

· 特别推荐论著 ·

以替吉奥为基础联合阿帕替尼的三药方案在不可切除晚期胃癌转化治疗中的应用



扫码阅读电子版

蔡明志 王学军 刘勇 邓靖宇 王晓娜 丁学伟 王宝贵 刘宁 张汝鹏 梁寒
天津医科大学肿瘤医院胃部肿瘤科 国家肿瘤临床医学研究中心 天津市肿瘤防治
重点实验室,天津市恶性肿瘤临床医学研究中心 300060

通信作者:梁寒,Email:tjlianghan@126.com

【摘要】 目的 阿帕替尼作为小分子抗血管生成药物,在二线治疗失败的晚期胃癌中获得阳性结果,提示阿帕替尼在晚期胃癌治疗中的应用时间前移,可能会让这部分患者获益更多。因此,本研究探讨对于不可切除晚期胃癌患者的转化治疗中,联合应用阿帕替尼的安全性及有效性。**方法** 采用描述性病例系列研究方法。病例纳入标准:病理确诊为胃腺癌且含有至少一种不可切除因素的Ⅳ期胃癌,不可切除因素包括肝转移、腹膜转移、卵巢转移、cN₃伴广泛融合、第16组淋巴结转移以及累犯周围脏器。排除标准:Her2 阳性患者以及因存在严重基础疾病无法耐受化疗者。根据上述标准,对2017年3月至2019年3月期间天津医科大学肿瘤医院收治的68例患者的临床资料进行回顾性分析。其中34例腹膜/卵巢转移(腹膜/卵巢转移组)患者,予以紫杉醇+替吉奥+阿帕替尼方案进行转化治疗(紫杉醇 50 mg/m² 静脉注射,20 mg/m² 腹腔注射,第1、第8天,3周1疗程;替吉奥 60 mg,每日2次,第1~14天,3周1疗程;阿帕替尼 500 mg/d);另外34例非腹膜/卵巢转移(非腹膜/卵巢转移组)患者,予以奥沙利铂+替吉奥+阿帕替尼方案转化治疗(奥沙利铂 130 mg/m²,替吉奥 60 mg 每日2次,第1~14天,3周1疗程;阿帕替尼 500 mg/d)。经多学科联合会诊后评估为可根治手术的患者,停用1个疗程阿帕替尼同时追加1个疗程化疗后行手术治疗。分析患者化疗效果、手术情况及生存情况,包括化疗后部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)和客观缓解率(ORR)以及化疗相关不良反应率以及R₀手术切除率、手术时间、出血量、淋巴结清扫数、术后住院时间、术后1年总体生存率(OS)和客观缓解率(ORR)。**结果** 腹膜/卵巢转移组中位化疗6(4~9)个周期,非腹膜/卵巢转移组中位化疗5(3~7)个周期。经转化治疗后,68例患者中PR 42例,SD 7例,PD 19例,ORR为72.1%(49/68)。46例患者转化治疗后行手术治疗,手术转化率67.6%(46/68)。R₀手术切除率93.5%(43/46),术中清扫淋巴结(56.0±14.8)枚,手术时间(227.0±42.5) min,术中出血(162±44) ml,术后住院时间(13.0±2.9) d。手术组1年OS为97.8%,未手术组1年OS为54.5%,两组差异具有统计学意义($P<0.001$)。**结论** 晚期胃癌患者采取联合阿帕替尼的转化治疗,可以获得较高的R₀切除率,且安全可靠。

【关键词】 胃肿瘤; 转化治疗; 阿帕替尼; 疗效; 安全性

基金项目:天津医科大学临床医学研究项目(2017kylc002)

DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20201101-00582

近年来,随着新的靶向治疗药物问世以及多项围手术期化疗临床试验结果的公布,结合外科手术技术和麻醉技术的提高,使得原先部分无法切除的晚期胃癌患者可以通过术前放化疗而获得R₀手术切除的机会,从而延长生存期^[1-2]。阿帕替尼作为小分子抗血管生成药物,在二线治疗失败的晚期胃癌中获得阳性结果,提示阿帕替尼在晚期胃癌治疗

