

表柔比星联合奥沙利铂及氟尿嘧啶的化疗方案提高局部进展期胃癌根治性手术机会的研究

刘晓文, 龙子雯, 蔡宏, 王亚农

复旦大学附属肿瘤医院胃外科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

【摘要】 背景与目的: 转化性化疗能使肿瘤降期, 提高胃癌根治性手术的切除率, 改善胃癌患者的预后。本研究旨在探讨EOF方案是否可以提高局部晚期胃癌根治性手术切除率, 同时评价转化性化疗的安全性和耐受性。**方法:** 30例经病理证实为胃癌的患者, 影像学评估为潜在可根治的局部进展期胃癌入组。采用EOF方案进行治疗, 具体为奥沙利铂 130 mg/m^2 , 静脉注射(2 h), 第1天; 表柔比星 50 mg/m^2 , 静脉注射(2 h), 第1天; 氟尿嘧啶 $2\ 400\text{ mg/m}^2$, 静脉注射(48 h), 每3周重复1次, 共行2~4个周期。化疗结束后进行临床疗效及不良反应的评估。**结果:** 30例局部进展期胃癌患者接受了EOF方案的化疗, 完全缓解(complete response, CR)为3.3%(1/30), 部分缓解(partial response, PR)为26.7%(8/30), 疾病稳定(stable disease, SD)为46.7%(14/30), 疾病进展(progressive disease, PD)为23.3%(7/30), 临床总有效率(CR+PR)为30%(9/30)。66.7%(20/30)的患者行手术切除, 其中46.7%(14/30)获得根治性切除, 20%(6/30)行姑息性手术。主要的化疗不良反应为白细胞减少53.3%(16/30), 中性粒细胞减少53.3%(16/30), 食欲减退43.3%(13/30), 无化疗相关死亡。**结论:** EOF方案在局部进展期胃癌的治疗中是安全有效且耐受良好的方案。

【关键词】 局部晚期胃癌; 转化性化疗; 奥沙利铂; 表柔比星; 氟尿嘧啶

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.11.009

中图分类号: R735.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2017)11-0890-06

Preoperative chemotherapy using the modified EOF regimen in patients with locally advanced gastric cancer: to increase the chance of radical surgery LIU Xiaowen, LONG Ziwen, CAI Hong, WANG Yanong (Department of Gastric Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: WANG Yanong E-mail: wangyn1111@hotmail.com

【Abstract】 Background and Purpose: This study aimed to evaluate the efficacy and toxicity of chemotherapy using the modified EOF (oxaliplatin, epirubicin, calcium folinate, 5-fluorouracil) regimen in patients with locally advanced gastric cancer. **Methods:** Thirty patients diagnosed with locally advanced gastric cancer were included into this clinical trial. All these patients received the chemotherapy of modified EOF regimen. This regimen consisted of oxaliplatin at 130 mg/m^2 intravenously (2 h) on day 1, epirubicin at 50 mg/m^2 intravenously (2 h) on day 1, 5-fluorouracil at $2\ 400\text{ mg/m}^2$ intravenously (48 h). All patients received two to four cycles of chemotherapy. After completing the two cycles of chemotherapy, the clinical efficacy and toxicity of chemotherapy would be evaluated. **Results:** Thirty patients completed the planned treatment. The clinical efficacy rate was 30.0% (9/30) with 3.3% (1/30) complete response (CR) and 26.7% (8/30) partial response (PR) according to the RECIST criteria. The rates of stable disease (SD) and progressive disease (PD) were 46.7% (14/30) and 23.3% (7/30), respectively. In the trial, 66.7% (20/30) patients underwent surgery, 46.7% (14/30) patients had curative gastrectomy, and 20.0% (6/30) patients received palliative gastrectomy. The most common toxicities were leukopenia 53.3% (16/30), neutropenia 53.3% (16/30), and anorexia 43.3% (13/30). **Conclusion:** The EOF regimen is one of the effective and well-tolerated conversional chemotherapy

regimens in locally advanced gastric cancer.

