

·论著·

阿帕替尼联合奥沙利铂和替吉奥在胃癌腹膜转移转化治疗中的安全性及近期疗效观察



扫码阅读电子版

叶再生 曾奕 魏晟宏 王益 陈书 林志涛 王志玮 陈小玲 陈路川
福建省肿瘤医院,福建医科大学附属肿瘤医院胃肠肿瘤外科,福州 350014
通信作者:陈路川,Email:fjzlyzy@tom.com

【摘要】目的 探讨阿帕替尼联合奥沙利铂和替吉奥在胃癌腹膜转移转化治疗中的安全性和近期疗效。**方法** 回顾性分析“甲磺酸阿帕替尼联合替吉奥及奥沙利铂转化治疗晚期胃癌的单臂探索性临床研究”(中国临床试验注册号:ChiCTR-ONC-17010430)的前瞻性研究病例数据库,纳入18~70岁,经组织学及腹腔镜探查证实为胃癌腹膜转移,治疗前未接受放疗、化疗、靶向治疗或免疫治疗的患者。入组患者术前接受6个周期的替吉奥(80~120 mg/d, d1~14)和奥沙利铂(130 mg/m², d1)以及5周期的阿帕替尼(500 mg/d, d1~21)转化方案治疗,化疗结束后3周,结合评估结果和患者意愿决定是否进行手术。主要观察指标为转化治疗的不良反应情况,次要观察指标为客观缓解率、疾病控制率和总体生存率(OS)。随访时间截至2020年5月。**结果** 本研究共纳入胃癌腹膜转移患者27例,男性13例,女性14例,中位年龄为58岁(30~68岁),腹膜转移分型P1a 9例,P1b 5例,P1c 13例,腹膜癌指数(PCI)1~5分共14例,≥6分者13例。化疗不良反应的发生率为100%,最常见的血液学不良反应事件是白细胞减少(70.4%, 19/27)和粒细胞减少(74.1%, 20/27);非血液学不良反应事件为疲乏(51.9%, 14/27)和口腔黏膜炎(37.0%, 10/27);1例因4级血小板减少退组。26例可行疗效评估的患者中,18例(69.2%)获得部分缓解,3例(11.5%)获得疾病稳定,5例(19.2%)疾病进展,客观缓解率为69.2%(18/26),疾病控制率为80.8%(21/26)。14例患者接受手术,6例行R₀切除,R₀切除率42.9%(6/14)。术后病理反应率为64.3%(9/14)。随访时间12~40个月,随访率为100%。全组患者1年OS为65.2%,生存时间为(14.0±1.7)个月。P1a/P1b与P1c患者1年OS分别为81.8%与42.0%,差异有统计学意义($P=0.041$)。PCI评分1~5分与≥6分的患者1年OS分别为67.3%与38.5%,差异有统计学意义($P=0.022$)。**结论** 在胃癌腹膜转移患者中,阿帕替尼联合奥沙利铂和替吉奥转化治疗方案的安全性可接受,且在P1a/P1b及PCI评分1~5分的患者中显示出良好的近期生存获益。

【关键词】 胃肿瘤; 腹膜转移; 转化治疗; 阿帕替尼

基金项目:福建省卫健委中青年骨干人才培养项目(2019-ZQN-16);福建省卫健委医学创新项目(2019-CXB-9);福建省卫健委面向社区及农村推广项目(2019006);福建医科大学启航基金项目(2017Q1219)

DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200530-00326

Safety and short-term efficacy of apatinib combined with oxaliplatin and S-1 in the conversion treatment for gastric cancer with peritoneal metastasis

Ye Zaisheng, Zeng Yi, Wei Shenghong, Wang Yi, Chen Shu, Lin Zhitao, Wang Zhiwei, Chen Xiaoling, Chen Luchuan

Department of Gastrointestinal Surgery, Key Laboratory of Tumor Biological Treatment of Fujian Province, Fujian Cancer Hospital & Affiliated Cancer Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350014, China

Corresponding author: Chen Luchuan, Email: fjzlyzy@tom.com

【Abstract】 Objective To investigate the safety and short-term efficacy of apatinib combined with oxaliplatin and S-1 in the conversion treatment for gastric cancer with different types of peritoneal

