

# 紫杉醇在局部进展期胃癌新辅助化疗的研究进展

李森森

青海大学研究生院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年9月15日; 录用日期: 2022年10月2日; 发布日期: 2022年10月12日

## 摘要

近年来, 胃癌外科的规范化手术以及综合诊疗的理念已经在国内普遍推广和指导临床实践。多学科综合治疗模式已逐渐成为局部进展期胃癌的治疗模式, 根据患者体质、术前分期等相关情况, 术前选择合适的新辅助化疗方案已成为多数学者共识。紫杉醇作用于细胞增殖周期, 抑制肿瘤细胞的有丝分裂和增殖, 目前已逐渐应用在胃癌领域。笔者结合已有的临床研究结果和指南与共识, 分析紫杉醇在胃癌新辅助治疗中的应用情况。目前关于胃癌的新辅助治疗相关问题仍然需要更多高质量循证医学研究。

## 关键词

进展期胃癌, 新辅助化疗, 紫杉醇

# Research Progress of Paclitaxel in Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Gastric Cancer

Sensen Li

Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Sep. 15<sup>th</sup>, 2022; accepted: Oct. 2<sup>nd</sup>, 2022; published: Oct. 12<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

In recent years, the concept of standardized surgery and comprehensive diagnosis and treatment of gastric cancer surgery has been widely promoted and guided clinical practice in China. Multidiscip-

李森森 Email: 2415332627@qq.com

linary comprehensive treatment has gradually become the treatment model for locally advanced gastric cancer. According to the patient's constitution, preoperative stage and other relevant conditions, it has become the consensus of most scholars to choose the appropriate preoperative neoadjuvant chemotherapy regimen. Paclitaxel acts on the cell proliferation cycle and inhibits the mitosis and proliferation of tumor cells, which has been gradually applied in the field of gastric cancer. This paper analyzed the application of paclitaxel in neoadjuvant therapy of gastric cancer based on existing clinical research results, guidelines and consensus. At present, there is still a need for more high-quality evidence-based medical studies on neoadjuvant therapy for gastric cancer.

## Keywords

Advanced Gastric Cancer, Neoadjuvant Chemotherapy, Paclitaxel

Copyright © 2022 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

根据 GLOBOCAN 2020 年的数据[1], 胃癌是全球第 4 大癌症死亡原因, 仅次于女性乳腺癌、肺癌和结直肠癌。在所有肿瘤死亡病例中, 约有 1/12 的人死于胃癌。胃癌是癌症中发病率第五高的癌症, 5.6% 的新病例可归因于胃癌。全世界每年诊断出 100 多万例胃癌新病例。相关研究表明东亚地区是胃癌高发区[2] [3], 其中估计我国 2022 年胃癌新发病例约 51 万例, 尽管部分研究结果显示胃癌的发病率在稳步下降, 但它仍然是世界上最常见和致命的肿瘤之一[4] [5]。我国胃癌早期诊断率较低, 大多数胃癌病人就诊时已为局部进展期, 对于分期较晚(临床分期 III 期或以上)者, 可选择围手术期化疗模式[6] [7]。新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NACT)目的是缩小肿瘤体积, 降低临床分期, 缩小手术范围, 提高手术切除率, 同时可对肿瘤对化疗药物敏感性进行初步判断, 为术后化疗提供依据。根据随机对照试验结果, 围手术期化疗成为欧洲、美洲和亚太地区部分地区局部晚期胃癌患者治疗的标准[8] [9] [10]。胃癌新辅助化疗方案选择一直存在争议, 专家学者持续在探索新的治疗方案。目前紫杉醇(paclitaxel)除应用在乳腺癌、卵巢癌、非小细胞肺癌外, 其临床适应症也扩大到宫颈癌、胰腺癌、食管癌、胃癌、直肠癌、头颈部癌、前列腺癌等十几种肿瘤, 并取得了良好的疗效及安全性[11] [12] [13]。紫杉醇在进展期胃癌围手术期的应用是持续研究热点, 本文对紫杉醇在局部进展期胃癌新辅助化疗的相关研究进行综述。

## 2. 单药

目前研究中单药紫杉醇用于局部进展期胃癌 NACT 治疗方案无大量循证医学支持。在个案报道中偶有报道[14] 1 例进展期胃癌患者, 术前评估与周围界限不清, 手术难度大, 且患者一般状况较差, 行每周紫杉醇单药新辅助化疗后效果显著, 3 个周期后评估获得手术机会, 行远端胃癌 D2 根治术, 术后化疗, 随访 3 年未见复发。另 1 例报道[15]因晚期胃癌并伴有多处肝转移患者行 S-1/CDDP 方案 2 周期化疗失败后行每周紫杉醇单药化疗 4 周期肝转移病灶消失, 7 个月后行远端胃癌 D2 根治术, 术后持续化疗, 随访 2 年未见复发。部分晚期胃癌[16] [17]患者一线化疗失败后, 可尝试单药紫杉醇化疗, 延缓疾病进展的同时等待手术机会, 但须及时评估化疗效果, 若效果不理想, 及时更换方案。对于老年进展期可切除胃癌患者, 因身体耐受性差, 单药紫杉醇化疗对于此类患者 NACT 治疗方案选择提供参考, 但仍需大量临床

