



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.02.21  
文章编号: 2095-1264(2022)02-0267-05

## SOX 方案联合甲磺酸阿帕替尼转化治疗 不可切除胃癌 2 例<sup>★</sup>

朱小轩<sup>1</sup>, 刘海鹏<sup>2</sup>, 景钦东<sup>1</sup>, 冯学乾<sup>1</sup>, 陈康<sup>2</sup>, 陈晓<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>兰州大学第二临床医学院, 甘肃 兰州, 730030; <sup>2</sup>兰州大学第二医院 普外三病区, 甘肃 兰州, 730030)

关键词: 不可切除胃癌; SOX; 甲磺酸阿帕替尼; 转化治疗

中图分类号: R735.2 文献标识码: A

### The SOX regimen combined with apatinib mesylate in the conversion therapy of two patients with unresectable gastric cancer<sup>★</sup>

ZHU Xiaoxuan<sup>1</sup>, LIU Haipeng<sup>2</sup>, JIN Qindong<sup>1</sup>, FEGN Xueqian<sup>1</sup>, CHEN Kang<sup>2</sup>, CHEN Xiao<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>The Second Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu, 730030, China; <sup>2</sup>The Third Ward of General Surgery, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu, 730030, China)

Keywords: Unresectable gastric cancer; SOX; Apatinib mesylate; Conversion therapy

#### 前言

胃癌是全球最常见的消化道恶性肿瘤之一,在我国恶性肿瘤中发病率居首位。胃癌的发病有明显的地域性差别,我国西北地区的发病率明显高于南方地区。我国胃癌病例以进展期胃癌为主(超过总病例数的 90%),其中不可切除胃癌约占 10%<sup>[1]</sup>。不可切除胃癌患者初次确诊时分期较晚、难以根治性切除,总体预后不佳,目前国际胃癌指南推荐以姑息化疗为其主要治疗方式。转化治疗是指通过治疗将不可切除的肿瘤转化为可进行 R0 切除,从而延长患者的无进展生存期(progression-free survive, PFS)和总生存期(overall survive, OS),并提高其生存质量。本文报道 2 例采用替吉奥+奥沙利铂(SOX)方案联合甲磺酸阿帕替尼转化治疗的不可切

除胃癌病例,以期为不可切除胃癌的转化治疗提供一定的参考。

#### 1 临床资料

病例 1,男,54 岁,因“上腹部疼痛伴黑便 2 月余”于 2019 年 6 月 11 日入院。近 2 个月以来,患者体重减轻约 10 kg;查体:腹软、上腹轻度压痛、腹部未触及包块;2019 年 6 月 12 日 CT 示:胃贲门处、胃小弯侧胃壁稍增厚并溃疡形成,胃小弯侧及腹膜后多发增大淋巴结,约 3 个,最大直径约 19.65 mm(图 L1);2019 年 6 月 12 日胃镜示:贲门、胃体小弯及前后壁、胃角、胃窦小弯近胃角可见巨大溃疡浸润性病损,溃疡周围黏膜火山口样增生隆起,意见:胃恶性肿瘤(Borrmann III 型)(图 L2);病理检查示:(胃角)低分化腺癌(图 L3);免疫组化:癌细胞示