中的应用时间前移,可能会让这部分患者获益更多^[3-5]。因此,天津医科大学肿瘤医院胃部肿瘤科自2017年3月开始尝试对晚期胃癌患者予以联合阿帕替尼的转化治疗方案,观察其疗效、手术切除情况及生存情况,探讨对于不可切除晚期胃癌患者的转化治疗中联合应用阿帕替尼的安全性及有效性。

资料与方法

一、病例资料

采用描述性病例系列研究方法。病例纳入标准:病理确诊为胃腺癌,且含有至少一种不可切除因素的Ⅳ期胃癌患者,不可切除因素包括肝转移、腹膜转移、卵巢转移、cN₃伴广泛融合、第16组淋巴结转移以及累犯周围脏器。排除标准:Her2阳性患者,或因存在严重基础疾病无法耐受化疗者如合并消化道出血、高血压以及无法经口进食者。

根据上述标准,回顾性分析2017年3月至2019年3月天津医科大学肿瘤医院胃部肿瘤科采用阿帕替尼转化治疗不可切除的晚期胃癌患者68例临床资料。男性25例,女性43例,中位年龄46(35~66)岁。38例经腹腔镜探查后经病理学诊断确定肿瘤分期,30例经影像学确定分期。35例(51.5%)肿瘤位于胃窦部,21例(30.9%)位于胃体部,12例(17.6%)为革袋胃;Lauren分型:弥漫型52例(76.5%),肠型12例(17.6%),混合型4例(5.9%)。本研究获医院伦理审批(审批号:bc2020184),患者均获知情同意并签署知情同意书。本组患者基本资料见表1。

表1 本组68例晚期胃癌患者基本临床资料

基线特征	例数(%)
年龄(岁)	
<46	21(30.9)
≥46	47(69.1)
性别	
男	25(36.8)
女	43(63.2)
肿瘤 Lauren 分型	
弥漫型	52(76.5)
肠型	12(17.6)
混合型	4(5.9)
肿瘤部位	
胃窦	35(51.5)
胃体	21(30.9)
革袋胃	12(17.6)
肿瘤不可切除因素	
第16组淋巴结(+)	4(5.9)
肝转移	3(4.4)
cN ₃ 广泛融合	21(30.9)
侵犯周围脏器	6(8.8)
腹膜转移	25(36.8)
卵巢转移	9(13.2)
确定肿瘤分期方式	
腹腔镜探查	38(55.9)
影像学检查	30(44.1)

二、转化治疗方案

将不可切除因素为腹膜转移和卵巢转移的34例患者归为合并腹膜/卵巢转移组,该组患者需行腹腔镜探查,活检腹膜转移病灶以明确分期,同时于患者腹壁皮下埋置化疗港;合并卵巢转移者则一并切除卵巢转移病灶;术后3d内开始予以紫杉醇+替吉奥+阿帕替尼方案化疗:紫杉醇50 mg/m²静脉注射,20 mg/m²腹腔注射,第1、第8天,3周1疗程;替吉奥60 mg,2次/d,第1~14天,3周1疗程;阿帕替尼500 mg/d。将合并其他不可切除因素的另外34例患者归为非腹膜/卵巢转移组,治疗前经影像学或术中探查分期后,予以奥沙利铂+替吉奥+阿帕替尼方案化疗:奥沙利铂130 mg/m²,替吉奥60 mg,2次/d,第1~14天,3周1疗程;阿帕替尼500 mg/d。每2~4疗程后进行一次影像学检查以评估疗效,经多学科联合会诊(multiple disciplinary team,MDT)评估为可R₀切除者,停用阿帕替尼,追加1个疗程化疗后准备进行手术。

三、手术方式

末次化疗结束至少2周后行手术治疗。合并腹膜/卵巢转移组需行第2次腹腔镜探查,确定肉眼腹膜转移病灶消失后,开腹行胃癌根治术;非腹膜/卵巢转移组可根据情况选择腹腔镜或开放手术。