metastasis. **Methods** A prospective study "one arm exploratory clinical study of conversion therapy of apatinib with S-1 and oxaliplatin in the treatment of advanced gastric cancer" (clinical registration ChiCTR-ONC-17010430) from medical record database was retrospectively analyzed. Patients aged 18-70 years with gastric cancer peritoneal metastasis confirmed by histology and laparoscopic exploration, and had not receive radiotherapy, chemotherapy, targeted therapy or immunotherapy before were enrolled. Before operation, the patients received 6 cycles of S-1 (80-120 mg/d, d1-d14) and oxaliplatin (130 mg/m², d1), and 5 cycles of apatinib (500 mg/d, d1-d21) conversion regimen. Three weeks after chemotherapy, whether the operation was performed or not depending on re-evaluation and patient preference. The main outcome were adverse reactions, and the secondary outcome were objective remission rate (ORR), disease control rate (DCR), and overall survival (OS) rate. The follow-up period was up to May 2020. **Results** A total of 27 patients with gastric cancer peritoneal metastasis were enrolled in this study. There were 13 males and 14 females, with a median age of 58 (30-68) years old. There were 9 cases of P1a, 5 cases of P1b, and 13 cases of P1c. There were 14 cases with 1-5 scores of PCI (peritoneal cancer index), and 13 cases with 6 scores or above. The incidence of adverse reactions was 100%. The most common adverse reactions were hematological events including leucopenia (70.4%, 19/27) and granulocytopenia (74.1%, 20/27). Non-hematological adverse events included fatigue (51.9%, 14/27) and oral mucositis (37.0%, 10/27). One patient was withdrawn due to grade 4 thrombocytopenia. Among 26 patients with feasible efficacy evaluation, 18 (69.2%) achieved partial remission, 3 (11.5%) achieved stable disease, and 5 (19.2%) disease progression. The objective remission rate was 69.2% (18/26) and the disease control rate was 80.8% (21/26). Fourteen patients underwent surgery, including 6 patients undergoing R0 resection with the R0 resection rate of 42.9% (6/14). The postoperative pathological response rate was 64.3% (9/14). The follow-up time was 12-40 months, and the follow-up rate was 100%. The 1-year OS rate was 65.2% and the survival time was (14.0±1.7) months. The 1-year OS rates of P1a/P1b group and P1c group were 81.8% and 42.0% respectively, whose difference was statistically significant ($P=0.041$). The 1-year OS rates of PCI 1-5 group and PCI ≥6 group were 67.3% and 38.5% respectively, whose difference was statistically significant ($P=0.022$). **Conclusion** In the conversion treatment of gastric cancer peritoneal metastasis, the safety of apatinib combined with oxaliplatin and S-1 is acceptable, and this regimen shows a good short-term survival efficacy in patients with P1a/P1b and PCI of 1-5.

【Key words】 Stomach neoplasm; Peritoneal metastasis; Conversion therapy; Apatinib

Fund program: Fujian Health for Young and Middle-Aged Backbone Personnel Training Project (2019-ZQN-16); Fujian Health and Medicine Innovation Project (2019-CXB-9); Fujian Health Promotion Project for Community and Rural Areas (2019006); Fujian Medical University Sailing Fund Project (2017Q1219)

DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200530-00326

我国不可切除胃癌占胃癌病例总数的 10%,其中腹膜转移是导致 20%~40% 胃癌患者死亡的主要原因^[1-2]。Nashimoto 等^[3]回顾性分析了 13 626 例原发性胃癌患者的临床随访数据发现,不可切除患者术后直接死亡原因中,腹膜转移占 56%。目前胃癌腹膜转移的治疗以姑息化疗为主,其中位生存时间为 5~12 个月,5 年生存率为 9.4%^[4]。转化治疗为 IV 期胃癌提供了新的治疗理念与临床实践,其主要通过多学科诊疗模式,给予患者合理的化疗、放疗及靶向治疗等综合治疗手段,使初始不可切除的肿瘤转化为可根治性切除,从而延长患者的生存期和提高其生活质量^[5-7]。

奥沙利铂联合替吉奥(SOX)方案已经在胃癌的新辅助化疗、术后辅助化疗及晚期姑息治疗中得以广泛应用^[8-9]。Yamada 等^[10]在三期随机对照临床研究中,比较 SOX 方案与一线化疗方案顺铂联合替吉奥的 SP 方案治疗晚期胃癌患者的疗效及安全性,亚组分析显示,SOX 方案对腹膜转移患者的疗效更佳。新型小分子血管内皮生长因子受体抑制剂阿帕替尼,作为晚期胃癌的三线治疗方案选择,已取得可靠的疗效结果^[11];SOX 方案与阿帕替尼的联合应用也已在进展期胃癌的新辅助化疗中,有了一定的数据基础^[12-13]。但在转化治疗、尤其是胃癌腹膜转移转化治疗方面,SOX 方案与阿帕替尼的联合应用报道尚

较少。本研究初步评估了阿帕替尼联合奥沙利铂和替吉奥在胃癌腹膜转移转化治疗中的近期生存效果和安全性。

资料与方法

一、研究对象

回顾性分析前瞻性研究“甲磺酸阿帕替尼联合替吉奥及奥沙利铂转化治疗晚期胃癌的单臂探索性临床研究”(中国临床试验注册号:ChiCTR-ONC-17010430)的病例数据库,病例纳入和排除标准见表1。根据上述标准,纳入2016年12月至2019年5月,福建医科大学附属肿瘤医院胃肠肿瘤外科收治的27例胃癌腹膜转移患者资料。男13例,女14例,中位年龄58(30~68)岁。11例(40.7%)病理类型为印戒细胞癌,10例(37.0%)为低分化腺癌。见表2。所有患者均签署知情同意书,本研究已通过福建省肿瘤医院伦理委员会伦理审查(伦理批件号2017-037-03)。