研究提供循证医学证据。

### 3. 联合用药

胃癌新辅助化疗在过去 30 多年的探索中, 部分达成共识。欧洲和美洲胃癌治疗指南推荐采用以铂类与氟尿嘧啶类为基础两药或三药联合方案。我国制订的《胃癌诊疗规范》以及《胃癌诊疗指南》针对非食管胃结合部癌: cT3/4aN + M0, cIII 期患者也推荐采用以铂类与氟尿嘧啶类为基础的两药联合或加用紫杉类药物的三药联合方案, 但不推荐单药应用。

目前铂类与氟尿嘧啶类药物是胃癌新辅助化疗的两大基础用药, 国内临床使用的铂类抗肿瘤药物共有五种, 第一代顺铂, 第二代卡铂及奈达铂, 第三代奥沙利铂及洛铂, 顺铂作为第一代铂类药物, 在胃癌化疗方面毒性明显。2019 年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)年会上公布了奥沙利铂与顺铂对比的胃癌研究的结果[18], 在胃癌治疗中奥沙利铂在疗效以及较轻副作用方面优于顺铂, 目前国内胃癌铂类化疗药一线首选奥沙利铂。紫杉醇联合顺铂在局部进展期胃癌新辅助化疗的应用近十年已少有研究。既往可见部分病例报道[19] [20] [21]患者获得明显化疗效果, 但必须考虑个体化因素影响。

#### 3.1. 双药联合

##### 3.1.1. 紫杉醇联合卡铂

卡铂是第二代铂类药物, 在临床应用中, 主要用于女性生殖系统肿瘤、呼吸系统肿瘤等其他系统肿瘤。其作用机理与顺铂相似, 但肾脏、神经、消化系统毒副反应比顺铂轻。紫杉醇联合卡铂单周化疗(TP)方案已应用在多种恶性肿瘤[22] [23] [24]。

彭涛等[25]以 48 例 III 期胃癌患者为研究对象, 其中贲门、胃体、胃窦、胃底 + 胃体(12 例, 14 例, 12 例, 10 例), TP 组(紫杉醇: 80 mg/m<sup>2</sup>, ivgtt, d1, qw; 卡铂: AUC (药时曲线下面积) = 1.5 mg/(ml·min), ivgtt, d1, qw), 3 周为 1 周期, 3 周期后行胃癌 D2 根除手术, 术前 1 周评估疗效: 完全缓解率(CR)、部分缓解率(PR)、疾病稳定率(SD)、疾病进展率(PD)、客观有效率(RR)、疾病控制率(DCR)。结果 CR (8.3%)、PR (81.3%)、SD (10.4%)、PD (0%), RR 为(89.6%), DCR (100%)。术后肿瘤消退分级(tumor regression grade, TRG): TRG4 (8.3%)、TRG3 (47.9%)、TRG2 (18.8%)、TRG1 (14.6%)、TRG0 (10.4%), 总消退率为 89.6%。比较患者术前术后分期, 差异均具有统计学意义。TP 方案不良反应主要表现在造血功能, 肝功能、毛囊(脱发)、胃肠道反应(恶心呕吐)、口腔溃疡。处理后均进行下步治疗, 且未发现化疗相关并发症。苏卓彬等[26]将 TP 方案与 XELOX 方案进行对比, 每组 50 例 III 期胃癌患者, TP 组(紫杉醇 80 mg/m<sup>2</sup>, 卡铂 AUC = 1.5 mg/(ml·min))与 XELOX 组(奥沙利铂 130 mg/m<sup>2</sup>, 卡培他滨 1250 mg/m<sup>2</sup>), 结果两组化疗后 CR (4.0% vs 0%)、PR (38.0% vs 20.0%)、SD (52.0% vs 58.0%)、PD (6.0% vs 22.0%)、RR (42.0% vs 20.0%)、DCR (94.0% vs 78.0%)、手术 R0 切除率(78.0% vs 54.0%)及术后临床病理分期: I 期(10% vs 4%), II 期(40% vs 26%), III 期无变化(40% vs 46%), IV 期(10% vs 24%), 与 XELOX 方案比较, TP 组能有效提高 RR 和 DCR、血清肿瘤标志物下降程度、R0 切除率及术后病理缓解率。两组患者化疗不良反应在造血功能、肝肾功能和外周神经方面差异不明显, 但 TP 组恶心、呕吐的发生率和严重程度更高。同期彭巍等[27]对 102 例 III 期胃癌患者进行相同方案研究并且将剂量进行调整(紫杉醇 175 mg/m<sup>2</sup>, 卡铂 400 mg/m<sup>2</sup>, 卡培他滨 1500 mg/次, 奥沙利铂 130 mg/m<sup>2</sup>), 两组结果 CR (5.8% vs 0%)、PR (42.3% vs 30.0%)、SD (30.8% vs 22.0%)、PD (21.2% vs 48.0%)、RR (48.1% vs 30.0%)、DCR (78.9% vs 52.0%); TP 组 RR 和 DCR 高于 XELOX 组。各类不良反应 III~IV 发生率均显著低于 XELOX 组。廖立潇等[28]相同方案进行研究但结果却明显不同: 与 XELOX 组比较 CR (6.1% vs 18.2%)、PR (54.6% vs 66.7%)、SD (30.3% vs 9.1%)、PD (9.0% vs 6.0%)、

