

## DOX 方案新辅助化疗对进展期胃癌的疗效分析

魏 尉,李东正,顾荣民,陈环球,文 旭

(南京医科大学附属江苏省肿瘤医院普外科,江苏 南京 210029)

**[摘要]** 目的:探讨多西紫杉醇、奥沙利铂、希罗达(DOX)方案新辅助化疗在进展期胃癌治疗中的作用。方法:收集 2008 年 10 月~2011 年 3 月本院确诊进展期胃癌的患者 58 例纳入化疗组,术前行 DOX 方案 2 周期,于化疗后 14~21 d 期间行手术治疗。同期收治的未经新辅助化疗的进展期胃癌 58 例作为对照,对照组确诊后 2 周内手术,术后根据胃癌的规范治疗原则行辅助化疗。结果:化疗组患者均完成术前新辅助化疗,化疗后评估:完全缓解(CR)5 例,部分缓解(PR)32 例,疾病稳定(SD)20 例,疾病进展(PD)1 例,总有效率为 63.8%。R0 切除率明显高于对照组(87.9% vs 63.8%, $P < 0.05$ ),其中食管胃交界癌(EGC)CR 3 例,PR 12 例较远端胃癌 CR 2 例,PR 20 例效果更加显著( $P < 0.05$ )。主要不良反应为粒细胞减少、胃肠道不良反应、外周神经毒性等;术后并发症发生率差异无统计学意义(3.4% vs 1.7%, $P > 0.05$ ),两组 1 年生存率均为 100%,化疗组 2 年生存率明显高于对照组(75.8% vs 55.1%, $P < 0.05$ )。结论:DOX 方案新辅助化疗治疗进展期胃癌,尤其是食管胃交界癌,有效率高,患者耐受性及依从性好,可缩小瘤体,降低分期,提高 R0 切除率,提高生存率。

**[关键词]** 胃癌;多西紫杉醇;奥沙利铂;化疗

**[中图分类号]** R735.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2013)10-1415-04

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20131017

## DOX as neoadjuvant chemotherapy in the treatment of advanced gastric cancer

Wei Wei, Li Dongzheng, Gu Rongmin, Chen Huanqiu, Wen Xu

(Department of General Surgery, the Affiliated Cancer Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the efficacy of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of advanced gastric cancer. **Methods:** From October 2008 to March 2011, 58 operable patients with stage II~IIIc gastric cancer received DOX as neoadjuvant chemotherapy before surgery, and 58 cases of advanced gastric cancer that were not treated with neoadjuvant chemotherapy at the corresponding time period were designated as the controls and underwent surgery within two weeks. According to status of the patients and the principles of standard treatment for gastric cancer, they received postoperative chemotherapy. **Results:** In the chemotherapy group, there were 5 CR cases, 36 PR cases, 16 SD cases, and 1 PD case. The total effective rate was 63.8%. The R0 resection rate was significantly higher than that in the control group (87.9% vs 63.8%,  $P < 0.05$ ). The effective rate of esophagogastric cancer (EGC) was higher than the distal gastric cancer (83.3% vs. 55.0%,  $P < 0.05$ ). The most common side effects were granulocytopenia, gastrointestinal tract adverse reaction, and periphery neurotoxicity. There was no significant difference in the incidence of postoperative complications (3.4% vs 1.7%) between the two groups. The one-year survival rates of the two groups were both 100%. The two-year survival rate in the chemotherapy group was significantly higher than that in the control group (75.8% vs 55.1%,  $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The efficacy of DOX as neoadjuvant chemotherapy in the treatment of advanced gastric cancer especially EGC can reduce the tumor size and tumor stage as well as improve R0 resection rate and overall survival.

**[Key words]** gastric cancer; docetaxel; oxaliplatin; chemotherapy

[Acta Univ Med Nanjing, 2013, 33(10): 1415-1418]

胃癌是我国高发的恶性肿瘤之一,以手术为主的综合治疗是目前的主要治疗方法,由于早期诊断率低,患者就诊较晚,总体预后较差。近年来,新辅助化疗<sup>[1-2]</sup>(即术前化疗)受到大家的重点关注,我们以多西他赛、奥沙利铂、希罗达(DOX)方案作为胃癌