二、腹膜转移的分型与评估

全组患者手术之前均通过CT、MRI、彩超或正电

表2 27例胃癌腹膜转移患者基本资料

基本资料	数据
年龄[岁,M(范围)]	58(30~68)
性别[例(%)]	
男	13(48.1)
女	14(51.9)
腹膜转移分型[例(%)]	
P1a	9(33.3)
P1b	5(18.5)
P1c	13(48.1)
病理类型[例(%)]	
中分化腺癌	3(11.1)
低分化腺癌	10(37.0)
黏液腺癌	3(11.1)
印戒细胞癌	11(40.7)
肿瘤部位[例(%)]	
胃窦胃角	6(22.2)
胃体	9(33.3)
胃底贲门	5(18.5)
弥漫全胃	7(25.9)
ECOG评分[例(%)]	
0分	13(48.1)
1分	14(51.9)

注: ECOG评分为美国东部肿瘤协作组体力状况评分

表1 本研究胃癌腹膜转移病例入组和排除标准

标准	项目
入组标准	年龄18~70周岁; 经病理学(包括组织学或细胞学)证实为胃腺癌; 手术之前通过CT/MRI或者彩超、正电子发射计算机断层显像(PET-CT)并通过腹腔镜探查明确诊断符合下列条件之一: 根据生物学行为划分的I类、II类、部分III类及极少数IV类IV期胃腺癌;N ₃ ;广泛或融合成团淋巴结转移;Krukenberg肿瘤等; 美国东部肿瘤协作组体力状态评分(ECOG)0~1分; 临床预计生存期≥3个月 ^[14] ; 育龄妇女必须在入组前7d内进行妊娠试验(血清),且结果为阴性,并且愿意在试验期间和末次给予试验药物后8周采用适当的方法避孕;对于男性,应为手术绝育或同意在试验期间和末次给予试验药物后8周采用适当的方法避孕; 受试者自愿加入本研究,签署知情同意书,依从性好,配合随访;
排除标准	既往有胃癌手术史; 有手术治疗及化疗禁忌症或脏器功能不允许接受较大的腹部手术; 远处转移至除肝外的肺、脑、骨头; 患有高血压且经降压药物治疗无法降至正常范围内; 心、肺、肝等主要器官严重功能障碍 ^[15] ; 黄疸及消化道梗阻,伴急性感染; 具有明确的胃肠道出血倾向的患者,包括下列情况:有局部活动性溃疡病灶,且粪便潜血(+++)者;2个月内有黑粪、呕血病史者;凝血功能异常者; 既往有心脑血管病史,目前仍口服溶栓药或抗凝药; 尿蛋白阳性; 具有影响口服药物的多种因素(比如无法吞咽、持续无法控制的恶心呕吐、慢性腹泻和肠梗阻等); 对本应用的药物存在过敏反应; 既往接受过放疗、靶向治疗或者免疫治疗; 治疗前及治疗过程中参与了其他临床研究;

子发射计算机断层显像 (positron emission tomography, PET-CT) 诊断考虑可疑腹膜转移, 并通过腹腔镜探查明确诊断为胃癌腹膜转移。所有患者初始治疗前均行腹腔镜手术探查, 进行腹膜分型及腹膜癌指数 (peritoneal cancer index, PCI) 评分。其中腹膜转移分型根据《第 15 版日本胃癌处理规约》; P1a 为胃大小网膜、横结肠系膜前叶、胰腺被膜、脾脏局限腹膜转移; P1b 为上腹部的腹膜 (脐以上部位壁层腹膜和横结肠以上部位脏层腹膜) 转移; P1c 为中下腹部的腹膜转移^[16]。PCI 评分根据 Harmon 和 Sugarbaker 提出的 PCI 评分方法, 见表 3^[17-18]。本组患者中, 14 例 PCI 评分为 1~5 分, 13 例 PCI 评分 ≥ 6 分。

表 3 腹膜转移 (PCI) 评分计算方法^[17-18]

部位	解剖结构
0 中央	腹正中切口——全部大网膜——横结肠
1 右上腹	右肝叶上方表面——右膈表面——肝右后间隙
2 上腹中部	上腹脂肪垫——左肝叶——小网膜——镰状韧带
3 左上腹	左膈表面——脾——胰尾——胃的前、后面
4 左侧腹	降结肠——左结肠旁沟
5 左下腹	直至乙结肠处的盆腔外侧壁——乙状结肠
6 盆腔	女性包含卵巢、输卵管、子宫——膀胱——Douglas 凹——直肠
7 右下腹	盆腔右侧壁——盲肠——阑尾
8 右侧腹	右结肠旁沟——升结肠
9~12	全部小肠

注: 上述 13 个解剖区域中, 每个区域未发现种植病灶记为 0 分, 种植病灶 < 0.5 cm 记为 1 分, 种植病灶为 0.5~5.0 cm 记为 2 分, 种植病灶 > 5.0 cm 记为 3 分。若肿瘤结节融合成片或与脏器融合在一起, 则直接记为 3 分; 各区评分累加即为 PCI 总分