RR (60.6% vs 84.9%)、DCR (91% vs 94.0%)，XELOX 组显示出了更优于 TP 周疗组的结果，彭涛等[25]研究 RR 及 DCR 值(89.6%, 100%)明显高于同期两项研究[26] [27] (42%, 94%)，(48%, 79%)结果差异可能与肿瘤原发部位及分化程度相关，可能上部癌对 TP 方案更敏感。廖等研究与其他研究结果差异，可能入组量较少以及用药剂量不同影响研究结果，但该研究 TP 组 RR 仍超过 60%，DCR 超过了 90%。TP 方案作为 III 期胃癌患者术前新辅助化疗方案疗效肯定，RR 超过 40%，DCR 可达 80%以上，并且不良反应可控，与 XELOX 比较胃肠道反应更轻，具有很强可行性。但 TP 方案对不同原发部位、分化程度胃癌的获益是否存在差异、以及 TP 方案药物剂量选择以及远期预后影响仍将有待进一步研究。

王国强等[29]在 60 名 III 期进展期胃癌患者中对比 TP 方案与 SOX 方案疗效，随机分为 TP 组(紫杉醇 80 mg/m<sup>2</sup>，卡铂 AUC = 1.5 mg/(ml·min))与 SOX 组(奥沙利铂 130 mg/m<sup>2</sup>，替吉奥 60 mg/次)，3 个周期后休息 3 周，行胃癌 D2 根治手术。结果两组 CR (3.3% vs 0%)、PR (83.3% vs 63.3%)、SD (13.3% vs 30.0%)、PD (0% vs 6.7%)、RR (86.7% vs 63.3%)、DCR (100% vs 93.3%)，R0 切除率(86.7% vs 60%)，两组化疗后不良反应及术后并发症无明显差异。刘京京[30]使用相同方案进行研究，随机将 40 名 III 期进展期胃癌患者分为 TP 组与 SOX 组。TP 组与 SOX 组比较 RR (90% vs 60%)，DCR (100% vs 90%)，两组不良反应发生率中骨髓抑制(50% vs 55%)、胃肠道反应(60% vs 45%)、恶心(10% vs 15%)，差异无统计学意义；两组均未出现手术死亡病例。以上两项研究提示 TP 方案近期疗效优于 SOX 方案，且两组不良反应发生率差异无统计学意义及术后并发症情况无统计学意义。但 SOX 组 R0 切除明显低于既往研究[31]，并且 TP 组 RR 和 DCR 值更优于彭等人研究[25] [26] [27] [28]，这有待进一步研究。

### 3.1.2. 紫杉醇联合奥沙利铂

奥沙利铂[32] [33]是第三代铂类化疗药物，抗肿瘤活性更强，肾毒性、胃肠道反应明显减轻，但其突出的剂量限制性毒性为外周神经毒性。

一项紫杉醇和奥沙利铂联合方案一线治疗晚期胃癌的临床研究[34]显示：105 例初治、复发转移性晚期胃癌患者，紫杉醇 135 mg/m<sup>2</sup>，奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup>，2 周 1 次。3 个周期后评估：RR 45.7%、DCR 86.7%，总生存期(OS) 2.5~29.1 个月，中位无进展生存期(mPFS) 6.0 个月，中位生存期(mOS) 14.8 个月。化疗前均给予地塞米松、H1、H2 受体阻滞剂预处理，常见不良反应为：造血功能、外周神经、胃肠道反应、肝肾功能，严重程度多小于 III 级，但仍有 III 级以上造血功能障碍，经过对症处理后，均可耐受。并且发现姑息手术的患者、转移部位 ≤ 2 患者效果更佳。毛爱芹等[35]的与 SOX 方案对比在晚期胃癌研究结果显示：两组 RR (47.8% vs 43.5%)、DCR (78.3% vs 69.6%)、mPFS (6.9 个月后 vs 5.4 个月)，mOS (9.4 个月 vs 9.5 个月)，RR 和 DCR 均高于 SOX，但无统计学意义，而 mPFS 及 OS 方面有统计学意义，提示紫杉醇联合奥沙利铂方案有着不弱于 SOX 远期疗效。朱万里等[36]将白蛋白结合型紫杉醇联合奥沙利铂方案与 SOX 方案分别应用于晚期不可手术切除的胃癌患者，2 个周期后 RR 值(60.0% vs 37.8%)，6 个周期后 RR 值(55.56% vs 31.11%)随访结束后，白蛋白结合型紫杉醇联合奥沙利铂组患者的 mPFS 和 mOS 均显著长于对照组(8.78 个月 vs 6.99 个月)和(13.02 个月 vs 10.42 个月)差异存在统计学意义。化疗期间生活质量评估无统计学差异。除周围神经毒性外，两组患者的不良反应发生率差异无统计学意义。同期冯继等[37]进行了相同研究，结果显示两者 RR 值及不良反应发生率无显著差异，但在肿瘤标志物降低方面，白蛋白结合型紫杉醇联合奥沙利铂优于 SOX 方案。紫杉醇联合奥沙利铂方案可使初治不可切除及复发转移性晚期胃癌患者获益已得到证实[38] [39]，尤其体质较差及老年患者获得与 SOX 方案近似的疗效且不良反应耐受性更佳。但研究目前集中在不可切除晚期胃癌患者，紫杉醇联合奥沙利铂方案在局部进展期胃癌新辅助化疗中的应用仍需进一步研究。