四、观察指标

疗效指标:疗效评价标准^[6]:部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)、疾病进展(progressive disease, PD)和客观缓解率(objective response rate, ORR)以及R₀手术切除率;肿瘤退缩分级(tumor regression grading, TRG)^[7]和1年总体生存率(overall survival, OS)。安全性指标:化疗相关不良反应、手术相关并发症发生率(术后并发症分级采用Clavien-Dindo标准^[8])、手术时间、术中出血量、淋巴结清扫数和术后住院时间。

五、随访方法

所有患者均采用门诊、微信及电话方式进行随访,包括出院后的实验室和影像学检查,每3个月检查一次,直至患者死亡或最后一次随访日期(2020年9月1日)。

六、统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件分析数据。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的计量资料以M(范围)表示;计数资料采用例(%)表示。采用Kaplan-Meier法进行生存分析,采用Log-rank

法进行组间的比较。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

一、转化治疗周期数及疗效

腹膜/卵巢转移组中位化疗周期数为 6(4~9)个周期,非腹膜/卵巢转移组中位化疗周期为 5(3~7)个周期。经转化治疗后,68 例患者 42 例 PR、7 例 SD 和 19 例 PD,ORR 为 72.1%。见表 2。

二、化疗相关不良反应

68 例患者中,出现中性粒细胞减少 52 例(76.5%),白细胞减少 55 例(80.9%),手足综合征 28 例(41.2%),口腔溃疡 26 例(38.2%),乏力 48 例(70.6%),高血压 33 例(48.5%),蛋白尿 16 例(23.5%),贫血 30 例(44.1%)。全部病例中出现 ≥ 3 级不良反应 35 例(51.5%),均经对症治疗或调整化疗剂量后得到改善。见表 2。

表 2 本组 68 例晚期胃癌患者转化治疗的疗效评价及化疗相关不良反应

项目	例数(%)
疗效评价	
部分缓解	42(61.8)
疾病稳定	7(10.3)
疾病进展	19(27.9)
客观缓解率	49(72.1)
化疗相关不良反应	
白细胞减少	55(80.9)
中性粒细胞减少	52(76.5)
乏力	48(70.6)
高血压	33(48.5)
贫血	30(44.1)
手足综合征	28(41.2)
口腔溃疡	26(38.2)
蛋白尿	16(23.5)

三、手术情况

经转化治疗后,47 例患者经 MDT 后建议行手术治疗,其中 1 例患者因症状得到明显改善而放弃手术,继续原方案化疗。最终 46 例行手术治疗,手术转化率为 67.6%(46/68)。R₀切除 43 例(93.5%);R₁切除 2 例,其中 1 例合并肝转移患者术前腹部磁共振检查显示肝转移灶全部消失,故仅行胃癌根治术,另 1 例为肿瘤侵犯十二指肠球部,术后下切缘阳性;R₂手术 1 例,为胰头周围广泛融合淋巴结经转化

治疗后呈完全瘢痕化表现,无法与胰头及周围血管完全剥离,故行 R₂手术。

R₀手术切除的 43 例中,D₂手术 39 例,D₂+手术 6 例。术中清扫淋巴结数(56.0 $\pm$ 14.8)枚,手术时间(227.0 $\pm$ 42.5) min,术中出血(162 $\pm$ 44) ml,术后住院时间(13.0 $\pm$ 2.9) d,见表 3。

四、肿瘤退缩病理学分级及术后并发症

46 例行手术治疗的患者的 TRG 0 级 2 例(4.3%),1 级 10 例(21.7%),2 级 26 例(56.5%),3 级 8 例(17.4%)。术后 12 例出现围手术期并发症,其中低蛋白血症 8 例;食管空肠吻合口漏 1 例,考虑由 D₂+根治术后合并低蛋白血症所导致;十二指肠残端瘘 1 例,为肿瘤累犯十二指肠球部患者,考虑因无法应用线形闭合器离断十二指肠而采用直接离断后手工缝合十二指肠残端导致;残胃排空障碍 1 例;伤口感染 1 例;均经对症治疗后好转出院。未出现严重手术相关并发症及死亡病例。见表 3。