三、转化治疗方案与疗效评估

1. 转化治疗方案: 入组患者采用阿帕替尼联合奥沙利铂和替吉奥方案治疗, 方案如下。奥沙利铂: 130 mg/m^2 , 静脉滴注, 第 1 天; 甲磺酸阿帕替尼片: 500 mg/d , 口服, 1 次/d, 第 1 天至第 21 天, 替吉奥: 根据体表面积计算给药量 ($< 1.25 \text{ m}^2$ 者: 40 mg , 2 次/d; $1.25 \sim 1.50 \text{ m}^2$ 者: 50 mg , 2 次/d; $> 1.50 \text{ m}^2$ 者: 60 mg , 2 次/d, 均口服, d1~14)。自化疗第 1 天起, 3 周为 1 周期。每 2 周期后进行近期疗效评价。符合手术切除要求时即进行手术。全组患者均行 6 周期转化治疗 (最后 1 周期停用阿帕替尼)。

2. 术前疗效评估: 根据 RECIST 1.1, 完全缓解 (complete response, CR) 和部分缓解 (partial response, PR) 被视为客观缓解率 (objective response rate,

ORR), 而 CR、PR 和疾病稳定 (stable disease, SD) 被认为是疾病控制率 (disease control rate, DCR)^[19]。故本文 ORR 是指 CR 加 PR 的患者比例, DCR 则是 CR、PR 加 SD 的患者比例。

四、手术及后续治疗

经评估, 疗效达到 CR、PR 和 SD 患者, 结合患者意愿, 建议行手术治疗, 入组患者化疗结束后 3 周由同一组医师再次行开腹探查手术或腹腔镜探查手术, 根据术中情况决定手术方案。首选 D₂ 根治性切除; 若局部病灶无法根治性切除则选择姑息性切除和 (或) 消化道短路手术, 以达到减轻肿瘤负荷和改善患者临床症状的目的。

可行手术的患者, 术后继续原方案治疗 2 周期, 此后按原剂量继续口服替吉奥及阿帕替尼 6 个月。手术组病理反应情况根据第 15 版《日本胃癌处理规约》, 其中病理反应率 (pathological response rate, pRR) 指存活的肿瘤细胞小于肿瘤区域的 2/3 (I b 级或以上)^[16]。肿瘤分期 (cTNM 和 ypTNM) 根据美国癌症联合会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 第 7 版^[20]。

因个人意愿不接受手术治疗或因疾病进展未达到手术治疗条件的患者, 则行二线方案全身姑息治疗, 部分患者接受腹腔灌注治疗。

五、观察指标与随访

主要观察指标为转化治疗的安全性, 观察该联合方案的不良反应发生率, 化疗后不良反应包括: 白细胞减少、粒细胞减少、血小板减少、肝功能异常、乏力、口腔黏膜炎、手足综合征、高血压、蛋白尿、消化道出血、骨髓毒性等, 参照药物毒性反应分级标准 (NCI-CTCAE4.0) 分为 0~4 级^[21]。次要观察指标为 ORR、DCR 和总体生存率 (overall survival, OS)。

随访方式包括电话、短信、门诊复诊等, 随访内容包括生存情况、内镜检查、腹部增强 CT、肿瘤标志物及常规化验检查等。每例患者均为 3 个月随访 1 次, 直至其死亡。随访时间截至 2020 年 5 月。

六、统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析, 所有正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料用 [例 (%)] 表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法, 两组生存分析采用 Kaplan-Meier 方法, 生存率的比较采用 Log-rank 检验, 均以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、转化治疗不良反应

本组 27 例患者 6 周期转化治疗过程中, 不良反应发生率为 100%。常见的血液学不良反应事件包括白细胞减少、粒细胞减少和血小板减少; 非血液学不良反应事件包括肝功能异常、手足综合征、口腔黏膜炎、疲乏、高血压、蛋白尿、神经毒性和消化道出血; 1 例腹膜转移分型为 P1a/P1b、PCI 评分为 1 分的患者因 4 级血小板减少退组, 见表 4。

表 4 27 例腹膜转移胃癌患者转化治疗后不良反应的发生情况

不良反应	合计[例(%)]	2级(例)	3~4级(例)
血液学			
白细胞减少	19(70.4)	19	0
粒细胞减少	20(74.1)	20	0
血小板减少	4(14.8)	3	1
非血液学			
肝功能异常	6(22.2)	6	0
手足综合征	6(22.2)	6	0
口腔黏膜炎	10(37.0)	10	0
疲乏	14(51.9)	14	0
蛋白尿	3(11.1)	3	0
消化道出血	2(7.4)	1	1
高血压	7(25.9)	7	0
神经毒性	7(25.9)	7	0