杜彬等[40]回顾性分析 54 例晚期胃癌患者治疗情况，分别紫杉醇 150 mg/m<sup>2</sup>，奥沙利铂 130 mg/m<sup>2</sup>；

奥沙利铂 130 mg/m<sup>2</sup>, 卡培他滨 1700 mg/m<sup>2</sup>。3 周为 1 个周期, 治疗 4~8 个周期后, 评价结果两组 RR 值 (44.0% vs 41.2%) 及主要不良反应为中性粒细胞减少、恶心呕吐、手足综合征、肝功能损害、外周神经毒性、脱发。两组比较紫杉醇联合奥沙利铂组中性粒细胞减少及脱发率高, XELOX 组手足综合征明显高, 其余无明显差异。黄涛等[41]同样对比两种方案治疗晚期胃癌的疗效, 各 30 例。紫杉醇 80 mg/m<sup>2</sup>, 奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup>; 奥沙利铂 130 mg/m<sup>2</sup>, 卡培他滨 1000 mg/m<sup>2</sup>, 3 周为 1 个周期, 2 个周期后两组 RR 值 (50.0% vs 40.0%) 及不良反应的发生率无明显差异。在晚期胃癌治疗中, 紫杉醇联合奥沙利铂方案, 近期疗效不劣与 XELOX 方案, 且未增加不良反应发生率, 均值得临床选择应用, 其中紫杉醇单次用药剂量, 及单次用药天数与远期疗效及患者生活质量关系仍需要进一步研究。但是紫杉醇联合奥沙利铂方案与 XELOX 方案在术前快速降期, 提高 R0 切除率方面优劣, 目前研究较少。

### 3.2. 三药联合

#### 3.2.1. 紫杉醇联合奥沙利铂及替吉奥

王襄瑜等[42]研究紫杉醇联合 SOX (奥沙利铂 + 替吉奥) 进展期胃癌新辅助化疗中的应用, 入组 21 例局部晚期、根治性切除困难的进展期胃癌患者, 紫杉醇 175 mg/m<sup>2</sup>, 奥沙利铂 130 mg/m<sup>2</sup>, 替吉奥胶囊根据体表面积使用 40 mg (<1.25 m<sup>2</sup>), 50 mg (1.25~1.5 m<sup>2</sup>), 60 mg (>1.5 m<sup>2</sup>), 3 周为 1 个周期, 2 个周期后评估, 化疗前给予预处理。结果 RR 为 47.62%, DCR 为 85.7%, R0 切除率为 90.5%, 11 例患者术后病理分期下降, 10 例患者与化疗前分期相同, 降期率为 52.38%。不良反应发生率恶心呕吐 52.4%、白细胞减少 47.6%、血小板减少 23.8%、脱发 61.9%, 其中 III~IV 级包括脱发 1 例, 恶心呕吐 4 例, 白细胞减少 2 例。这与既往研究结果[43] [44] RR (44.3%~62.5%), DCR (82.4%~90.6%) 一致。紫杉醇联合奥沙利铂和替吉奥可使部分进展期胃癌患者肿瘤体积缩小, 提高手术切除率, 不良反应可控, 但应注意单次化疗剂量及评估周期影响相关研究结果。

赵怡等[45]将紫杉醇联合 SOX 新辅助化疗方案与 XELOX 方案进行对比。观察组(30 例): 紫杉醇 135 mg/m<sup>2</sup>, 奥沙利铂 130 mg/m<sup>2</sup>, 替吉奥胶囊 40 mg/m<sup>2</sup>; 输注紫杉醇前常规予以地塞米松、非那根预处理; 对照组(33 例): 奥沙利铂 130 mg/m<sup>2</sup>, 卡培他滨 1000 mg/m<sup>2</sup>。3 周为 1 周期, 共 2~4 个周期。两组化疗后评估: RR (73% vs 36.7%)、DCR (91.43% vs 78.8%)、R0 切除率(80% vs 48.5%), 不良反应发生率集中在 I~III 级恶心呕吐、白细胞减少、血小板减少、红细胞减少(30.0% vs 9.1%、36.7% vs 18.2%、40.0% vs 27.3%、33.3% vs 12.1%), 存在明显差异, 未发生 IV 级不良反应。Spearman 相关性回归分析提示高龄和体质差不良反应发生率更高。