的新辅助化疗方案,探讨其疗效及安全性。

### 1 对象与方法

#### 1.1 对象

收集本科自 2008 年 10 月~2011 年 3 月行新辅

助化疗胃癌患者共 58 例作为化疗组,其中男 38 例,女 20 例,年龄 38~81 岁,中位年龄 57.5 岁。术前行 CT、超声内镜等相关检查,证实为局部晚期(肿瘤侵犯深度  $\geq$  cT2 或 cN+、cM0);对照组:选取同期收治直接行手术治疗的进展期胃癌患者 58 例,其中男 40 例,女 18 例,年龄 31~78 岁,中位年龄 55.4 岁。两组患者的临床病理特征差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ,表 1)。

表 1 患者临床特征

Table 1 Clinical characteristics of patients (n)

临床特征	化疗组	对照组	P 值
性别			0.707
男	33	35	
女	25	23	
年龄(岁)			0.685
$\geq 60$	16	18	
$< 60$	42	40	
肿瘤部位			0.843
食管胃交界癌	18	19	
远端胃癌	40	39	
临床分期			0.560
II	4	5	
III a~III b	44	45	
III c	10	8	
手术方式			0.700
全胃切除	38	36	
远端胃切除	20	22	

入组标准及排除标准:①所有患者均经病理学证实为胃腺癌患者,预计生存期 $>3$ 个月;②未曾接受过化疗或手术治疗;③常规应用超声内镜、CT、胃镜检查行术前分期,诊断为进展期胃癌(II~IIIc);④KPS 评分 $>60$ 分;⑤骨髓、心、肝、肺、肾功能基本正常;⑥签署知情同意书。

## 1.2 方法

### 1.2.1 化疗方案

术前行新辅助化疗 2 个周期,方案为 DOX75 mg/m<sup>2</sup>d1,静脉滴注 2 h;奥沙利铂 130 mg/m<sup>2</sup>d2,静脉滴注 2 h;希罗达 1.35 g/m<sup>2</sup>每天 2 次 d1~14,化疗前给予地塞米松 7.5 mg 口服 2 次。每 21 d 为 1 个周期。2 个周期化疗结束后休息 2 周行手术治疗。

### 1.2.2 疗效评价

化疗结束时,复查超声内镜、CT、胃镜等判断肿瘤原发病灶的大小,疗效统一采用实体瘤疗效评定标准(RECIST)进行评估:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。手术标本及清扫淋巴结均无肿瘤病灶残留则可判定为病理完全

缓解(pCR)。化疗不良反应按照 WHO 抗癌药物常见不良反应分级标准分为 0~IV 级。

### 1.2.3 随访

随访期均为 2 年,从手术之日起计算生存时间。

## 1.3 统计学方法

采用 SPSS13.0 统计软件进行统计,组间率的比较采用  $\chi^2$  检验, $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床疗效

化疗组患者均完成术前新辅助化疗,CR 5 例(8.6%),PR 32 例(55.2%),SD 20 例(34.5%),PD 1 例(1.7%),总有效率为(63.8%),不同临床分期患者新辅助化疗疗效见表 2。化疗组中食管胃交界癌(EGC)CR 3 例(16.6%),PR 12 例(66.6%)较远端胃癌 CR 2 例(5.0%),PR 20 例(50.0%)的化疗效果更加显著(表 3)。

表 2 临床分期与新辅助化疗疗效

Table 2 Clinical stage and efficacy of neoadjuvant chemotherapy [n(%)]

临床分期	例数	临床疗效				
		CR	PR	SD	PD	pCR
II	4	2(50.0)	1(25.0)	1(25.0)	0(0)	2(50.0)
III	44	3(6.8)	25(56.8)	16(27.6)	0(0)	3(6.8)
IV	10	0(0)	6(60.0)	3(30.0)	1(10.0)	0(0)
合计	58	5(8.6)	32(55.2)	20(34.5)	1(1.7)	5(8.6)

表 3 食管胃交界癌与远端胃癌新辅助化疗疗效

Table 3 Efficacy of neoadjuvant chemotherapy on esophagogastric cancer and distal gastric cancer [n(%)]

肿瘤部位	例数	临床疗效				
		CR	PR	SD	PD	P
食管胃交界癌	18	3(16.7)	12(66.7)	3(16.7)	0(0)	
远端胃癌	40	2(5.0)	20(50.0)	17(42.5)	1(2.5)	
合计	58	5(8.6)	32(55.2)	20(34.5)	1(1.7)	0.044

