 术后随访

随访采用住院复查、门诊随访和电话随访。随访终止日期为 2019 年 11 月 25 日。

2.5. 统计学方法

采用 SPSS24.0 统计软件分析。数据均以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。采用生存分析法分析中位生存时间。

3. 结果

3.1. 化疗疗效评价

所有患者均完成化疗, 平均化疗周期为 2.48 ± 0.15 个周期。本组病例中 CR 3 例(5.35%), PR 30 例(53.57%), SD 15 例(26.79%), PD 8 例(14.29%), 有效率 58.93%。

3.2. 手术

本组病例中, 49 例行根治性切除术, 其中腹腔镜辅助下根治手术 17 例, 胃癌根治术 28 例, D2+根治手术 4 例, 手术根治切除率达 87.50%。4 例行姑息性切除术, 其中 2 例因肿瘤进展导致贲门/幽门梗阻, 另 2 例肝转移仅行原发灶切除。3 例因疾病进展未进行手术, 其中 1 例骨转移, 1 例肝脏多发转移, 1 例大网膜多发种植转移。

3.3. 毒副反应

骨髓抑制主要以血小板和白细胞减少为主, I 级白细胞减少 3 例, II 级白细胞减少 4 例, I 级血小板减少 5 例; 消化道反应主要为恶心呕吐和腹泻, I 级恶心呕吐 6 例, II 级恶心呕吐 5 例, II 级腹泻 1 例,

III级腹泻1例；肝功能损害I级者9例，II度者2例。I级皮肤过敏1例。以上毒副反应经对症治疗后均能按时完成化疗周期，未出现化疗相关死亡病例(见表1)。

3.4.3 例病理完全缓解(Pathological Complete Response, PCR)

本组有3例患者达到PCR(详见表2)，其中胃窦癌2例，贲门癌1例；2例行SOX方案新辅助化疗，1例行FLOT方案新辅助化疗；3例患者均行根治性切除术，目前均存活。

3.5. 随访结果

所有患者均获得随访，随访时间6~76月，中位随访时间19.5月，27例患者因复发转移死亡，中位存活时间为23.5个月(见图1)。8例新辅助化疗进展患者，中位存活时间仅为8个月(见图2)。

Table 1. The occurrence of toxic and side effects of neoadjuvant chemotherapy

表 1. 新辅助化疗毒副反应发生情况

毒性反应	I级	II级	III级	IV级
白细胞减少	3	4	0	0
血小板减少	5	0	1	0
恶心呕吐	6	5	1	0
腹泻	0	1	1	0
肝功能损害	9	2	0	0
肾功能损害	1	0	0	0
皮肤过敏	1	0	0	0

Table 2. The clinical medical records of 3 cases with pCR

表 2. 3例pCR患者的病例资料

编号	性别	年龄(岁)	肿瘤位置	方案	周期	手术	随访(月)
1	女	62	贲门	SOX	2	根治性全胃切除术	59
2	女	59	胃窦	SOX	3	腹腔镜下根治性远端胃切除术	29
3	男	67	胃窦	FLOT	4	根治性远端胃切除术	21