2020 年朱之忆[46]研究紫杉醇联合 SOX 方案与 SOX 方案对进展期胃癌术前化疗疗效及近期预后对比, 分别入组 23 例与 30 例, 结果 R0 切除率(87.5% vs 83.3%), 术后给予常规化疗, 1 年无进展生存率(56.7% vs 56.5%) 差异无统计学意义。一项回顾性分析[47]白蛋白结合型紫杉醇联合 SOX 方案在进展期胃癌转化治疗应用的研究, 实验组(40 例): 白蛋白结合型紫杉醇 260 mg/m<sup>2</sup>, 奥沙利铂 130 mg/m<sup>2</sup>, 替吉奥胶囊, 根据体表面积 40 mg/m<sup>2</sup> (<1.25 m<sup>2</sup>), 50 mg/m<sup>2</sup> (1.25~1.5 m<sup>2</sup>), 60 mg/m<sup>2</sup> (>1.5 m<sup>2</sup>); 对照组(40 例): 奥沙利铂 130 mg/m<sup>2</sup>, 替吉奥胶囊, 根据体表面积 40 mg/m<sup>2</sup> (<1.25 m<sup>2</sup>), 50 mg/m<sup>2</sup> (1.25~1.5 m<sup>2</sup>), 60 mg/m<sup>2</sup> (>1.5 m<sup>2</sup>), 3 周为 1 个周期, 2 个周期后评估疗效及手术机会。结果 RR (62.5% vs 37.5%)、DCR (95.0% vs 77.5%)、R0 (55.0% vs 27.5%)、手术患者肿瘤降期(75.0% vs 55.6%) 差异均有统计学意义。化疗后恶心呕吐(32.5% vs 5%) 及周围神经毒性发生率(30% vs 2.5%), 造血功能抑制(40% vs 72.5%)。在 SOX 方案的基础上联合紫杉醇能明显改善疗效, 同时也加重周围神经毒性(30%) 及消化系统(32%~52%) 等不良反应, 临床应用需慎重考虑。

#### 3.2.2. 紫杉醇联合奥沙利铂及卡培他滨

一项前瞻性随机对照研究[48]旨在比较围手术期使用紫杉醇联合 FOLFOX4 (氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸

和奥沙利铂)方案与 D2 根治术后使用紫杉醇联合 FOLFOX4 方案的辅助化疗的效果和安全性, 观察组术前及术后各 3 周期紫杉醇联合 FOLFOX4 方案化疗, 对照组术后给予 6 周期紫杉醇联合 FOLFOX4 方案的辅助化疗。结果观察组的 RR 为 66.7%, 两组 R0 切除率(82.1% vs 59.0%)、淋巴结转移数目( $3.23 \pm 2.80$ ) vs ( $5.79 \pm 2.69$ )、术后并发症(5.1% vs 2.6%)两组 mOS ( $27.10 \pm 2.32$ )个月和( $18.20 \pm 1.30$ )个月。围手术期使用紫杉醇联合 FOLFOX4 方案能近期疗效明显, 能够有效降期, 并且降低术后淋巴转移风险, 延长生存期疗效。

王金泗等[49]回顾性将 34 例 III 期胃癌患者围手术期行紫杉醇脂质体联合奥沙利铂、卡培他滨(POX 三药方案)新辅助化疗与同期常规直接手术的 36 例 III 期患者做对照, 紫杉醇脂质体  $135 \text{ mg/m}^2$ , 奥沙利铂  $130 \text{ mg/m}^2$ ; 卡培他滨  $2000 \text{ mg/m}^2$ ; 3 周 1 周期, 2 周后评估 POX 组 RR 为 73.53%, DCR 为 94.12%, 两组 R0 切除率(79.41% vs 61.1%), 不良反应集中在恶心呕吐(64.7%)、末梢神经毒性(50%)、脱发率(55.9%), 白细胞减少(57.7%)红细胞减少(55.9%)血小板减少(20.6%)口腔溃疡(26.5%), 其中 III~IV 级不良反应发生在造血功能、胃肠道反应、末梢神经毒性方面, RR 和 DCR 研究结果与周志峰等[50]结果一致, 化疗前预处理能明显降低化疗药不良反应。POX 三药方案在有效性和安全性、R0 切除率方面优于 XELOX 方案, 可作为一项在进展期胃癌新辅助化疗方案的选择。

#### 4. 结论

紫杉醇、铂类以及氟尿嘧啶类药物作用于不同抗肿瘤机制, 联合使用可发挥良好的抗肿瘤效果, 3 类药物已逐渐成为胃癌新辅助化疗 3 大基础抗肿瘤药。新辅助化疗能使肿瘤患者获益并且延长患者的生存期, 但抗肿瘤药物不同制剂、联合用药方案、用药剂量及周期、获益人群选择、评估手段以及是否联用靶向药物或免疫抑制剂等都存在诸多争议, 尚未达成共识, 需要更多研究提供循证医学证据。