表 3 本组 46 例晚期胃癌患者转化治疗后手术治疗情况

项目	例数(%)
手术情况	
R ₀ 切除	43(93.5)
R ₁ 切除	2(4.3)
R ₂ 切除	1(2.2)
D ₂ 手术	39(84.8)
D ₂ +手术	6(13.0)
病理退缩分级(TRG)*	
0 级	2(4.3)
1 级	10(21.7)
2 级	26(56.5)
3 级	8(17.4)
手术相关并发症	
低蛋白血症	8(17.4)
食管空肠吻合口漏	1(2.2)
十二指肠残端瘘	1(2.2)
残胃排空障碍	1(2.2)
伤口感染	1(2.2)

注:*为第八版美国癌症联合会(AJCC)结直肠癌 TRG 评分系统

五、随访及生存情况

全组 68 例患者均获得随访,中位随访时间为 25(18~30)个月,经转化治疗后行手术组患者术后 1 年 OS 为 97.8%;而转化治疗后未手术组患者 1 年 OS 为 54.5%,两组差异具有统计学意义($P<0.001$)。见图 1。

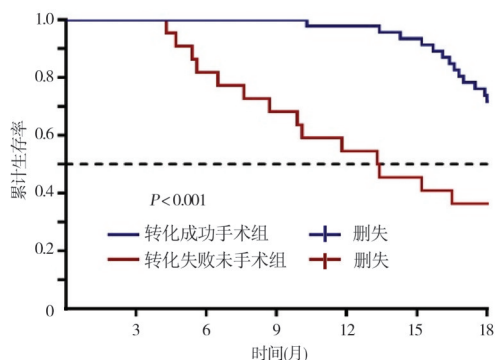


图1 转化成功手术组与转化失败未手术组患者生存曲线的比较

讨 论

转化治疗理念最早起源于直肠癌肝转移的治疗,即“化疗+辅助手术”的治疗模式,患者通过有效的化疗,将不可切除的病灶转变为可切除病灶,从而施行手术以达到延长患者生存时间的目的^[9]。近年来,该治疗理念逐渐被运用于晚期胃癌的治疗中,外科医生希望通过高效的术前治疗,使部分不可切除的晚期胃癌患者获得R₀手术切除机会,从而使该部分患者获益^[10-13]。

Yoshida等^[14]基于手术切除难度,将晚期胃癌分为4种类型,1型为潜在可切除型;2型为临界可切除型;3型为潜在不可切除型;4型为广泛转移型;其中2型患者为转化治疗需要高度关注的人群,即出现多发的、病灶>5 cm、或累犯血管的肝转移,以及第16组淋巴结转移。北京大学肿瘤医院李子禹等^[15-16]提出,晚期胃癌应经多学科团队讨论后分为可切除型和不可切除型,不可切除型的病例可以考虑行转化治疗,并强调手术治疗仅在转化治疗有效的患者中选择性进行。本研究入组的晚期胃癌患者,不可切除因素为肝转移、腹膜转移、卵巢转移、cN₃伴广泛融合、第16组淋巴结转移以及侵犯周围脏器。按Yoshida分型,本研究入组病例应为潜在可切除型以及临界可切除型,而最终手术转化率为67.6%,也间接说明IV期胃癌转化治疗的目标人群应为转移灶肿瘤负荷相对较小的患者,即含有单一不可切除因素的病例。

由于血-腹膜屏障的存在,单纯静脉化疗对于腹膜转移病灶控制效果有限。SPIRITS研究纳入了305例晚期胃癌患者,结果显示SP方案(替吉奥加顺铂)相较单药替吉奥组,中位生存时间延长2个月(13.0个月比11.0个月);亚组分析显示,SP方案对于腹膜转移患者更加有效^[17]。而日本的G-SOX研