<sup>★</sup>基金项目:北京市希思科临床肿瘤学研究基金会(Y-HR2018-147)。

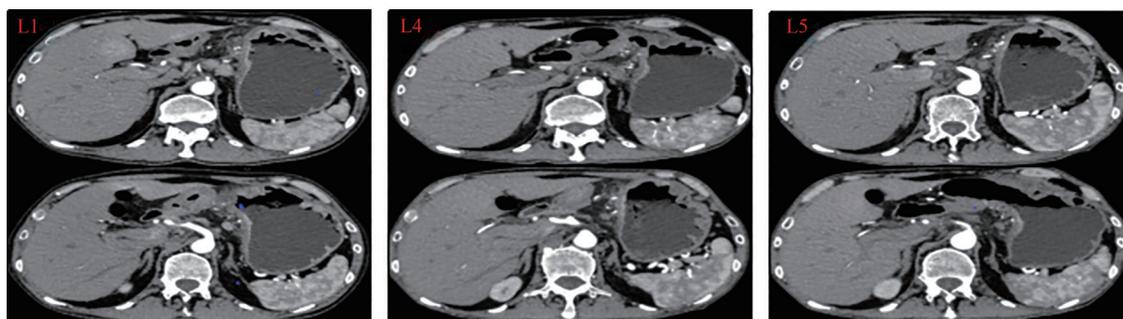
作者简介:朱小轩,男,硕士研究生,研究方向:胃肠道肿瘤。

\*通信作者:陈晓,男,硕士,主任医师,研究方向:胃肠道肿瘤。

CKp (+)、CK8/18 (+)、Syn (-)、C-erbB-2 (0)、LCA (-)、CD20 (-)、Ki67 阳性细胞比例 50%; 其余检查未见异常。诊断为胃恶性肿瘤(T<sub>4</sub>N<sub>2</sub>M<sub>0</sub>), 并考虑继发腹腔淋巴结转移。由于肿瘤分期晚, 无法行根治性手术, 向患者及家属告知病情, 其签署化疗知情同意后, 分别于 2019 年 6 月 21 日、2019 年 7 月 17 日、2019 年 8 月 9 日、2019 年 9 月 5 日按给药 2 周后停药 1 周给予 SOX 方案化疗, 并联合甲磺酸阿帕替尼靶向治疗 4 个疗程。每个疗程的第 1 天给予奥沙利铂 130 mg·m<sup>-2</sup> 静脉滴注, 时间为 2 h; 第 1~14 天给予替吉奥口服, 根据体表面积(body surface area, BSA) 计算剂量, 患者 BSA 为 1.69 m<sup>2</sup>, 给药剂量为 60 mg/次, 2 次/天; 甲磺酸阿帕替尼 850 mg·d<sup>-1</sup> 餐后半小时口服, 连续服用 2 周后停药 1 周为 1 个疗程。患者一般情况可, 无明显化疗禁忌证, 化疗期间出现轻度白细胞减少、红细胞减少、血小板减少、口腔黏膜炎及恶心呕吐等不良反应, 且均为 I-II 级, 经对症治疗后好转, 对后续治疗无影响。2019 年 9 月 3 日患者再次就诊, 近期腹痛程度较前缓解, 黑便次数及程度有所减轻; 复查 CT 示: 对比前片病变区胃壁略变薄, 腹腔及腹膜后淋巴结体积缩小, 约 3 个, 最大直径约 15.19 mm (图 L4)。4 个疗程化疗结束并停药 1 个月后, 患者于 2019 年 10 月 8 日就诊于我院, 近 1 个月来体重无明显增减, 腹痛程度较前缓解, 未出现明显黑便。复查 CT 示: 胃腔充盈欠佳, 病变区胃壁变化不明显; 腹腔及腹膜后淋巴结体积较前有所缩小, 约 3 个, 最大直径约 11.22 mm (图 L5)。胃镜示: 胃角可见一巨大溃疡浸润型病变, 侵犯胃体小弯侧, 底覆白苔; 胃窦黏膜红白相间, 以白为主, 意见: 胃恶性肿瘤规律治疗后改变 (图 L6)。本次入院复查结果提示: 胃壁较前变薄, 腹腔淋巴结明显缩小, 可行手术治疗, 术前 TNM 分期考虑为 T<sub>4</sub>N<sub>2</sub>M<sub>0</sub>。2019 年 10 月 14 日行根治性全胃切除术, 术中见肿瘤位于胃窦小弯侧, 约 5.0 cm×5.0 cm, 呈溃疡浸润性, 侵犯浆膜层, 周围多发淋巴结肿大。术程顺利, 术后安返病房。术后病理检查示: 胃体低分化腺癌(Lauren 分型: 弥漫型), 肿瘤大小 3.5 cm×3.5 cm×1.2 cm, 侵透肌层达周围脂肪组织, 未侵及浆膜, 脉管内见癌栓, 侵及神经, 两侧切缘未见癌残留; 淋巴结转移性癌(胃小弯 2/12, 胃大弯 0/5)。免疫组化染色: 癌细胞示 CKp (+)、CK8/18 (+)、LMP-1 (-)、C-erbB-2 (0)、PMS-2 (+)、MLH-1 (+)、MSH-6 (+)、MSH-2 (+)、Syn (-), Ki67 阳性细胞比例 60%。根据病理