#### 参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A. and Bray, F. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Xia, C., Dong, X., Li, H., Cao, M., Sun, D., He, S., Yang, F., Yan, X., Zhang, S., Li, N. and Chen, W. (2022) Cancer Statistics in China and United States, 2022: Profiles, Trends, and Determinants. *Chinese Medical Journal*, **135**, 584-590. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002108>
- [3] Cao, M.M., Li, H., Sun, D.Q., He, S.Y., Yan, X.X., Yang, F., Zhang, S.L., Xia, C.F., Lei, L., Peng, J. and Chen, W.Q. (2022) Current Cancer Burden in China: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Cancer Biology & Medicine*, **19**, 1121-1138. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2022.0231>
- [4] 曹毛毛, 李贺, 孙殿钦, 何思怡, 雷林, 彭绩, 陈万青. 2000-2019 年中国胃癌流行病学趋势分析[J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(1): 102-109.
- [5] 左婷婷, 郑荣寿, 曾红梅, 张思维, 陈万青. 中国胃癌流行病学现状[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(1): 52-58.
- [6] Zheng, Z., Yin, J., Liu, X.Y., Yan, X.S., Xu, R., Li, M.Y., Cai, J., Chen, G.Y., Zhang, J. and Zhang, Z.T. (2021) Current Indications for Endoscopic Submucosal Dissection of Early Gastric Cancer. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, **13**, 560-573. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v13.i6.560>
- [7] 中国抗癌协会胃癌专业委员会. 局部进展期胃癌围手术期治疗中国专家共识(2021 版) [J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24(9): 741-748.
- [8] Ychou, M., Boige, V., Pignon, J.P., Conroy, T., Bouché, O., Lebreton, G., Ducourtieux, M., Bedenne, L., Fabre, J.M., Saint-Aubert, B., Genève, J., Lasser, P. and Rougier, P. (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>
- [9] Kang, Y.-K., Yook, J.H., Park, Y.-K., Kim, J., Ryu, M.-H., Rha, S.Y., et al. (2019) Phase III Randomized Study of Neoadjuvant Chemotherapy (CT) with Docetaxel(D), Oxaliplatin(O) and S-1(S) (DOS) Followed by Surgery and Adjuvant S-1, vs Surgery and Adjuvant S-1, for Resectable Advanced Gastric Cancer (GC) (PRODIGY). *Annals of Oncology*, **30**, v876-v877. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394.032>
- [10] Ji, J., Shen, L., Li, Z., Rha, S.Y., Liang, H., Liang, H., et al. (2019) Perioperative Chemotherapy of Oxaliplatin Com-

- bined with S-1 (SOX) versus Postoperative Chemotherapy of SOX or Oxaliplatin with Capecitabine (XELOX) in Locally Advanced Gastric Adenocarcinoma with D2 Gastrectomy: A Randomized Phase III Trial (RESOLVE Trial). *Annals of Oncology*, **30**, 851-934. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394.033>
- [11] Rosen, V.M., Guerra, I., McCormack, M., Nogueira-Rodrigues, A., Sasse, A., Munk, V.C. and Shang, A. (2017) Systematic Review and Network Meta-Analysis of Bevacizumab Plus First-Line Topotecan-Paclitaxel or Cisplatin-Paclitaxel versus Non-Bevacizumab-Containing Therapies in Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer*, **27**, 1237-1246. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000001000>
- [12] Giuliano, M., Schettini, F., Rognoni, C., Milani, M., Jerusalem, G., Bachelot, T., De Laurentiis, M., Thomas, G., De Placido, P., Arpino, G., De Placido, S., Cristofanilli, M., Giordano, A., Puglisi, F., Pistilli, B., Prat, A., Del Mastro, L., Venturini, S. and Generali, D. (2019) Endocrine Treatment versus Chemotherapy in Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative, Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *The Lancet Oncology*, **20**, 1360-1369. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30420-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30420-6)
- [13] Damm, M., Efremov, L., Birnbach, B., Terrero, G., Kleeff, J., Mikolajczyk, R., Rosendahl, J., Michl, P. and Krug, S. (2021) Efficacy and Safety of Neoadjuvant Gemcitabine Plus Nab-Paclitaxel in Borderline Resectable and Locally Advanced Pancreatic Cancer—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*, **13**, Article No. 4326. <https://doi.org/10.3390/cancers13174326>