究,纳入了685例晚期胃癌患者,以比较SOX方案(替吉奥加奥沙利铂)与SP方案作为晚期胃癌一线治疗方案的疗效和安全性,结果显示,SOX方案组的中位无进展生存时间非劣于SP组(5.5个月比4.5个月),且SOX方案组毒性更低^[18]。直到2016年的美国临床肿瘤学会年会,日本的Ishigami等^[19]分享了PHOENIX三期研究结果,该研究采取紫杉醇静脉/腹腔双路径给药联合替吉奥(IP组)用于治疗胃癌腹膜转移患者,相比对照组的SP方案,经基线腹水因素矫正后,IP方案组的生存获益显著,中位生存时间分别为17.7个月和14.3个月,且在亚组分析中,中等量腹水的患者(即腹水量超出盆腔者)可以从IP方案的治疗中获益,相比SP组的中位生存时间延长了6.2个月。PHOENIX研究作为胃癌腹膜转移治疗上的一项里程碑式的研究,通过腹腔/静脉双路径给药模式,显著延长了患者生存期,为腹膜转移的治疗开创了新的思路。2017年,Ishigami等^[20]以PHOENIX方案作为转化治疗的研究结果公布,研究纳入了100例合并腹膜转移或脱落细胞学阳性(CY1)的晚期胃癌病例,有64例患者经转化治疗后进行了手术治疗,其中44例接受了R₀手术,R₀手术切除率68.7%。上述研究显示,对于合并腹膜转移的病例,建议采取以替吉奥为基础的联合方案化疗,同时对于合并腹水的患者,建议予以紫杉醇腹腔/静脉双路径给药,以增加对腹膜病灶的控制率,达到控制腹水、改善生活质量以及提高生存时间的目的。

德国的FLOT3二期前瞻性研究,应用多西他赛联合奥沙利铂、氟尿嘧啶和四氢叶酸的化疗方案进行转化治疗,其中B组为含有单一脏器转移的病例,包括肝转移、肺转移、局限腹膜转移以及卵巢转移或肾上腺转移等,治疗后该组病例ORR达60%,手术转化率60%,行手术治疗和未行手术患者的中位生存时间分别为31.3个月和15.9个月^[21]。该项研究结果奠定了紫杉类药物在晚期胃癌转化治疗中的一线地位。另一项来自日本的小样本回顾性研究,将多西他赛联合顺铂及替吉奥作为三药方案,治疗31例不可切除的晚期胃癌后,23例(72.2%)接受了R₀手术切除,患者中位生存时间为56.1个月,同时并发症发生率为16.1%,无围手术期死亡病例;3~4级不良反应包括中性粒细胞减少发生率54.8%,白细胞减少32.2%,贫血16.1%^[22]。阿帕替尼作为小分子抗血管生成靶向药,在晚期胃癌三线治疗研究中获

得了难得的阳性结果。国内程向东和毛宗磊^[23]报道了联合阿帕替尼在晚期胃癌转化治疗中的经验,其对 28 例晚期胃癌予以紫杉醇+替吉奥+阿帕替尼方案进行转化治疗,R₀手术切除率达到 63.4%。

本研究依据不可切除因素,将晚期胃癌分为两组,并分别予以针对性的转化治疗方案。腹膜/卵巢转移组予以紫杉醇(腹腔/静脉双路径给药)+替吉奥+阿帕替尼方案转化治疗,非腹膜转移/卵巢转移组予以奥沙利铂+替吉奥+阿帕替尼方案化疗。全组病例的客观缓解率达到了 72.1%,R₀手术切除率 93.5%,手术转化率为 67.6%,与同样是三药联合的 FLOT 方案(氟尿嘧啶、四氢叶酸、奥沙利铂)获得了相似的手术转化率以及 ORR。由于全组病例中腹膜/卵巢转移组的病例仅占 50%,因此获得了相较 Phoenix 方案更高的 R₀手术切除率。本研究中,转化成功手术组 1 年生存率为 97.8%,显著高于转化失败未手术组的 54.5%。而 Phoenix-GC 二期研究的结果显示,手术组的 1 年 OS 为 77%^[24]。本研究结果提示,以替吉奥为基础联合阿帕替尼的三药转化治疗方案可能会进一步提高转化治疗的有效率。