注: 不良反应参照药物毒性反应分级标准 (NCI-CTCAE4.0) [21] 分为 0~4 级

二、转化治疗近期效果

26 例完成转化治疗、可行疗效评估的患者中, 18 例 (69.2%) 获得 PR, 其中 11 例腹膜转移分型为 P1a/P1b, 7 例 P1c; 10 例 PCI 评分 1~5 分, 8 例 PCI 评分 ≥ 6 分。3 例 (11.5%) 获得 SD, 其中 1 例 P1a/P1b, 2 例 P1c; 1 例 PCI 评分 1~5 分, 2 例 PCI 评分 ≥ 6 分。5 例 (19.2%) 疾病进展, 其中 1 例 P1a/P1b, 4 例 P1c; 2 例 PCI 评分 1~5 分, 3 例 PCI 评分 ≥ 6 分。整体 ORR 为 69.2% (18/26), DCR 为 80.8% (21/26)。

三、术后病理

经评估后, 14 例患者接受手术, 6 例行 R₀ 切除, R₀ 切除率 42.9% (6/14)。14 例患者中, 1 例 (7.1%) 术后病理分化程度为中分化, 12 例 (85.8%) 为低分化, 1 例 (7.1%) 无法评估。术后病理反应为中轻度反应 (Ia 级) 5 例 (35.7%), 中度反应 (Ib 级)

6 例 (42.9%), 重度反应 (II 级) 2 例 (14.3%), 完全缓解 (III 级) 1 例 (7.1%), pRR 为 64.3% (9/14)。12 例患者因疾病进展或个人原因未接受手术, 包括 7 例 PR 和 5 例疾病进展者。

四、近期预后

随访时间 12~40 个月, 随访率为 100%。全组患者 1 年 OS 为 65.2%, 生存时间为 (14.0 \pm 1.7) 个月, 见图 1。14 例接受手术的患者 1 年 OS 为 76.2%, 生存时间为 (17.0 \pm 1.5) 个月, 见图 2。进一步分析发现, P1a/P1b 与 P1c 患者 1 年 OS 分别为 81.8% 与 42.0%, 差异有统计学意义 ($P=0.041$), 见图 3。PCI 评分 1~5 分与 ≥ 6 分的患者 1 年 OS 分别为 67.3% 与 38.5%, 差异有统计学意义 ($P=0.022$), 见图 4。

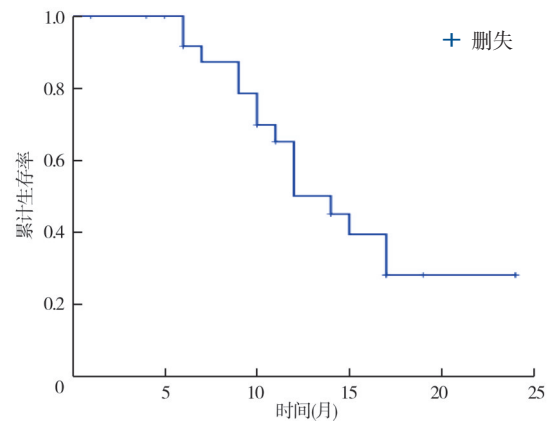


图 1 全组胃癌腹膜转移患者的总体生存曲线

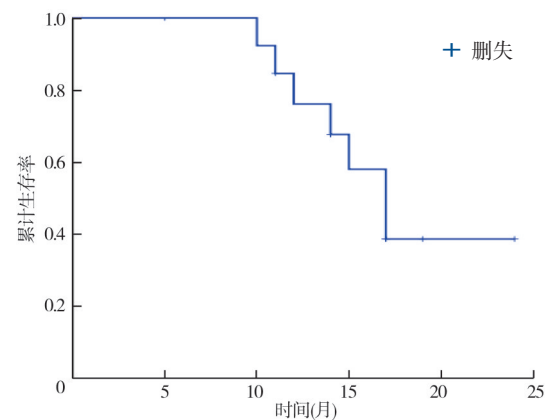


图 2 本组 14 例接受手术治疗的胃癌腹膜转移患者的总体生存曲线

讨 论

胃癌腹膜转移是导致不可切除患者死亡原因的主要原因之一。转化治疗的目的, 旨在通过有效的化疗等手段, 使得胃原发癌灶降期的同时, 腹膜转移灶获得有效控制, 并进而争取施行根治性胃癌