### 2.2 化疗组不良反应情况

新辅助化疗的不良反应主要为粒细胞减少、胃肠道不良反应、外周神经毒性和肝功能异常。经预防及对症处理均可缓解,未有延迟手术者(表 4)。

### 2.3 手术及术后并发症情况

两组患者均接受手术治疗,化疗组 R0 切除率明显高于对照组(87.9% vs 63.8%, $P < 0.05$ ),术后并发症率差异无统计学意义(3.4% vs 1.7%, $P > 0.05$ )。其中化疗组 1 例十二指肠残端瘘,1 例肺部感染,对

对照组 1 例切口感染,其余患者均顺利恢复。

### 2.4 生存分析

两组患者均随访 2 年。两组 1 年生存率均为 100%,化疗组 2 年生存率(75.8%)明显高于对照组(55.1%),两组差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 4 不良反应发生率

Table 4 The incidence of side effects [n(%)]

症状	I	II	III	IV	合计
白细胞减少	20(34.5)	11(19.0)	4(7.0)	1(1.7)	36(62.1)
血小板减少	5(8.6)	2(3.5)	1(1.7)	0(0)	8(13.8)
恶心呕吐	15(25.9)	8(13.8)	1(1.7)	0(0)	24(43.4)
腹泻便秘	6(10.3)	1(1.7)	0(0)	0(0)	7(12.1)
末梢神经炎	13(22.4)	4(6.9)	0(0)	0(0)	17(29.3)

### 3 讨论

胃癌病死率高,预后差。目前对于胃癌的治疗,仍是以手术为主的综合治疗<sup>[3-4]</sup>,而进展期胃癌通常由于对周围组织的侵犯而不能进行根治性切除,从而增加复发风险,并降低了患者的生存率。因此,提高进展期胃癌根治性切除率具有重要临床意义。1982 年,Frei<sup>[5]</sup>首先提出了新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NCT)的概念,即在恶性肿瘤局部治疗、手术或放疗前给予的全身或局部化疗,也称为术前化疗。对于进展期胃癌患者,NCT 使术前降期成为可能。对于化疗前肿瘤与邻近组织、脏器侵犯的患者,其使肿瘤缩小、肿瘤与组织反应性水肿减轻,从而提高了行根治性手术(R0 清扫)的可能性。同时也可减轻术前微转移灶的肿瘤负荷,由此增加了术后化疗的敏感度,减少术后复发转移率、提高生存率。

MAGIC 试验首次将 NCT 联合辅助化疗的综合治疗新模式用于进展期胃癌围术期治疗中<sup>[6-7]</sup>,试验结果显示,与单纯手术组进行比较,NCT 组的无病生存期明显延长,患者获益明显,此研究奠定了 NCT 对胃癌治疗作用的基础。近年来,大量临床试验证实了 NCT 对提高病理完全缓解率、R0 切除率及长期生存率的有效性<sup>[8]</sup>。

2011 版 NCCN 胃癌指南将 DCF(多西紫杉醇、顺铂、氟尿嘧啶)作为局部晚期胃癌化疗的 I 类证据<sup>[9]</sup>。多西紫杉醇(DOC)作为新一代抗肿瘤药,主要通过作用于微管系统而抑制细胞分裂,具有广泛的抗肿瘤作用。DOC 可抑制端粒酶的活性,诱导胃癌细胞的凋亡,对胃癌有明显的抑制作用<sup>[10-11]</sup>。奥沙利铂作为第三代铂类抗癌药物,较顺铂细胞毒性更强而肾脏毒性大大降低,且消化道反应轻微,其对胃

癌有良好治疗价值。希罗达其抗肿瘤作用不亚于 5-氟尿嘧啶(5-Fu),患者的依从性则较使用 5-Fu 明显提高<sup>[12]</sup>。本研究将奥沙利铂替代顺铂,以希罗达替代 5-Fu,组成 DOX 方案,一方面基于药物的协同作用,另一方面考虑药物的高效低毒的原则。

