

进展期胃癌应用SOX方案新辅助化疗对肿瘤TNM分期的影响

李涛, 冯道夫, 梁美霞, 袁静, 郭旭, 李婷, 陈凛

李涛, 冯道夫, 梁美霞, 李婷, 陈凛, 中国人民解放军总医院普通外科 北京市 100853

袁静, 中国人民解放军总医院病理科 北京市 100853

郭旭, 中国人民解放军总医院消化内科 北京市 100853

李涛, 主治医师, 主要从事胃癌的临床与基础研究。

作者贡献分布: 课题设计由李涛完成; 课题执行由梁美霞完成; 数据分析由冯道夫与李婷完成; 病理学分析由袁静完成; 郭旭参与内镜评估; 本课题由陈凛指导。

通讯作者: 陈凛, 教授, 主任医师, 100853, 北京市复兴路28号, 中国人民解放军总医院普通外科, chenlinbj@vip.sina.com

收稿日期: 2013-10-24 修回日期: 2013-11-23

接受日期: 2013-11-29 在线出版日期: 2014-01-18

TNM downstaging after SOX neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer

Tao Li, Dao-Fu Feng, Mei-Xia Liang, Jing Yuan, Xu Guo, Ting Li, Lin Chen

Tao Li, Dao-Fu Feng, Mei-Xia Liang, Ting Li, Lin Chen, Department of General Surgery, General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100853, China

Jing Yuan, Department of Pathology, General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100853, China

Xu Guo, Department of Gastroenterology, General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100853, China

Correspondence to: Lin Chen, Department of General Surgery, General Hospital of Chinese PLA, 28 Fuxing Road, Beijing 100853, China. chenlinbj@vip.sina.com

Received: 2013-10-24 Revised: 2013-11-23

Accepted: 2013-11-29 Published online: 2014-01-18

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy of S-1 combined with oxaliplatin (SOX regimen) as neoadjuvant chemotherapy in the treatment of advanced gastric cancer.

METHODS: We retrospectively analyzed 80 patients with advanced gastric cancer who underwent neoadjuvant chemotherapy from February 2012 to September 2013. These patients received 2-4 cycles of SOX chemotherapy and then underwent gastrectomy with D1/D2 lymphadenectomy. Clinical and histological tumor downstaging was statistically analyzed.

RESULTS: Fifty-six patients (70%) had tumor

downstaging and ten patients (12.5%) had pathological complete response (pCR) after neoadjuvant chemotherapy.

CONCLUSION: SOX regimen as neoadjuvant chemotherapy has high efficacy for advanced gastric cancer.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Neoadjuvant chemotherapy; Tumor staging

Li T, Feng DF, Liang MX, Yuan J, Guo X, Li T, Chen L. TNM downstaging after SOX neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(2): 249-252 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/249.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i2.249>

摘要

目的: 探讨替吉奥胶囊联合奥沙利铂注射液(SOX方案)新辅助化疗对进展期胃癌患者肿瘤TNM分期的影响。

方法: 回顾性分析2012-02/2013-09解放军总医院普通外科收治入组的80例进展期胃癌新辅助化疗患者临床病例资料。所有患者术前化疗行2-4个周期SOX方案化疗后行外科手术,并对术前和术后肿瘤TNM分期进行比较和统计分析。

结果: 入组80例患者中, 56例患者经新辅助化疗后出现明显TNM降期, 降期比例为70%, 其中10例患者为病理学完全缓解, 比例为12.5%。分组进行临床和病理学TNM比较, 发现肿瘤降期具有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 进展期胃癌经SOX方案新辅助化疗后有效率高, 肿瘤降期明显, 值得临床推广。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃癌; 新辅助化疗; 分期

■背景资料

胃癌新辅助化疗是较新的综合治疗模式, 其临床应用尚在探索之中, 但可以预测其前景较好。本研究选用较新的化疗方案(SOX)应用于我国进展期胃癌患者, 有效率高, 肿瘤降期明显, 值得临床推广。