[Key words] Gastric cancer; Conversional chemotherapy; Oxaliplatin; Epirubicin; 5-fluorouracil

在全世界范围内,胃癌是最常见的癌症之一。胃癌的发病率位于所有肿瘤的第5位,病死率为第3位^[1]。手术是目前唯一有可能治愈胃癌的治疗手段。然而初诊的患者大部分为中晚期,失去根治性手术机会^[2]。化疗能使肿瘤降期,提高胃癌根治性手术的切除率^[3-4]。一项有关胃癌围手术期化疗的Ⅲ期临床试验(MAGIC试验)结果显示出新辅助化疗的有效性^[5]。按照MAGIC试验的结果,胃癌新辅助治疗的推荐方案为ECF方案(表柔比星联合顺铂及氟尿嘧啶)。Real-2试验进一步确定了ECF类似方案如EOF方案(表柔比星联合奥沙利铂及氟尿嘧啶)在晚期胃癌的治疗中和ECF方案有相同的效果^[6]。一篇Meta分析总结了3个以奥沙利铂为基础的随机临床试验,结果显示,以奥沙利铂为基础的化疗方案在改善无进展生存期(progression-free survival, PFS)及总生存期(overall survival, OS)方面要优于以顺铂为基础的化疗方案,同时以奥沙利铂为基础的化疗有更少的血液学毒性^[7]。鉴于以上背景,EOF方案可能有着更好的前景。我们设计了本项临床试验,研究EOF方案是否可以提高局部晚期胃癌根治性手术切除率,同时评价化疗的安全性和耐受性。

1 资料和方法

1.1 入选及排除标准

术前分期为Ⅲ、Ⅳ M₀ [国际抗癌联盟(International Union Against Cancer, UICC)第六版胃癌TNM分期]的局部进展期胃部或胃食管结合部腺癌患者。其他入选标准包括:18~70岁,性别不限;治疗前经复旦大学附属肿瘤医院2名外科医师独立评估认为潜在可根治性切除;患者体力状况评分按东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分标准为0~2分;患者具有可测量病灶。排除标准包括:①重要脏器功能衰竭者(肝、肾或充血性心力衰

竭);②无法控制的内科疾病;③腹腔种植、远处脏器转移或远处淋巴结转移。本试验通过了复旦大学附属肿瘤医院伦理委员会审批,所有的患者均签署了知情同意书。

1.2 术前化疗

入组患者接受转化性化疗,方案为EOF方案:表柔比星50 mg/m²,静脉注射(2 h),第1天;奥沙利铂130 mg/m²,静脉注射(2 h),第1天;氟尿嘧啶2 400 mg/m²,静脉注射(48 h),每3周重复1次,共行2~4个周期。

1.3 临床反应性评估

化疗结束2周行腹部CT、超声胃镜检查判断肿瘤反应性,判断标准为RECIST 1.1实体肿瘤化疗疗效评价标准,并规定完全缓解(complete response, CR)+部分缓解(partial response, PR)为反应组,疾病稳定(stable disease, SD)+疾病进展(progressive disease, PD)为无反应组。具体是否可切除,根据2名外科医师结合疗效的判断来决定。评估后的患者分为可切除组(肿瘤可切除,则行手术切除术)和不可切除组(改其他方案行姑息化疗)。

1.4 化疗后手术

化疗结束后3~4周行手术治疗。手术方式为胃癌D2根治术。根据肿瘤的部位决定切除范围,具体为:胃窦部,行远端胃大部分切除;食管胃结合部或胃体,行近端胃或全胃切除。

1.5 术后辅助化疗

按照术前化疗的EOF方案行2~4个周期辅助化疗。

1.6 患者随访

手术后或整个治疗结束后每3个月进行1次随访至2年,然后每6个月随访1次至5年,5年后每年随访1次。随访内容包括:病史和体检,肝肾功能,肿瘤指标,腹部、胸和盆腔CT,胃镜。

1.7 疗效评价及不良反应

急性不良反应根据美国国立癌症研究所的

第3版常规毒性标准判定。肿瘤临床疗效根据RECIST 1.1实体肿瘤化疗疗效评价标准评估。肿瘤的病理疗效分为病理完全缓解(未见肿瘤细胞)和病理大部分缓解(小于10%肿瘤细胞残留)。

1.8 统计学处理

通过Fisher精确检验评估性别、肿瘤部位及组织学类型等病理因素与临床疗效间的关系; OS为从开始化疗到死亡或最后随访日期之间的时间; 通过log-rank检验比较不同性别、不同肿瘤部位、不同组织学类型、化疗前不同病期及术后不同病期间的预后差异; 通过Cox回归模型估计这些影响预后的因子的风险比。