研究结果显示化疗组患者均完成术前新辅助化疗,其中 CR 5 例(8.6%),PR 32 例(55.1%),SD 20 例(34.5%),PD 1 例(1.7%),总有效率为 63.8%,R0 切除率明显高于对照组(87.9% vs 63.8%, $P < 0.05$ )。而术后相关并发症由于药物及相关预防性工作的完善,相关的不良反应基本都能得到很好的控制,术后并发症发生率差异无统计学意义(3.4% vs 1.7%, $P > 0.05$ )。研究结果中特别发现食管胃交界癌较远端胃癌疗效更明显。查阅相关文献,Reim 等<sup>[13]</sup>研究提示不同部位的胃癌对化疗作用的差异是多种因素综合作用结果,可能与肿瘤的类型、分化程度以及 P53 的过度表达等相关,具体机制尚不明确,也是我们下一步的研究方向。

综上所述,DOX 方案新辅助化疗应用在进展期胃癌治疗中,能够缩小瘤体,降低分期,提高肿瘤切除率,提高患者生存率。特别是食管胃交界癌比远端胃癌更加能从新辅助化疗中获益。

### [参考文献]

- [1] 盛贤能,韩晓鹏,李文惠,等. 进展期胃癌新辅助化疗的现状与进展[J]. 中国综合临床,2010,26(4):444-446
- [2] National comprehensive cancer network. NCCN clinical practice guidelines in oncology:Gastric cancer (NCCN) [EB/OL]. [2013-06-18]. <http://www.nccn.org>
- [3] Heinemann V, Moosmann N. Neoadjuvant and adjuvant therapies for solid tumors[J]. MMW Fortschr Med, 2007, 149(35/36):27-30
- [4] Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction[J]. N Engl J Med, 2001, 345(10):725-730
- [5] Frei E. Clinical cancer research; an embattled species[J]. Cancer, 1982, 50(10):1979-1992
- [6] Cunningham D, Allure WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer[J]. N Eng J Med, 2006, 355(1):11-20
- [7] Yoshikawa T, Sasako M, Yamamoto S, et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and extended surgery for locally advanced gastric cancer [J]. Br J Surg, 2009, 96(9):1015-1022

[8] D'Ugo D, Persiani R, Zoccali M, et al. Surgical issues after neoadjuvant treatment for gastric cancer[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2010, 14(4):315-319

[9] Spigel DR, Greco FA, Meluch AA, et al. Phase I/II trial of preoperative oxaliplatin, docetaxel, and capecitabine with concurrent radiation therapy in localized carcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(13):2213-2219

[10] 曲建军, 石毅然, 刘法荣, 等. 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

[11] Sym SJ, Chang HM, Ryu MH, et al. Neoadjuvant docetaxel, capecitabine and cisplatin (DXP) in patients with unresectable locally advanced or metastatic gastric cancer [J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(4):1024-1032

[12] Wu Y, Wei ZW, He YL. Efficacy of adjuvant XELOX and FOLFOX6 chemotherapy after D2 dissection for gastric cancer [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(21):3309-3315

[13] Reim D, Gertler R, Novotny A, et al. Adenocarcinomas of the esophagogastric junction are more likely to respond to preoperative chemotherapy than distal gastric cancer [J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(7):2108-2118

[收稿日期] 2013-06-30

## 本刊来稿题名和作者署名的注意事项

### 1. 题名

- (1) 题名应以简明、确切的词语反映文章中最重要特点内容, 要符合编制题录、索引和检索的有关原则, 并有助于选定关键词。
- (2) 中文题名一般不超过 20 个字, 必要时可加副题名。
- (3) 英文题名应与中文题名含义一致。
- (4) 题名应避免使用非公用的缩写词、字符、代号, 尽量不出现数学式或化学式。

### 2. 作者署名和工作单位

- (1) 文章都应有作者署名, 这是文责自负和拥有著作权的标志;
- (2) 作者姓名署于题名下方;
- (3) 英文摘要中附与中文同样的作者姓名与排列顺序, 写法为: 姓前名后, 姓全部大写, 名的首字母大写, 其余字母小写, 名间加连字符, 如 ZHOU Ping, SHI Hong-lei;
- (4) 作者单位需注明全称 (标注到二级或三级单位, 如“南京医科大学第一附属医院心内科”, “南京医科大学公共卫生学院流行病与统计学系”), 所在城市及邮政编码;
- (5) 对于有基金课题资助的论文需在课题负责人的名字后加上标“\*”, 并在论文首页下补充基金名称、编号, 以及课题负责人的 E-mail。
- (6) 本刊对于没有课题资助的文章一律不标注通讯作者。

(本刊编辑: 接雅俐)