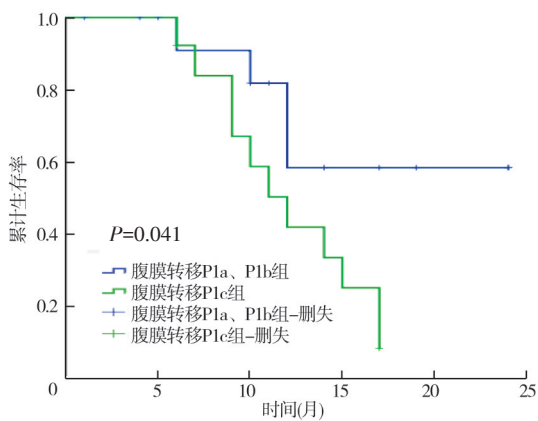


图3 11例腹膜转移类型为P1a/P1b与7例P1c的胃癌患者总体生存曲线比较

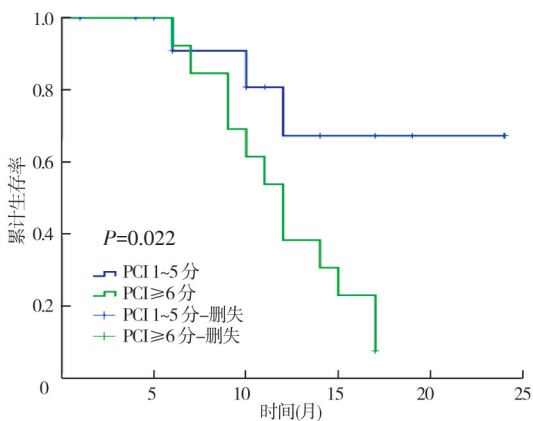


图4 腹膜癌指数(PCI)评分为1~5分(2例)与6分及以上(31例)的胃癌患者总体生存曲线比较

切除术(R₀术),以提高此类晚期胃癌患者的生存率。胃癌腹膜转移转化治疗的主要手段仍是化疗,通常有两种给药方式:(1)经口服与静脉全身性化疗;(2)全身性+腹腔内区域性联合化疗。日本 Kitayama 等^[7]在 PHOENIX 二期临床研究中,对术前经腹腔镜探查证实为腹膜转移伴腹水的 64 例胃癌患者予以口服 S-1 并静脉与腹腔内给予紫杉醇的新辅助腹腔内联合全身化疗(neoadjuvant intraperitoneal and systemic chemotherapy, NIPS)方案,其中 22 例获得 R₀切除,该组患者中位生存时间为 26.4 个月,1 年生存率达到 82%。但对于化疗联合靶向治疗尤其是抗血管生成治疗用于腹膜转移的转化治疗,目前少见文献报道。

Sym 等^[5]采用多西他赛+卡培他滨+顺铂方案治疗不可切除胃癌,手术转化率为 74%,R₀切除率为 63%,但其中仅有 36% 患者为腹膜转移,且 3、4 级不良反应达到了 69%。从中可以看出,三药联合全身化疗转化治疗晚期胃癌虽然具有略高的转化率和

R₀切除率,但副作用也随之增加。本研究是一项基于二期临床研究数据库的回顾性研究,主要研究目的是评估 SOX 方案联合阿帕替尼在胃癌腹膜转移中的转化治疗效果。研究结果显示,ORR 为 69.2%,DCR 为 80.8%。51.9% 的患者经转化治疗后行手术治疗,其中根治性(R₀)切除率为 42.9%,其中有 1 例患者实现了病理学完全缓解(pCR),提示该方案的良好转化效果。所有接受手术患者围手术期均未出现严重并发症。安全性方面,鉴于转化治疗术前疗程达到 6 次,术后尚需口服维持半年,结合 SOX 方案毒性方面考虑,本研究阿帕替尼剂量采取 500 mg/d。本组仅有 2 例患者出现过 3、4 级不良反应(7.4%),1 例因 4 级严重血小板低下而退组。阿帕替尼为抗血管生成药物,其药物作用中诱发消化道穿孔及出血最容易导致治疗中断,但从本研究结果来看,仅有 1 例患者在术前治疗第 6 周期出现黑粪症状,经短暂保守治疗后即愈并顺利进行了 R₀切除手术。故该联合方案治疗并不突显阿帕替尼的抗血管生成导致的副作用。治疗的不良反应主要为骨髓抑制、口腔黏膜炎、乏力等。骨髓抑制以白细胞及粒细胞减少为主,多为 1、2 级,可耐受。口腔黏膜炎也较轻微,补充维生素 C 治疗及局部对症后可缓解。上述不良反应发生率并未超过文献报道的单纯应用奥沙利铂和替吉奥方案者^[8-9]。乏力、高血压、蛋白尿、手足综合征等的发生率较文献报道的单纯应用奥沙利铂和替吉奥方案者高,但由于多为 1、2 级,较容易控制,并未影响到其临床使用^[8-9]。

从病理学反应情况来看,pRR 达到了 64.3%,pRR 的选取标准为第 15 版日本胃癌处理规约,该标准在亚洲的胃癌治疗后病理评价中广泛使用^[22-24]。对于胃癌原发灶不可测量的评价而言,pRR 客观反映了该联合治疗方案对晚期胃癌患者的真实有效性。Zheng 等^[13]同样应用 SOX 方案联合阿帕替尼用于局部进展期胃癌的新辅助治疗,术后 pRR 达到了 89.7%,也同样验证了该方案在病理反应中的高效性。