2 结果

2.1 入组情况

2007年6月—2012年10月复旦大学附属肿瘤医院入组30例局部晚期胃癌患者, 经两位高年资的肿瘤外科医师评估为潜在可根治性切除, 30例患者都完成了相应的术前化疗。

2.2 患者的临床及病理特征

30例胃癌患者入组按计划完成了治疗, 均为可评估。30例患者的中位年龄为57岁(36~72岁)。男性18例, 女性12例。贲门癌4例, 胃体癌8例, 胃窦癌13例, 革袋胃5例。所有的患者临床T分期为4期, 其中T_{4a}有15例, T_{4b}有15例。30例患者术前淋巴结转移。患者的具体临床特点见表1。

2.3 入组时的不可切除因素

30例入组患者中, 20例有临近脏器的侵犯。受侵犯的临近脏器包括胰腺、胃左动脉和肝脏。15例是局部脏器侵犯临近脏器, 其中侵犯胰腺12例, 侵犯肝脏3例。5例为转移的淋巴结侵犯临近脏器, 其中侵犯胰腺3例, 侵犯主要血管2例。

2.4 临床及病理疗效评估

30例患者存在可评价病灶, 包括胃癌原发病灶及胃周淋巴结。按照RECIST 1.1实体肿瘤化疗疗效评价标准进行疗效评估, 临床总有效率(CR+PR)为30%(9/30), 其中CR为3.3%(1/30),

PR为26.7%(8/30), SD为46.7%(14/30), PD为23.3%(7/30)。肿瘤控制率(CR+PR+SD)为76.7%(23/30)。无病理完全缓解的患者, 病理大部分缓解率为23.3%(7/30)。

表 1 入组患者的临床病理特点

Tab. 1 Patients' characteristics at baseline

Parameters	n (%)
Age/year	
<60	19 (63.3)
≥60	11 (36.7)
Gender	
Male	18 (60.0)
Female	12 (40.0)
Zubrod performance scale	
0	24 (80.0)
1	6 (20.0)
Tumor location	
Cardia	4 (13.3)
Corpus	8 (26.7)
Antrum	13 (43.3)
Plastic linitis	5 (16.7)
T stage	
T _{4a}	15 (50.0)
T _{4b}	15 (50.0)
N stage	
N ₀	0 (0)
N ₁	4 (13.3)
N ₂	21 (70.0)
N ₃	5 (16.7)

2.5 手术情况

化疗完成后至手术时间间隔为2.0~7.1周(中位时间为3.5周)。30例可评估的患者中, 4例患者在化疗过程中PD, 其中3例腹腔种植, 1例肺转移, 26例患者进行了进一步的手术探查, 其中20例患者接受了胃癌切除手术, 总的手术切除率达66.7%(20/30)。33.3%患者(10/30)无法行

手术切除, 其中4例在化疗过程中PD, 6例患者在手术探查时发现腹腔种植。20例行胃癌切除的患者中, 14例患者接受了根治性的胃癌手术, 根治性手术切除率达到46.7%(14/30), 6例患者因多发胃周淋巴结转移行姑息性胃癌切除术。胃切除范围包括: 2例近端胃切除, 9例远端胃癌切除, 9例全胃切除。20例患者共清扫淋巴结434枚, 平均21.7枚(6~40枚)。20例行胃癌切除的患者中, 术后2例发生并发症, 发生率为10%。1例为术后吻合口出血, 行剖腹探查吻合口止血术; 1例为术后肠梗阻, 经保守治疗治愈。

2.6 化疗的不良反应

血液学毒性主要为白细胞减少53.3%(16/30), 中性粒细胞减少53.3%(16/30), 血小板减少23.3%(7/30), 贫血20.0%(6/30); 胃肠道反应中常见的为食欲减退43.3%(13/30), 恶心20.0%(6/30), 呕吐20.0%(6/30); 肝功能异常表现为多种肝酶的升高, 常见的谷丙转氨酶升高率为13.3%(4/30); 反应肾功能异常的指标中, 肌酐升高率为6.7%(2/30), 尿素氮升高率为13.3%(4/30)。无化疗相关死亡, 也无因不良反应而无法耐受的患者(表2)。