- [14] Saito, Y., Ikeda, M., Takahashi, T., Ishida, N., Nakano, R., Kurayoshi, M., Nakatani, T., Toyota, K., Sadamoto, S. and Mandai, K. (2013) A Case of Advanced Gastric Cancer Effectively Treated with Weekly Paclitaxel as Neoadjuvant Chemotherapy. *Gan To Kagaku Ryoho*, **40**, 1389-1392. (In Japanese).
- [15] Jin, Y., Hasuo, K., Tsuchida, K., Sawazaki, S., Hayashi, S., Rino, Y. and Masuda, M. (2011) Weekly Paclitaxel Therapy Leading to Complete Disappearance of Multiple Liver Metastases and Subsequent Surgical Resection for Advanced Gastric Cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*, **38**, 647-649. (In Japanese).
- [16] Wu, R., Shen, Z., Yu, N., Xu, J., Yuan, X., Ni, L., Long, Y., Tao, J. and Zhang, Y. (2019) Efficacy and Safety of Liposome-Paclitaxel/Liposome-Paclitaxel Combined with S-1 in 17 Advanced Gastric Cancer Patients with Poor Performance Status. *Translational Cancer Research*, **8**, 1690-1698. <https://doi.org/10.21037/tcr.2019.08.17>
- [17] 龚继芳, 陆明, 李洁, 李燕, 周军, 鲁智豪, 王晰程, 李健, 张小田, 沈琳. 注射用紫杉醇(白蛋白结合型)治疗进展期胃癌[J]. 北京大学学报(医学版), 2014, 46(1): 144-148.
- [18] Nishina, T., Azuma, M., Nishikawa, K., Gotoh, M., Bando, H., Sugimoto, N., Amagai, K., Chin, K., Niwa, Y., Tsuji, A., Imamura, H., Tsuda, M., Yasui, H., Fujii, H., Yamaguchi, K., Yasui, H., Hironaka, S., Shimada, K., Miwa, H., Mitome, T., Kageyama, H. and Hyodo, I. (2019) Early Tumor Shrinkage and Depth of Response in Patients with Advanced Gastric Cancer: A Retrospective Analysis of a Randomized Phase III Study of First-Line S-1 plus Oxaliplatin vs. S-1 plus Cisplatin. *Gastric Cancer*, **22**, 138-146. <https://doi.org/10.1007/s10120-018-0845-7>
- [19] Iwasaki, Y., Sasako, M., Yamamoto, S., Nakamura, K., Sano, T., Katai, H., Tsujinaka, T., Nashimoto, A., Fukushima, N., Tsuburaya, A. and Gastric Cancer Surgical Study Group of Japan Clinical Oncology Group (2013) Phase II Study of Preoperative Chemotherapy with S-1 and Cisplatin Followed by Gastrectomy for Clinically Resectable Type 4 and Large Type 3 Gastric Cancers (JCOG0210). *Journal of Surgical Oncology*, **107**, 741-745. <https://doi.org/10.1002/jso.23301>
- [20] Tsuburaya, A., Nagata, N., Cho, H., Hirabayashi, N., Kobayashi, M., Kojima, H., Munakata, Y., Fukushima, R., Kameda, Y., Shimoda, T., Oba, K. and Sakamoto, J. (2013) Phase II Trial of Paclitaxel and Cisplatin as Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Gastric Cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **71**, 1309-1314. <https://doi.org/10.1007/s00280-013-2130-0>
- [21] Watanabe, T., Yoshikawa, T., Kameda, Y., Aoyama, T., Hayashi, T., Ogata, T., Cho, H., Tsuburaya, A., Morita, S., Miyashita, Y. and Sakamoto, J. (2012) Pathological Complete Response of Locally Advanced Gastric Cancer after Four Courses of Neoadjuvant Chemotherapy with Paclitaxel plus Cisplatin: Report of a Case. *Surgery Today*, **42**, 983-987. <https://doi.org/10.1007/s00595-012-0155-3>
- [22] Moreira, E., Paulino, E., Ingles Garces, Á.H., Fontes Dias, M.S., Saramago, M., de Moraes Lino da Silva, F., Thuler, L.C.S. and de Melo, A.C. (2018) Efficacy of Doxorubicin after Progression on Carboplatin and Paclitaxel in Advanced or Recurrent Endometrial Cancer: A Retrospective Analysis of Patients Treated at the Brazilian National Cancer Institute (INCA). *Medical Oncology*, **35**, Article No. 20. <https://doi.org/10.1007/s12032-018-1086-7>
- [23] Okuda, K., Yano, M., Tatematsu, T., Nakamae, K., Yamada, T., Kasugai, T., Nishida, T., Sano, M., Moriyama, S., Haneda, H., Kawano, O. and Nakanishi, R. (2018) S-1 vs. Paclitaxel plus Carboplatin as Adjuvant Chemotherapy for Completely Resected Stage II/IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer. *Molecular and Clinical Oncology*, **8**, 73-79. <https://doi.org/10.3892/mco.2017.1481>
- [24] Yazawa, H., Hiraiwa, T., Ito, F. and Fujimori, K. (2017) Long-Term Recurrence-Free Survival of a Patient with Advanced Pure Primary Ovarian Squamous Cell Carcinoma Treated with Dose-Dense Paclitaxel Combined with Carboplatin. *Obstetrics & Gynecology Science*, **60**, 587-592. <https://doi.org/10.5468/ogs.2017.60.6.587>