生存获益方面,手术组 1 年生存率 76.2%,中位生存时间 17 个月,已远长于本研究未手术组,也长于文献报道晚期胃癌单纯化疗患者^[2,4]。Kitayama 等^[7]在 PHOENIX 二期研究中,对 64 例术前经腹腔镜探查证实为腹膜转移伴腹水的胃癌患者予以口服 S-1、并静脉与腹腔内给予紫杉醇的 NIPS 方案,34 例 R₀切除组中位 OS 为 26.4 个月,1 年生存率达到

82%;另30例未做手术者中位生存时间和1年生存率分别为12.1个月和26%,本研究也呈现与之类似的结果,提示转化成功并行手术治疗的治疗方法确实可改善晚期胃癌腹膜转移患者预后情况。虽然随访时间不足5年,但基于入组人群均为IV期胃癌患者,我们认为,该联合方案对预后具有一定改善作用。

那么对于不同腹膜转移分型的胃癌患者,该转化治疗方案是否也存在不同的疗效呢?自日本胃癌研究会于1981年提出胃癌腹膜转移的P1/2/3分型方法以来,各种腹膜转移分型系统逐渐被学者们提出和开发^[25-26]。2017年第15版日本胃癌处理规约重新定义P1a/b/c系统,对于胃癌腹膜转移的预后判断及转化治疗效果预测具有一定的临床意义^[16]。Wang等^[27]通过309例胃癌腹膜转移应用P1a/b/c系统进行预后分层,肯定了P1a/b/c分型对于预后的预测效果优于P1/2/3分型及Gilly分型,并提出P1a/P1b患者,姑息性切除联合姑息性化疗后的生存优于姑息性切除联合化疗或单纯姑息性切除。在本研究中P1a/P1b组中位生存时间18个月,而中位生存时间仅有12个月,也再次证实P1a/P1b组采取本研究组转化治疗方案可以取得可观疗效,但P1c组则未能实现理想疗效。PCI评分由2005年Sugarbaker改良提出,又称休格贝克指数,被《中国腹膜转移防治专家共识》推荐采用^[28]。PCI评分 ≥ 6 分则意味着腹膜转移出现多区域病灶或两处病灶融合成团,Chia等^[29]回顾性分析81例行腹腔灌注化疗联合肿瘤减灭术的胃癌腹膜转移患者,发现PCI评分0~6分的患者实现最大的生存获益,且所有能够实现肉眼无残留的完全肿瘤减灭PCI评分均 < 6 分。本研究中PCI评分1~5分患者中位生存时间19个月,而PCI评分 ≥ 6 分中位生存时间仅有12个月,也同样提示PIC指数1~5分患者是该转化治疗方案的获益人群,而PCI评分 ≥ 6 分则疗效欠佳。因此,对于P1c或PIC指数 ≥ 6 分的患者,为了进一步改善患者的预后,更多的治疗手段需要考虑,例如联合腹腔灌注治疗,免疫治疗,或者延长转化治疗疗程,这些都有待更多研究来证实和改进。

综上,在胃癌腹膜转移患者中,阿帕替尼联合奥沙利铂和替吉奥转化治疗方案的安全性可接受,且在P1a/P1b及PCI评分1~5分的患者中显示出良好的近期生存获益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Qiu M, Zhou Y, Zhang X, et al. Lauren classification combined with HER2 status is a better prognostic factor in Chinese gastric cancer patients [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 823. DOI: 10.1186/1471-2407-14-823.
- [2] Lee JH, Son SY, Lee CM, et al. Factors predicting peritoneal recurrence in advanced gastric cancer: implication for adjuvant intraperitoneal chemotherapy [J]. *Gastric Cancer*, 2014, 17(3): 529-536. DOI: 10.1007/s10120-013-0306-2.
- [3] Nashimoto A, Akazawa K, Isobe Y, et al. Gastric cancer treated in 2002 in Japan: 2009 annual report of the JGCA nationwide registry [J]. *Gastric Cancer*, 2013, 16(1): 1-27. DOI: 10.1007/s10120-012-0163-4.
- [4] Chen XL, Chen XZ, Yang C, et al. Docetaxel, cisplatin and fluorouracil (DCF) regimen compared with non-taxane-containing palliative chemotherapy for gastric carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e60320. DOI: 10.1371/journal.pone.0060320.
- [5] 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. DOI: 10.1245/s10434-009-0838-1.
- [6] Kinoshita J, Fushida S, Tsukada T, et al. Efficacy of conversion gastrectomy following docetaxel, cisplatin, and S-1 therapy in potentially resectable stage IV gastric cancer [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2015, 41(10): 1354-1360. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.04.021.
- [7] Kitayama J, Ishigami H, Yamaguchi H, et al. Salvage gastrectomy after intravenous and intraperitoneal paclitaxel (PTX) administration with oral S-1 for peritoneal dissemination of advanced gastric cancer with malignant ascites [J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(2): 539-546. DOI: 10.1245/s10434-013-3208-y.
- [8] Koizumi W, Takiuchi H, Yamada Y, et al. Phase II study of oxaliplatin plus S-1 as first-line treatment for advanced gastric cancer (G-SOX study) [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(5): 1001-1005. DOI: 10.1093/annonc/mdp464.
- [9] Kim GM, Jeung HC, Rha SY, et al. A randomized phase II trial of S-1-oxaliplatin versus capecitabine-oxaliplatin in advanced gastric cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(4): 518-526. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.12.017.
- [10] 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.
- [11] Li J, Qin S, Xu J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(13): 1448-1454. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.5995.
- [12] Zheng Y, Yang X, Shi H, et al. 673P Phase II trial of