表2 化疗相关的急性不良反应

Tab. 2 Chemoradiation-induced adverse events

Toxicities	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV	[n(%)]
Hematotoxicity					
Leucopenia	7(23.3)	7(23.3)	2(6.7)	0(0)	
Neutropenia	10(33.3)	3(10.0)	3(10.0)	0(0)	
Thrombocytopenia	4(13.3)	2(6.7)	1(3.3)	0(0)	
Anemia	2(6.7)	4(13.3)	0(0)	0(0)	
Gastrointestinal tract					
Anorexia	13(43.3)	0(0)	0(0)	0(0)	
Nausea	3(10.0)	3(10.0)	0(0)	0(0)	
Vomiting	2(6.7)	4(13.3)	0(0)	0(0)	
Hepatic dysfunction					
Bilirubin	1(3.3)	0(0)	0(0)	0(0)	
Alkaline phosphatase	3(10.0)	1(3.3)	0(0)	0(0)	
Glutamyltranspeptidase	4(13.3)	0(0)	0(0)	0(0)	
Alanine transaminase	1(3.3)	0(0)	0(0)	0(0)	
Renal dysfunction					
Blood urea nitrogen	4(13.3)	0(0)	0(0)	0(0)	
Creatinine	2(6.7)	0(0)	0(0)	0(0)	

2.7 随访结果

30例可评估的患者术后定期随访, 无1例失访。从治疗的第1天开始计算随访时间, 截至2015年3月30日, 最短随访61 d, 最长随访

1 783 d, 中位随访518 d。目前共死亡27例患者, 3例生存。存活的患者最短随访244 d, 最长1 246 d, 中位621 d。所有患者的中位OS为508 d。具体的生存曲线见图1。

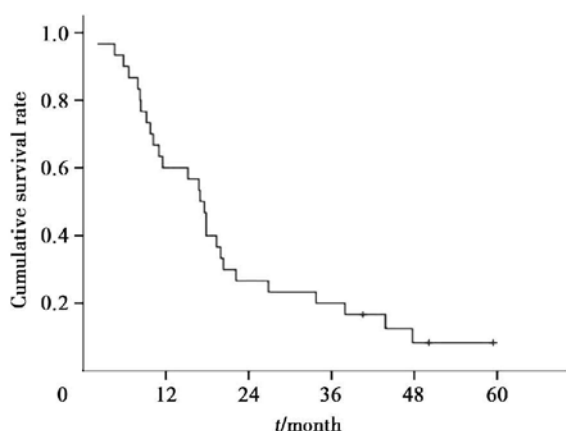


图 1 30例患者的生存曲线

Fig. 1 Survival curve of 30 patients

3 讨 论

近年来,新辅助化疗作为胃癌综合治疗的一部分已得到越来越多的关注。新辅助化疗方案以氟尿嘧啶和铂类为基础。ECF方案被认为是胃癌化疗的最佳方案。多数临床试验报道的反应率为37%~61%。MAGIC研究结果显示,新辅助化疗能降低肿瘤分期,提高R0手术切除率(79% vs 69%);提高患者的5年生存率,化疗组较手术组5年生存率提高13%;同时,术前化疗并未增加手术并发症^[5]。MAGIC试验证明,新辅助化疗联合手术及术后辅助化疗的综合治疗模式具有明显的生存优势。Real-2试验进一步确定了ECF类似方案如EOF方案在晚期胃癌的治疗中和ECF方案有相同的效果^[6]。一篇Meta分析总结了3个以奥沙利铂为基础的随机临床试验,结果显示,以奥沙利铂为基础的化疗方案在改善PFS及OS方面要优于以顺铂为基础的化疗方案,同时以奥沙利铂为基础的化疗有更少的血液学毒性^[7]。鉴于以上背景,我们研究了EOF方案在局部进展期胃癌中的作用。

在本临床试验中,入组的患者基本为潜在可根治性切除的(具体指的是临近脏器受侵犯居多)局部中晚期胃癌,经过术前化疗后总的手术切除率达66.7%,根治性手术切除率达到46.7%。Mingol等^[8]采用ECF或ECX方案对53例进展期胃癌患者行术前化疗,治疗后有42