由于本研究方案中联合应用了抗血管生成药阿帕替尼,为保证手术安全性,在术前停用了一周期阿帕替尼,虽然术后出现食管空肠吻合口漏和十二指肠残端瘘各 1 例,但不考虑与阿帕替尼相关。此外,在淋巴结清扫数目、手术时间、术中出血量以及术后住院时间方面,与本中心同期手术数据相当,且全组未出现二次手术或手术相关死亡病例,获得了与上述研究报道相近的手术安全性,提示联合阿帕替尼的三药转化方案并未显著增加手术相关风险。

Fukushima 等^[25]的一项纳入了 48 例的二期前瞻性研究显示,对于伴有腹膜转移的晚期胃癌病例,应用多西他赛 10 mg/m²腹腔注射,第 1、8 天,顺铂 80 mg/m²静脉注射,第 1 天,卡培他滨 1 000 mg/m²,2 次/d,第 1~14 天联合方案进行转化治疗,中位化疗周期数为 6(1~12)次,3~4 级不良反应发生率为 42%,无手术相关死亡病例,提示顺铂联合卡培他滨基础上腹腔注射多西他赛方案的安全可靠。PHOENIX 研究中,≥3 级的白细胞减少和中性粒细胞减少发生率分别为 25% 和 9%,国内报道的晚期胃癌应用阿帕替尼+紫杉醇+替吉奥三药方案的研究中,≥3 级的化疗相关不良反应为 54.8%^[19-20]。本

研究中,两组病例均采用以替吉奥为基础联合阿帕替尼的三药联合化疗方案,最常见的化疗不良反应分别为白细胞减少(80.9%)、中性粒细胞减少(76.5%)和乏力(70.6%),但≥3 级的不良事件发生率仅占 51.4%,虽比之前报道的结果略有升高,但患者耐受性尚可,经剂量调整后均缓解。提示联合阿帕替尼的三药联合化疗方案在晚期胃癌转化治疗中是安全可靠的。

综上所述,晚期胃癌转化治疗中以替吉奥为基础联合抗血管生成药物阿帕替尼的三药转化方案可以获得较高的 R₀切除率,且安全可靠。但本研究样本量偏少,且为回顾性分析,随访时间较短,仅能评估短期的安全性及疗效。未来会通过密切随访,评估长期安全性及疗效。同时,设计严谨的前瞻性研究,得到级别更高的证据作为晚期胃癌转化治疗的参考依据,使更多的晚期胃癌患者获益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Markar SR, Mikhail S, Malietzis G, et al. Influence of surgical resection of hepatic metastases from gastric adenocarcinoma on long-term survival: systematic review and pooled analysis [J]. *Ann Surg*, 2016, 263 (6): 1092-1101. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001542.
- [2] Lasithiotakis K, Antoniou SA, Antoniou GA, et al. Gastrectomy for stage IV gastric cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Anticancer Res*, 2014, 34 (5): 2079-2085.
- [3] Li J, Qin S, Xu J, et al. O-0029 PHASE III study of apatinib in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25 (2): ii115-ii117. DOI: 10.1093/annonc/mdu193.29.
- [4] Zhang C, Liu Z, Zhou N, et al. Apatinib in combination with S-1 as first-line treatment in patients with advanced gastric cancer: a phase II clinical trial [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36 Suppl 4: S71. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.71
- [5] 梁寒. 从外科角度谈不可切除局部晚期胃癌整体治疗策略 [J]. *中国实用外科杂志*, 2017, 37 (10): 1088. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.10.04.
- [6] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. Revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *EJC Supp*, 2008, 6 (12): 13. DOI: 10.1016/S1359-6349(08)71964-5.
- [7] Amin MB, Edge S, Greene F, et al. *AJCC Cancer Staging Manual* (8th ed) [M]. New York: Springer International Publishing, 2017.
- [8] Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey [J]. *Ann Surg*, 2004, 240 (2): 205-213. DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.