- [25] 彭涛, 娄展, 张育, 王国强, 曹铭富, 高强, 李曙光. 紫杉醇联合卡铂新辅助化疗治疗 III 期胃癌的疗效及安全性[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(10): 1765-1768. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-4992.2019.10.025>
- [26] 苏卓彬, 李曙光, 任惠敏, 王国强, 黄迪, 王晓元, 籍阳阳, 赵轶峰, 杨永江. 紫杉醇联合卡铂单周化疗方案与奥沙利铂联合卡培他滨方案对 III 期胃癌患者的疗效及安全性比较[J]. 中国医药, 2020, 15(10): 1567-1571.
- [27] 彭巍, 谭盐梅, 赵晔. 紫杉醇联合卡铂单周化疗方案与奥沙利铂联合卡培他滨方案对 III 期胃癌患者的疗效及安全性对比[J]. 中国处方药, 2021, 19(6): 91-92.
- [28] 廖立潇, 石大友, 欧阳俊. 奥沙利铂联合卡培他滨与紫杉醇联合卡铂方案治疗老年进展期胃癌的效果及毒副反应对比[J]. 天津药学, 2019, 31(3): 48-49+68.
- [29] 王国强, 苏卓彬, 胡瑞霞, 杨永江, 赵轶峰, 籍阳阳, 彭涛, 李曙光. 紫杉醇联合卡铂单周方案与 SOX 方案用于胃癌新辅助化疗的比较[J]. 山东医药, 2017, 57(33): 84-86.
- [30] 刘京京. 紫杉醇卡铂单周方案对 III 期胃癌患者的近期疗效和安全性的分析[J]. 世界复合医学, 2018, 4(4): 51-53.
- [31] Zhang, X., Liang, H., Li, Z., Xue, Y., Wang, Y., Zhou, Z., Yu, J., Bu, Z., Chen, L., Du, Y., et al. (2021) Perioperative or Postoperative Adjuvant Oxaliplatin with S-1 versus Adjuvant Oxaliplatin with Capecitabine in Patients with Locally Advanced Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma Undergoing D2 Gastrectomy (RESOLVE): An Open-Label, Superiority and Non-Inferiority, Phase 3 Randomised Controlled Trial. *The Lancet Oncology*, **22**, 1081-1092. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00297-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00297-7)
- [32] Alcindor, T. and Beauger, N. (2011) Oxaliplatin: A Review in the Era of Molecularly Targeted Therapy. *Current Oncology*, **18**, 18-25. <https://doi.org/10.3747/co.v18i1.708>
- [33] Misset, J.L., Bleiberg, H., Sutherland, W., Bekradda, M. and Cvitkovic, E. (2000) Oxaliplatin Clinical Activity: A Review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **35**, 75-93. [https://doi.org/10.1016/S1040-8428\(00\)00070-6](https://doi.org/10.1016/S1040-8428(00)00070-6)
- [34] 徐倩. 紫杉醇和奥沙利铂联合方案一线治疗晚期胃癌的临床观察[D]: [硕士学位论文]. 福州: 福建医科大学, 2014.
- [35] 毛爱芹, 张育荣, 苏爱江, 梁平, 魏广占. 奥沙利铂联合紫杉醇脂质体治疗晚期胃癌的疗效分析[J]. 癌症进展, 2018, 16(6): 715-718.
- [36] 朱万里, 王鹏, 王晖, 王红丽, 程鹏, 苟菲. 白蛋白结合型紫杉醇联合奥沙利铂一线治疗晚期胃癌的临床观察[J]. 中国药房, 2022, 33(13): 1630-1634.
- [37] 冯继. 紫杉醇(白蛋白结合型)联合奥沙利铂治疗晚期胃癌的临床观察[J]. 罕见疾病杂志, 2022, 29(2): 76-77+84.
- [38] Fushida, S., Kinoshita, J., Kaji, M., Hirano, Y., Goda, F., Yagi, Y., Oyama, K., Sudo, Y., Watanabe, Y., Fujimura, T. and Society for Study of Peritoneal Carcinomatosis in Gastric Cancer (2013) Phase I/II Study of Intraperitoneal Docetaxel plus S-1 for the Gastric Cancer Patients with Peritoneal Carcinomatosis. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **71**, 1265-1272. <https://doi.org/10.1007/s00280-013-2122-0>
- [39] 常占国, 徐全晓. 紫杉醇联合奥沙利铂治疗老年晚期胃癌[J]. 现代肿瘤医学, 2012, 20(8): 1669-1671.
- [40] 杜彬, 曹磊, 李小燕. 紫杉醇联合奥沙利铂与卡培他滨联合奥沙利铂治疗晚期胃癌的疗效比较[J]. 福建医药杂志, 2013, 35(6): 80-83.
- [41] 黄涛, 王敏. 紫杉醇联合奥沙利铂与卡培他滨联合奥沙利铂治疗晚期胃癌的疗效比较[J]. 中国现代医生, 2017, 55(33): 92-94.
- [42] 王襄瑜, 薛芳沁, 黄良祥. 紫杉醇联合奥沙利铂和替吉奥在进展期胃癌新辅助化疗中的应用[J]. 海峡药学, 2015, 27(10): 107-109.
- [43] 张晶, 李萍, 张永. 紫杉醇脂质体联合奥沙利铂和替吉奥治疗晚期胃癌临床观察[J]. 中国医药科学, 2016, 6(10): 195-197.
- [44] 黄向东, 牛强, 郭伟. 奥沙利铂联合紫杉醇脂质体和替吉奥治疗晚期胃癌的临床疗效及可行性研究[J]. 中国药物与临床, 2017, 17(3): 375-377.
- [45] 赵怡, 张正筠, 姚敬, 杨喆. 紫杉醇联合奥沙利铂及 S-1 的新辅助化疗方案对进展期胃癌治疗效果评价[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(19): 3378-3382.
- [46] 朱之忆. 胃癌新辅助化疗二药及三药疗效评价[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2020. <https://doi.org/10.27433/d.cnki.gxyku.2020.000223>
- [47] 刘子田, 王晓阳, 祝新, 毛佳佳, 刘志, 武群政, 孙富云, 姚伦锦, 金明新. 白蛋白结合型紫杉醇联合奥沙利铂和替吉奥在局部不可切除的进展期胃癌转化治疗中的应用[J]. 中国现代普通外科进展, 2021, 24(5): 374-377+383.
- [48] 曲建军, 石毅然, 刘法荣, 马世庆, 马富懿. 紫杉醇联合 FOLFOX4 方案新辅助化疗在进展期胃癌中的临床应用[J]. 中华胃肠外科杂志, 2010, 13(9): 664-667.



- [49] 王金泗, 林孟波, 薛芳沁, 陈晓耕. POX 方案新辅助化疗在进展期胃癌中的临床应用[J]. 福建医药杂志, 2012, 34(1): 91-93.
- [50] 周志峰, 叶炆凤. 奥沙利铂、卡培他滨联合紫杉醇脂质体新辅助化疗治疗进展期胃癌的临床效果[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(23): 69-72. <https://doi.org/10.15887/j.cnki.13-1389/r.2022.23.021>