■同行评议者

邹小明, 教授, 哈尔滨医科大学附属第二医院普外科

■研究前沿

本文研究的重点是针对II-III期胃癌患者应用SOX方案新辅助化疗,观察其有效性,重点是病理学疗效。待研究的问题是生存时间。

核心提示: 本文采用新的化疗方案,入组患者为可手术切除的胃癌患者,通过较为准确的肿瘤TNM分期进行疗效评价。

李涛, 冯道夫, 梁美霞, 袁静, 郭旭, 李婷, 陈凛. 进展期胃癌应用SOX方案新辅助化疗对肿瘤TNM分期的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(2): 249-252 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/249.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i2.249>

0 引言

胃癌是全世界最严重的消化系恶性肿瘤之一。据统计,诊断出新发胃癌的比例占有所有新发癌症的9.9%,患胃癌致死数占有因癌症死亡人数的12.1%^[1]。尽管全球的胃癌发病率呈下降趋势,但其病死率仍高居世界第2位^[2]。对于进展期胃癌而言,D2根治术在国际上被认为是标准术式^[3,4]。尽管肿瘤能够完整切除,但胃癌术后复发的可能性很高^[5]。因此,术前和术后化疗成为清除胃癌根治术后微小癌灶的主要方法,从而提高患者的生存率。可是,大量III期临床试验表明:术后辅助化疗仅能在一定程度提高生存率^[6]。2006年,英国MAGIC III期临床试验进行了新辅助化疗的效果评估^[7],其结果表明:新辅助组患者5年生存率得以显著提高,并且术后复发率明显下降。同时,美国国家综合癌症网(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南将其列为A类证据。许多新辅助化疗方案可以诱导肿瘤缩小^[8],但联合应用哪类化疗药物对进展期胃癌的有效性最高备受外科医师重视。本研究针对进展期胃癌患者予以替吉奥胶囊联合奥沙利铂注射液(SOX方案)进行新辅助化疗,观察新辅助化疗对患者肿瘤TNM分期的影响,以评估SOX方案化疗的有效性。

1 材料和方法

1.1 材料 研究对象为按照第7版分期评估为AJCC II-III期胃腺癌患者。所有患者入组条件为:(1)胃镜活检穿刺病理学证实为胃癌;(2)超声胃镜(ultrasonography, EUS)、腹部增强CT扫描及腹腔镜探查术与脱落细胞学检查综合评估为AJCC II-III期;(3)年龄20-75岁;(4)评估可行外科切除手术;(5)既往未曾行化疗;(6)血液检测和身体状况能够耐受化疗药物;(7)签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 SOX新辅助化疗方案: 替吉奥胶囊(S-1)80 mg/m², d1-14, 口服;奥沙利铂130 mg/m², d1, 静

滴,每3 wk重复。同时常规口服保肝药物和升白药物,以减少化疗药物所致的不良反应。若出现较明显不良反应,则需减少化疗药物剂量^[9]。2个周期后,行胃镜、CT检查并依据RECIST 1.1标准判断肿瘤疗效,如评估结果为有效或稳定,应继续行此化疗方案,一般可进行4个周期;若出现肿瘤进展,则立即终止化疗并行手术治疗。化疗后至少4 wk再行外科手术。D2淋巴结清扫术是以日本胃癌研究学会指南作为标准^[10]。

1.2.2 新辅助化疗有效性评价: 按照美国癌症联合学会(American Joint Committee on Cancer, AJCC),术前依据超声胃镜、腹部增强CT及腹腔镜探查术加脱落细胞学检查进行cTNM分期,术后病理送检肿瘤组织标本和淋巴结确定pTNM分期^[11]。比较入组患者进行新辅助化疗后治疗前临床分期和病理分期,确定是否达到降期目的,并进一步阐述新辅助化疗降期效果。

2 结果

2.1 患者基线特点 从2012-02/2013-09共入组80例AJCC分期评估为II-III期进展期胃癌患者,男63例,女17例,平均年龄58.4岁;化疗前肿瘤分期为II期12例,III期68例。依据美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)制定的评分标准^[12],所有患者的术前评分均为0或1分(表1)。