例进行了根治性手术切除,根治性切除率达到79.2%。Lowy等^[9]回顾性分析了3个独立的Ⅱ期临床研究,所用的方案为氟尿嘧啶联合依托泊苷及顺铂,83例进展期胃癌患者进行了新辅助化疗,最后有61例患者进行了根治性手术,根治性手术切除率为73.5%。Fernandez等^[10]的研究结果显示,多西他赛联合氟尿嘧啶及顺铂的方案可以提高进展期胃癌的R0切除率。外科医师往往会担心术前化疗会导致患者无法耐受进一步的手术,或术前化疗会增加术后并发症的发生率。然而,本研究并未显示术前EOF方案会增加术后并发症及术后死亡率,同时化疗相关不良反应也在可接受范围内。本研究的术后并发症的发生率为10%,1例吻合口出血及1例肠梗阻,无术后死亡的患者。术前化疗的不良反应中大部分为1~2度的不良反应,少数3度不良反应,无4度不良反应。Funaki等^[11]报告了相似的研究结果。MAGIC研究中,两组术后并发症及3~4度的化疗不良反应差异均无统计学意义^[5]。本研究共入组30例局部进展期胃癌患者,临床总有效率为30.0%,与文献报道相近。但本研究无1例CR,这可能说明术前化疗在肿瘤的局部控制方面有一定局限性。新辅助化疗可以延长胃癌患者的PFS及中位OS。本研究中的30例可评估的患者术后定期随访,无1例失访,所有患者的中位OS为508 d。目前,对于无法行手术切除而单纯行化疗的患者来说,中位OS一般在13个月左右。单纯从数值对比来看,可以说术前化疗延长了局部晚期胃癌患者的中位OS,但是这一结果还需要在Ⅲ期临床试验中进行验证。MAGIC试验是一项可切除胃癌的围手术期化疗,尽管在这一研究中显示,新辅助化疗可以改善患者的预后,但无法证实术前化疗在首诊无根治性手术机会的胃癌患者预后中的价值。

本研究显示,术前化疗能改善局部晚期胃癌的根治性手术切除机会,可延长中位OS,同时并不增加手术的并发症。但由于本研究尚存在一些不足,如术前分期里未包含腹腔镜探查,这样就无法排除其实已经存在腹腔种植或

腹腔脱落细胞阳性的患者，从而影响结果。这也是普遍的现象，目前新辅助化疗的研究很少行腹腔镜探查分期。因此，需要将腹腔镜探查加入新辅助化疗临床试验的分期中，并且进一步扩大样本展开Ⅲ期临床试验。

[参 考 文 献]

- [1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] WANEBO H J, KENNEDY B J, CHMIEL J, et al. Cancer of the stomach: A patient care study by the American College of Surgeons [J]. *Ann Surg*, 1993, 218(5): 583-592.
- [3] WANG Y, ZHUANG R Y, YU Y Y, et al. Efficacy of preoperative chemotherapy regimens in patients with initially unresectable locally advanced gastric adenocarcinoma: capecitabine and oxaliplatin (XELOX) or with epirubicin (EOX) [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(46): 76298-76307.
- [4] ITO S, SANO T, MIZUSAWA J, et al. A phase II study of preoperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 followed by gastrectomy with D2 plus para-aortic lymph node dissection for gastric cancer with extensive lymph node metastasis: JCOG1002 [J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(2): 322-331.
- [5] CUNNINGHAM D, ALLUM W H, STENNING S P, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(1): 11-20.
- [6] CUNNINGHAM D, STARLING N, RAO S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(1): 36-46.
- [7] MONTAGNANI F, TURRISI G, MARINOZZI C, et al. Effectiveness and safety of oxaliplatin compared to cisplatin for advanced, unresectable gastric cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Gastric Cancer*, 2011, 14(1): 50-55.
- [8] MINGOL F, GALLEGRO J, ORDUÑA A, et al. Tumor regression and survival after perioperative MAGIC-style chemotherapy in carcinoma of the stomach and gastroesophageal junction [J]. *BMC Surg*, 2015, 15: 66.
- [9] LOWY A M, MANSFIELD P, LEACH S D, et al. Response to neoadjuvant chemotherapy best predicts survival after curative resection of gastric cancer [J]. *Ann Surg*, 1999, 229(3): 303-308.
- [10] FERNANDEZ E, CACHEUX W, FROSSARD J L, et al. Exclusive neoadjuvant chemotherapy in locally advanced resectable gastric and gastro-esophageal junction adenocarcinoma [J]. *Dig Liver Dis*, 2017, 49(5): 552-556.
- [11] FUNAKI H, FUJII Y, MIURA S, et al. Treatment Outcomes of advanced gastric cancer after neoadjuvant chemotherapy with S-1 and cisplatin [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2016, 43(12): 1421-1423.

(收稿日期: 2017-05-30 修回日期: 2017-09-06)