检查结果, 术后 TNM 分期为 T<sub>3</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>。患者术后恢复良好, 未见明显术后并发症, 于 2019 年 10 月 28 日出院。

病例 2, 男, 47 岁, 因“间断性上腹部疼痛不适 2 月余, 加重伴黑便 1 周”于 2019 年 7 月 16 日入院。近 2 个月来, 患者体重减轻约 4 kg; 查体: 腹软、上腹轻度压痛、腹部未触及包块; 2019 年 7 月 17 日 CT 示: 胃底部、胃体小弯侧胃壁弥漫性增厚, 肝门区、胃小弯侧多发淋巴结肿大, 增强扫描中度强化, 肉眼可见约 3 个, 最大约 40 mm×27 mm×33 mm (图 T1); 胃镜示: 胃底可见巨大溃疡、表面菜花样隆起, 上覆污秽苔, 病变浸润、侵及贲门, 周边黏膜不规则, 有堤状隆起, 意见: 胃恶性肿瘤(Borrmann III 型) (图 T2); 病理检查示: (胃底) 低分化腺癌; 免疫组化: 癌细胞示 Her-2 (0)、CKp (+)、CK8/18 (+)、CD56 (-)、CgA (-)、CD20 (-)、Syn (-), Ki67 阳性细胞比例 60% (图 T3); 其余检查未见异常。诊断为胃恶性肿瘤(T<sub>4</sub>N<sub>2</sub>M<sub>0</sub>)。考虑肿瘤分期晚, 手术切除几率低, 向家属及患者告知病情, 其签署化疗知情同意后, 分别于 2019 年 7 月 24 日、2019 年 8 月 15 日、2019 年 9 月 6 日、2019 年 9 月 27 日按给药 2 周后停药 1 周给予 SOX 方案化疗, 并联合甲磺酸阿帕替尼靶向治疗 4 个疗程。每个疗程的第 1 天给予奥沙利铂 130 mg·m<sup>-2</sup> 静脉滴注, 时间为 2 h; 第 1~14 天给予替吉奥口服, 根据 BSA 计算剂量, 患者 BSA 为 1.72 m<sup>2</sup>, 给药剂量为 60 mg/次, 2 次/天; 甲磺酸阿帕替尼 850 mg·d<sup>-1</sup> 餐后半小时口服, 连续服用 2 周后停药 1 周为 1 个疗程。患者一般情况可, 无明显化疗禁忌证, 化疗期间出现白细胞减少、手足抽搐及恶心呕吐等不良反应, 均为 I-II 级, 经对症治疗后好转, 对后续治疗无影响。2019 年 9 月 26 日患者再次就诊, 近期腹痛程度较前缓解, 黑便次数及程度也有所减轻, 复查 CT 示: 对比前片(2019 年 7 月 17 日)病变区胃壁变薄, 范围略缩小, 周围淋巴结体积明显缩小, 数量约 3 个, 最大约 26 mm×16 mm×14 mm (图 T4)。4 个疗程化疗结束并停药 1 个月后, 患者于 2019 年 10 月 31 日就诊于我院, 近 1 个月来体重无明显增减, 腹痛程度较前缓解, 未出现明显黑便; 复查 CT 示: 对比前片(2019 年 9 月 26 日)病变区胃壁略变薄, 周围肿大淋巴结体积较前缩小, 约 3 个, 最大约 18 mm×13 mm×12 mm (图 T5); 胃镜示: 胃体可见一溃疡浸润性病变, 覆白苔, 周围黏膜发红, 略隆起, 向上侵及贲门、齿状线 (图 T6)。本次入院, 患者肿瘤及周