2.2 新辅助化疗有效性的评估 所有入组患者均通过超声胃镜、CT增强扫描以及腹腔镜检查诊断为AJCC II-III进展期胃癌。经2-4周期SOX方案新辅助化疗后,56例(70%)患者出现明显降期,其中10例患者出现病理学完全缓解(pCR)。比较所有入组患者临床与病理TNM分期,均具有统计学意义($P<0.05$)(表2)。对T分期进行分析结果显示,病理分期为无瘤、T2、T4组患者病理学分期具有统计学意义($P<0.05$)(表3)。该结果进一步证实了SOX新辅助化疗方案的高效性。

统计学处理 采用SPSS16.0统计软件包进行数据分析。所有计量资料以mean±SD表示,采用配对t检验比较治疗前后差异。对于比例资料采用行×列 χ^2 检验分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 讨论

胃癌根治术的意义是将癌肿以及受累区域淋巴结进行清除,并且在肉眼下不可见癌灶残存。新辅助化疗的目标则是将肿瘤降期,从而提高进展期胃癌的R0切除,最终能够延长患者的寿命。

■相关报道

其他相关研究包括MAGIC、FFCD等研究,在研究设计方面具有一定类似性,都是探讨术前化疗在胃癌综合治疗中的应用。

表 1 患者基线特点 ($n = 80$)

	新辅助化疗患者	百分比(%)
年龄	58.4 ± 11.0	
性别 n (%)		
男	63(78.8)	
女	17(21.2)	
体质量指数>25 kg/m ²	26(32.5%)	
白细胞	4.73 ± 0.74	
血小板	156.7 ± 52.1	
血红蛋白	125.1 ± 17.7	
血清白蛋白	39.4 ± 3.4	
癌胚抗原>5 μg/L	17	21.2
CA19-9>37 U/mL	13	16.7
合并疾病	43	53.8
心血管疾病	31	38.8
肺部疾病	3	3.8
糖尿病	2	2.5
胃肠道疾病	7	8.8
肾脏疾病	4	5.0
肝脏疾病	4	5.0
手术史	22	27.5
其他疾病	12	15.0

表 2 TNM分期对比(n)

	化疗前TNM分期	术后TNM分期	P 值
0	0	10	0.001
I	0	32	0.000
II	4	13	0.020
III	76	25	0.000
IV	0	0	-

同时,与术后辅助化疗相比,新辅助化疗具有较高的顺应性。一般而言,术后的患者进食量减少、食欲下降并且体质量下降,营养状态较差会使得患者无法耐受术后辅助化疗。而行新辅助化疗的患者则对化疗药物耐受性增强,不会影响术后化疗的应用^[13]。MAGIC试验使得新辅助化疗为进展期胃癌的治疗开辟了更加有利的方法和思路。大量的胃癌新辅助化疗方案得以开展,并且达到降期的目标^[14]。因此,制定更好的化疗方案来进行治疗成为胃癌新辅助化疗的焦点。

2007年,新英格兰杂志刊登了S-1单药对进展期胃癌术后化疗的应用疗效,三年总体生存率达80.1%,术后无复发生存率达72.2%^[13]。此后,日本学者Koizumi等^[14]在美国临床肿瘤学会会议上报道了51例IV期胃癌患者应用SOX方案化疗

表 3 T分期对比(n (%))

	治疗前临床T分期	术后T分期	P 值
无瘤(T0)	0(0)	13(16.3)	0.000
T1	4(5.0)	9(11.3)	0.247
T2	7(8.8)	23(28.8)	0.002
T3	16(20.0)	15(18.8)	1.000
T4	53(66.3)	20(25.0)	0.000

后的结果,总体有效率接近60%,且不良反应小。很少有文献报道该方案应用于新辅助化疗来评估胃癌根治术后疗效的情况^[15]。如果想把SOX方案作为一种标准治疗方案,评估其新辅助化疗对肿瘤TNM分期的影响是必不可少的。

相关研究结果显示胃癌患者经过新辅助化疗后可以出现肿瘤降期。但是对于如何定量分析肿瘤降期与化疗有效性之间的关系尚缺乏研究结果证实。本研究80例胃癌新辅助化疗患者,有56例患者出现肿瘤明显降期,降期率达到70%,其中10例患者达到病理学完全缓解。降期比例最高的是29例(36.%)患者由III期降为早期胃癌(I期),显示出新辅助化疗治疗效果。具体到T分期而言,大部分T4期患者经过SOX新辅助化疗方案后得到明显降期,新辅助化疗前后T0、T2期出现显著性差异,这也能够进一步说明该方案的有效性。