- [9] Bismuth H, Adam R, Lévi F, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy[J]. *Ann Surg*, 1996, 224(4): 509-522. DOI: 10.1097/0000658-199610000-00009.
- [10] Kanda T, Yajima K, Kosugi S, et al. Gastrectomy as a secondary surgery for stage IV gastric cancer patients who underwent S-1-based chemotherapy: a multi-institute retrospective study[J]. *Gastric Cancer*, 2012, 15(3): 235-244. DOI: 10.1007/s10120-011-0100-y.
- [11] Suzuki T, Tanabe K, Taomoto J, et al. Preliminary trial of adjuvant surgery for advanced gastric cancer[J]. *Oncol Lett*, 2010, 1(4): 743-747. DOI: 10.3892/ol_00000130.
- [12] Fukuchi M, Mochiki E, Ishiguro T, et al. Prognostic significance of conversion surgery following first- or second-line chemotherapy for unresectable gastric cancer[J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(11): 6473-6478. DOI: 10.21873/anticancer.13010.
- [13] Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(3): 309-318. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00553-7.
- [14] Yoshida K, Yamaguchi K, Okumura N, et al. Is conversion therapy possible in stage IV gastric cancer: the proposal of new biological categories of classification[J]. *Gastric Cancer*, 2016, 19(2): 329-338. DOI: 10.1007/s10120-015-0575-z.
- [15] 李子禹, 薛侃, 季加孚. 晚期胃癌转化治疗中基于手术的分型[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(7): 721-725. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.07.001.
- [16] 李子禹, 薛侃, 季加孚. 晚期胃癌手术治疗价值及合理应用[J]. *中国实用外科杂志*, 2017, 37(10): 1073-1077. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.10.02.
- [17] Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial[J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(3): 215-221. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70035-4.
- [18] Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, et al. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(1): 141-148. DOI: 10.1093/annonc/
- mdu472.
- [19] Ishigami H, Fujiwara Y, Fukushima R, et al. Phase III study of intraperitoneal paclitaxel plus s-1/paclitaxel compared with S-1/cisplatin in gastric cancer patients with peritoneal metastasis: PHOENIX-GC trial[C]. *J Clin Oncol*, 2016, 34 Suppl 15: S4014. DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.4014.
- [20] Ishigami H, Yamaguchi H, Yamashita H, et al. Surgery after intraperitoneal and systemic chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis or positive peritoneal cytology findings[J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20 Suppl 1: S128-S134. DOI: 10.1007/s10120-016-0684-3.
- [21] Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection on survival in patients with limited metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: the AIO-FLOT3 trial[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(9): 1237-1244. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0515.
- [22] Mieno H, Yamashita K, Hosoda K, et al. Conversion surgery after combination chemotherapy of docetaxel, cisplatin and S-1 (DCS) for far-advanced gastric cancer[J]. *Surg Today*, 2017, 47(10): 1249-1258. DOI: 10.1007/s00595-017-1512-z.
- [23] 程向东, 毛宗磊. 晚期胃癌的转化治疗[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(10): 1127-1130. DOI: 10.3760/cmz.j.issn.1671-0274.2017.10.009.
- [24] Yamaguchi H, Kitayama J, Ishigami H, et al. A phase 2 trial of intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for treatment of gastric cancer with macroscopic peritoneal metastasis[J]. *Cancer*, 2013, 119(18): 3354-3358. DOI: 10.1002/cncr.28204.
- [25] Fukushima R, Ishigami H, Miwa H, et al. Phase II study of intraperitoneal docetaxel plus capecitabine/cisplatin for gastric cancer with peritoneal metastasis: XP+IP DOC trial[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 Suppl 15: S4039. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4039.

(收稿日期: 2020-11-01)

(本文编辑: 卜建红)

本文引用格式

蔡明志, 王学军, 刘勇, 等. 以替吉奥为基础联合阿帕替尼的三药方案在不可切除晚期胃癌转化治疗中的应用[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2021, 24(2): 179-184. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20201101-00582.