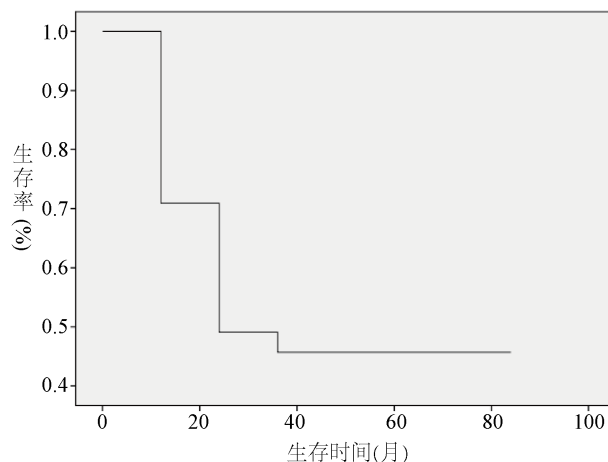


Figure 1. The survival time of 56 patients

图 1. 56例患者生存时间

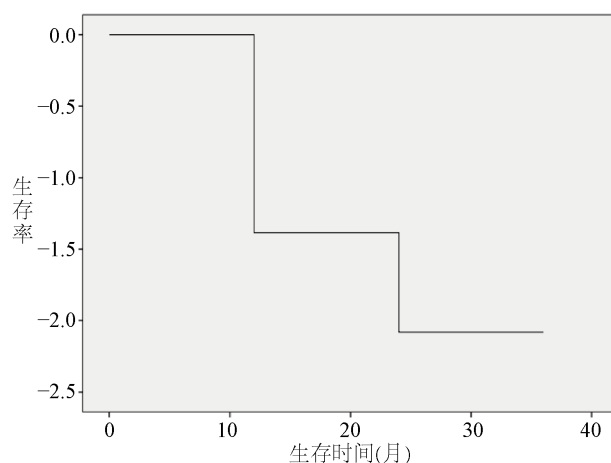


Figure 2. The survival time of 8 patients with advanced neoadjuvant chemotherapy

图 2. 8 例新辅助化疗进展患者生存时间

4. 讨论

肿瘤的复发和转移仍然是导致胃癌患者死亡的主要原因。提高 R0 切除率，降低复发与转移成为治疗的主要目标。而新辅助化疗有望实现这一目标。对进展期胃癌患者进行新辅助化疗有许多好处：1) 肿瘤的降期，这将有助于进行 R0 切除。这一点对局部进展期大体积肿瘤尤其重要，因为根治性切除难以进行。2) 新辅助化疗可以杀灭微转移灶，降低术后复发率。3) 新辅助化疗提供最大限度的全身治疗的最佳机会，因为一些患者可能由于手术后恢复延迟而无法完成辅助化疗。

多项研究发现，新辅助化疗可以带来生存获益[9] [10] [11]。新辅助化疗可以使肿瘤降期，甚至达到 PCR。新辅助化疗后获得 PCR 的可切除胃癌预后优于未获得 PCR 的患者。但是，病理完全缓解并不等于治愈。一项研究发现，获得 PCR 的患者的 5 年总生存率和无复发生存率分别为 91% 和 75% [12]。也就是说，获得 PCR 的患者术后也存在转移复发可能，所以术后的辅助化疗和定期随访非常重要。本组 3 例 PCR 患者随访时间 21~59 月，均存活，高于本组患者的中位存活时间，提示 PCR 患者预后较好。

肿瘤在新辅助化疗期间可能发生疾病进展的风险，发生率约 15% [13]。对于新辅助治疗期间病情进展的患者，由于术前治疗无效而错过了治愈治疗的机会。也有观点认为，新辅助治疗期间的进展表明了侵袭性较高的肿瘤生物学行为。患有这种恶性肿瘤的患者不适合手术，因此可避免无效的手术。2019 年 CSCO 指南建议如果新辅助治疗后病情进展，如果可以进行 R0 切除，则应考虑手术治疗。反之，应通过 MDT 讨论决定下一步治疗方案。本组病例中，疾病进展率为 14.9%，与文献报道相符。本组进展病例中位生存时间仅为 8 个月，即使手术，预后仍较差。笔者认为对于进展病例，应考虑 MDT 讨论，制定下一步治疗方案。

目前，对于局部进展期胃癌患者，尚无统一的新辅助化疗方案。Kondo 等[14]研究发现，SOX 方案是安全有效的新辅助化疗方案，PCR 率高，无严重毒副反应。而 Wang 等[15]发现对于局部进展期胃癌患者，DOS 方案比 XELOX 方案术前化疗获益更大，且无任何附加毒副作用。一项德国的随机对照 2/3 期试验发现，FLOT (氟尿嘧啶、亚叶酸钙、奥沙利铂和多西他赛)方案新辅助化疗疗效优于 ECF/ECX (表柔比星、顺铂和氟尿嘧啶/卡培他滨)方案，中位生存时间分别为 50 月和 35 月[16]。笔者认为新辅助化疗方案的选择应综合考虑患者的身体条件、肿瘤分期和病理类型等。

胃癌化疗周期目前也无统一标准，MAGIC 研究中化疗受益的 3 个周期，而日本研究新辅助化疗多为

2 个周期。本组病例中平均化疗周期为 2.48 ± 0.15 ，笔者认为可 R0 切除的肿瘤应尽早手术，不能因追求 pCR 而延长化疗周期，以免因继续化疗后疾病进展而丧失手术机会，临床缓解和 R0 切除可以改善预后。

为了提高新辅助化疗的有效率，可以做一些病理学检查和基因检测。比如微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)，研究发现，MSI-H 可切除进展期胃癌患者并不能从新辅助化疗获益[17]。对于 MSI-H 患者不考虑术前新辅助化疗。还可以做 Her-2 检测，Her-2 阴性患者使用含铂类药物(顺铂或奥沙利铂)和氟嘧啶类药物(5-氟尿嘧啶或卡培他滨)的方案，Her-2 阳性者可联合曲妥单抗、铂类药物和氟嘧啶类药物[18]。Lauren 分型对于新辅助化疗方案的选择也有参考价值，对于弥漫性型进展期胃癌患者，采用 SOX 方案，可能生存时间更长[19]。