总之,对于进展期胃癌患者而言,初步结果显示SOX新辅助化疗方案具有较高的有效性,肿瘤降期明显。然而,该回顾性研究的结果与证据尚未完美,为了更充分地评估SOX新辅助化疗方案对进展期胃癌的疗效,由我们发起的胃癌新辅助化疗多中心随机对照大型临床试验(RESONANCE研究, NCT01583361)的研究正在进行中。更进一步的研究结果将证实SOX新辅助化疗方案能否提高胃癌患者的5年生存率,对于提高胃癌综合治疗效果具有重要临床意义。

4 参考文献

- Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 33-64, 1 [PMID: 10200776]
- Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Erratum: Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int. J. Cancer*, 83, 18-29 (1999). *Int J Cancer* 1999; 83: 870-873 [PMID: 10602059]
- Sasako M. Principles of surgical treatment for curable gastric cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 274s-275s [PMID: 14645409]
- Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric can-

■应用要点

本文临床和科研价值大,一方面体现了应用新的治疗模式提高治疗效果;另一方面对于疗效的评价采用病理学评价,更客观、准确。

■同行评价

本研究临床治疗效果较好, 值得临床推广.

- cer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 439-449 [PMID: 20409751 DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70070-X]
- 5 Cardoso R, Coburn NG, Seevaratnam R, Mahar A, Helyer L, Law C, Singh S. A systematic review of patient surveillance after curative gastrectomy for gastric cancer: a brief review. *Gastric Cancer* 2012; 15 Suppl 1: S164-S167 [PMID: 22382929]
- 6 Yoshikawa T, Rino Y, Yukawa N, Oshima T, Tsuburaya A, Masuda M. Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer in Japan: a standing position by comparing with adjuvant chemotherapy. *Surg Today* 2014; 44: 11-21 [PMID: 23508452]
- 7 Cunningham D, Okines AF, Ashley S. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 858-859 [PMID: 20200397 DOI: 10.1056/NEJMc0911925]
- 8 Mezhir JJ, Tang LH, Coit DG. Neoadjuvant therapy of locally advanced gastric cancer. *J Surg Oncol* 2010; 101: 305-314 [PMID: 20187070 DOI: 10.1002/jso.21483]
- 9 Li T, Chen L. [Efficacy and safety of SOX regimen as neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer]. *Zhonghua Weichang Waike Zazhi* 2011; 14: 104-106 [PMID: 21365500]
- 10 Kajitani T. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Part I. Clinical classification. *Jpn J Surg* 1981; 11: 127-139 [PMID: 7300058]
- 11 Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz, AG, Greene FL, Trotti A. AJCC Cancer staging handbook: TNM classification of malignant tumors. 7th ed. New York: Springer, 2010
- 12 Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649-655 [PMID: 7165009]
- 13 Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, Furukawa H, Nakajima T, Ohashi Y, Imamura H, Higashino M, Yamamura Y, Kurita A, Arai K. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007; 357: 1810-1820 [PMID: 17978289]
- 14 Koizumi W, Takiuchi H, Yamada Y, Boku N, Fuse N, Muro K, Komatsu Y, Tsuburaya A. Phase II study of oxaliplatin plus S-1 as first-line treatment for advanced gastric cancer (G-SOX study). *Ann Oncol* 2010; 21: 1001-1005 [PMID: 19875759 DOI: 10.1093/annonc/mdp464]
- 15 Bittner R, Butters M, Ulrich M, Uppenbrink S, Beger HG. Total gastrectomy. Updated operative mortality and long-term survival with particular reference to patients older than 70 years of age. *Ann Surg* 1996; 224: 37-42 [PMID: 8678615]

编辑 田滢 电编 闫晋利





Published by **Baishideng Publishing Group Co., Limited**
Flat C, 23/F., Lucky Plaza,
315-321 Lockhart Road, Wan Chai, Hong Kong, China
Fax: +852-3177-9906
Telephone: +852-6555-7188
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