- neoadjuvant therapy using apatinib plus SOX regimen in locally advanced gastric cancer: updated results[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29. DOI:10.1093/annonc/mdy282.057.
- [13] Zheng Y, Yang X, Yan C, et al. Effect of apatinib plus neoadjuvant chemotherapy followed by resection on pathologic response in patients with locally advanced gastric adenocarcinoma: a single-arm, open-label, phase II trial [J]. *Eur J Cancer*, 2020,130: 12-19. DOI:10.1016/j.ejca.2020.02.013.
- [14] Gripp S, Moeller S, Willers R. Survival prediction in terminally ill cancer patients by clinical estimates, laboratory and psychometric tests[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24 Suppl 18:S8578.
- [15] 原凌燕,焦晓栋,王湛,等.奥氮平联合格拉司琼和地塞米松预防化疗所致恶心、呕吐的 I 期爬坡试验[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2013, 18(6): 511-514. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2013.06.008.
- [16] 日本胃癌学会.胃癌取扱い規約[M].第15版.东京:金原出版株式会社, 2017.
- [17] Harmon RL, Sugarbaker PH. Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer [J]. *Int Semin Surg Oncol*, 2005, 2(1):3. DOI:10.1186/1477-7800-2-3.
- [18] Hirakawa M, Sato Y, Ohnuma H, et al. A phase II study of neoadjuvant combination chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 for locally advanced resectable gastric cancer: nucleotide excision repair (NER) as potential chemoresistance marker[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71(3):789-797. DOI:10.1007/s00280-013-2073-5.
- [19] Eisenhauer EA, Verweij J. 11 New response evaluation criteria in solid tumors: RECIST Guideline Version 1.1[J]. *EJC Supplements*, 2009, 7(2):5. DOI:10.1016/S1359-6349(09)70018-7.
- [20] Cuccurullo V, Mansi L. *AJCC Cancer Staging Handbook: from the AJCC Cancer Staging Manual* [M]. 7th edition, New York: Springer, 2011.
- [21] Gao WJ, Liu YY, Yuan CR. International evaluation system for adverse events of chemotherapeutic drugs in cancer treatment: CTCAE v4.0[J]. *Tumor*, 2012, 32(2):142-144. DOI:10.3781/j.issn.1000-7431.2012.02.013.
- [22] Pasqual EM, Bertozzi S, Bacchetti S, et al. Preoperative assessment of peritoneal carcinomatosis in patients undergoing hyperthermic intraperitoneal chemotherapy following cytoreductive surgery[J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(5):2363-2368. DOI: 10.1038/nrc3731.
- [23] 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. DOI:10.1002/bjs.6665.
- [24] Yoshikawa T, Omura K, Kobayashi O, et al. A phase II study of preoperative chemotherapy with S-1 plus cisplatin followed by D2/D3 gastrectomy for clinically serosa-positive gastric cancer (JACCRO GC-01 study)[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2010, 36(6):546-551. DOI:10.1016/j.ejso.2010.04.011.
- [25] The Japanese Research Society Committee on Histological Classification of Gastric Cancer. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology[J]. *Jpn J Surg*, 1981, 11: 127-139. DOI:10.1007/BF02468883.
- [26] Gilly FN, Carry PY, Sayag AC, et al. Regional chemotherapy (with mitomycin C) and intra-operative hyperthermia for digestive cancers with peritoneal carcinomatosis [J]. *Hepatogastroenterology*, 1994, 41(2):124-129. DOI:10.1055/s-2008-1066085.
- [27] Wang JB, Liu ZY, Huang XB, et al. Implications for restaging in gastric cancer with peritoneal metastasis based on the 15th Japanese classification of gastric carcinoma: an analysis from a comprehensive center[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2020, 46(7):1269-1276. DOI:10.1016/j.ejso.2020.01.012.
- [28] 中国抗癌协会胃癌专业委员会.胃癌腹膜转移防治中国专家共识[J/CD]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2017, 9(5):29-40. DOI:10.12037/YXQY.2017.05-07.
- [29] Chia CS, You B, Decullier E, et al. Patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: is cure a possibility?[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(6):1971-1979. DOI: 10.1245/s10434-015-5081-3.

(收稿日期:2020-05-30)

(本文编辑:朱雯洁)

本文引用格式

叶再生,曾奕,魏晟宏,等.阿帕替尼联合奥沙利铂和替吉奥在胃癌腹膜转移转化治疗中的安全性及近期疗效观察[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2021, 24(3):240-247. DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200530-00326.