总之，胃癌新辅助化疗安全、副反应低，能给部分进展期胃癌患者带来生存获益，但是关于标准化疗方案、化疗周期等问题，仍有待进一步研究。

参考文献

- [1] Chen, W., Sun, K., Zheng, R., *et al.* (2018) Cancer Incidence and Mortality in China, 2014. *Chinese Journal of Cancer Research*, **30**, 1-12. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2018.01.01>
- [2] Li, Z., Shan, F., Ying, X., *et al.* (2018) Laparoscopic or Open Distal Gastrectomy after Neoadjuvant Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer: Study Protocol for a Randomised Phase II Trial. *BMJ Open*, **8**, e021633. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-021633>
- [3] Patel, S.H. and Kooby, D.A. (2011) Gastric Adenocarcinoma Surgery and Adjuvant Therapy. *Surgical Clinics of North America*, **91**, 1039-1077. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2011.06.009>
- [4] Cunningham, D., Allum, W.H., Stenning, S.P., *et al.* (2006) Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **355**, 11-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055531>
- [5] Ychou, M., Boige, V., Pignon, J.P., *et al.* (2011) Perioperative Chemotherapy Compared with Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD Multicenter Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **29**, 1715-1721. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.0597>
- [6] 郝洪庆, 张珂诚, 卫勃, 等. 胃癌 TNM 分期第八版更新在临床诊断治疗中的意义和思考[J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 20(2): 166-170.
- [7] Japanese Gastric Cancer Association (2011) Japanese Classification of Gastric Carcinoma: 3rd English Edition. *Gastric Cancer*, **14**, 101-112. <https://doi.org/10.1007/s10120-011-0041-5>
- [8] Lawrence H Schwartz, Saskia Litière, Elisabeth de Vries, *et al.* (2016) RECIST 1.1-Update and Clarification: From the RECIST Committee. *European Journal of Cancer*, **62**, 132-137. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.03.081>
- [9] Hu, Y., Hu, D., Li, W. and Yu, X. (2019) Neoadjuvant Chemotherapy Brings More Survival Benefits than Postoperative Chemotherapy for Resectable Gastric Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *JBUON*, **24**, 201-214.
- [10] Das, M. (2017) Neoadjuvant Chemotherapy: Survival Benefit in Gastric Cancer. *The Lancet Oncology*, **18**, e307. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30321-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30321-2)
- [11] Eom, B.W., Kim, S., Kim, J.Y., *et al.* (2018) Survival Benefit of Perioperative Chemotherapy in Patients with Locally Advanced Gastric Cancer: A Propensity Score Matched Analysis. *Journal of Gastric Cancer*, **18**, 69-81. <https://doi.org/10.5230/jgc.2018.18.e9>
- [12] Cho, H., Nakamura, J., Asaumi, Y., *et al.* (2015) Long-Term Survival Outcomes of Advanced Gastric Cancer Patients Who Achieved a Pathological Complete Response with Neoadjuvant Chemotherapy: A Systematic Review of the Literature. *Annals of Surgical Oncology*, **22**, 787-792. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-4084-9>
- [13] Fujitani, K., Ajani, J.A., Crane, C.H., *et al.* (2007) Impact of Induction Chemotherapy and Properative Chemoradiotherapy on Operative Morbidity and Mortality in Patients with Locoregional Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. *Annals of Surgical Oncology*, **14**, 2010-2017. <https://doi.org/10.1245/s10434-006-9198-2>
- [14] Kondo, K., Matsusaka, S., Ishihara, S., *et al.* (2019) Long-Term Results of a Multicenter Phase II Study of Preoperative Chemoradiotherapy with S-1 plus Oxaliplatin for Locally Advanced Rectal Cancer (JACCRO CC-04): SHOGUN Trial). *Radiotherapy & Oncology*, **134**, 199-203. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.02.006>
- [15] Wang, Y., Cheng, X., Cui, Y.H., *et al.* (2018) Efficacy after Preoperative Capecitabine and Oxaliplatin (XELOX) versus Docetaxel, Oxaliplatin and S1 (DOS) in Patients with Locally Advanced Gastric Adenocarcinoma: A Propensity

Score Matching Analysis. *BMC Cancer*, **18**, 702. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3767-6>

- [16] Al-Batran, S.E., Homann, N., Pauligk, C., *et al.* (2019) 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. *The Lancet*, **393**, 1948-1957. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32557-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32557-1)
- [17] Pietrantonio, F., Miceli, R., Raimondi, A., *et al.* (2019) Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability as a Biomarker in Gastric Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 3392-3400. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01124>
- [18] Biagioni, A., Skalamera, I., Peri, S., *et al.* (2019) Update on Gastric Cancer Treatments and Gene Therapies. *Cancer and Metastasis Reviews*, **38**, 537-548. <https://doi.org/10.1007/s10555-019-09803-7>
- [19] Xue, K., Ying, X., Bu, Z., *et al.* (2018) Oxaliplatin plus S-1 or Capecitabine as Neoadjuvant or Adjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Gastric Cancer with D2 Lymphadenectomy: 5-Year Follow-Up Results of a Phase II-III Randomized Trial. *Chinese Journal of Cancer Research*, **30**, 516-525. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2018.05.05>