图L1 化疗前CT

图L4 化疗3个疗程后CT

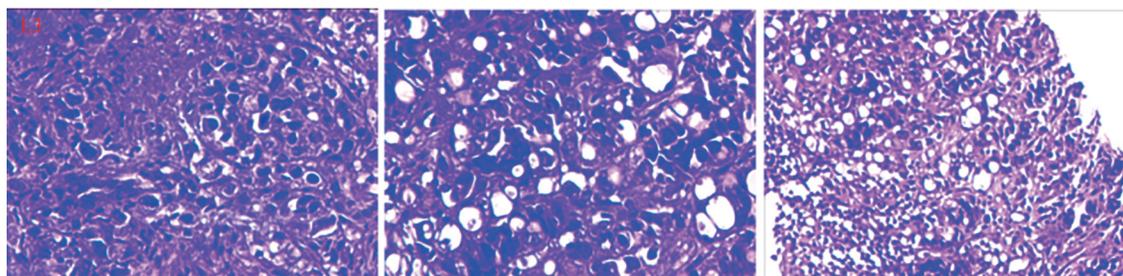
图L5 化疗4个疗程后/术前CT



图L2 化疗前胃镜



图L6 化疗4个疗程后/术前胃镜



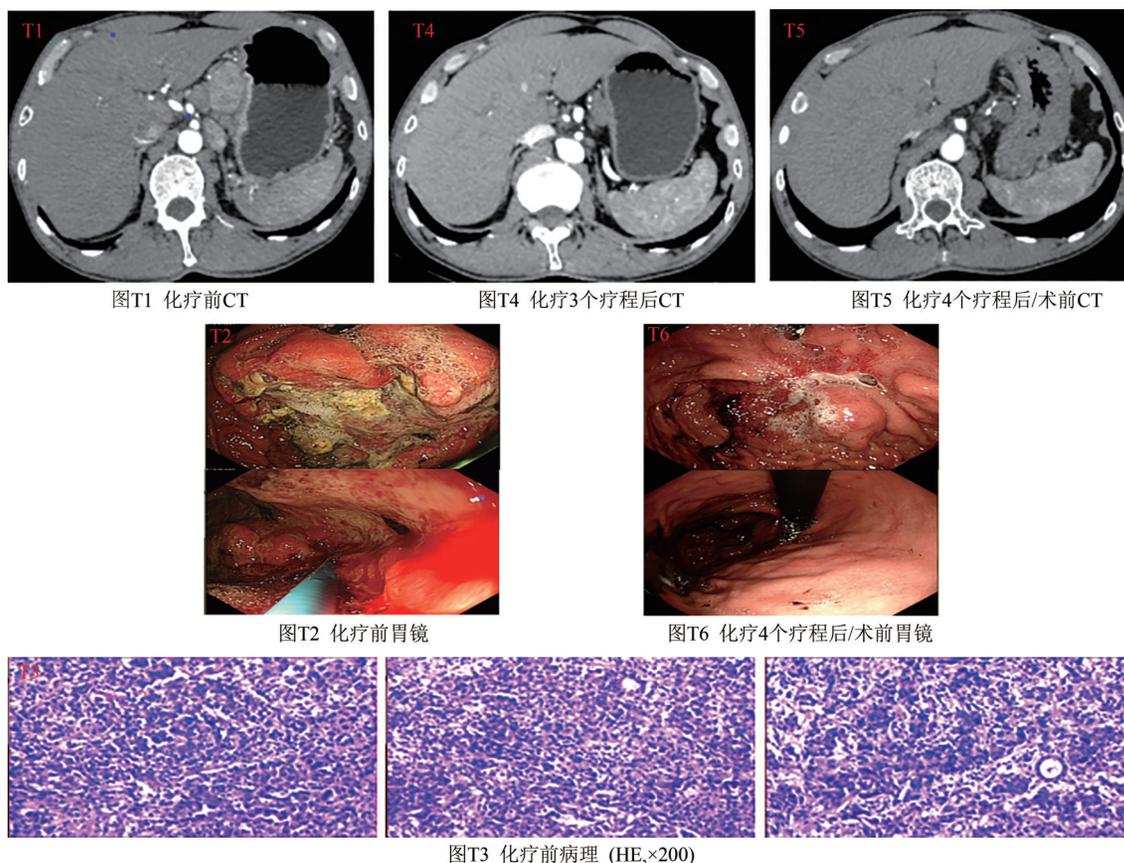
图L3 化疗前病理 (HE,×400,×400,×200)

围淋巴结明显缩小,可行手术治疗,术前TNM分期考虑 $T_4N_2M_0$ ,于2019年11月5日行根治性近端胃切除术,术程顺利,术后安返病房。术后病理检查示:(贲门)溃疡型低分化腺癌(Lauren分型:弥漫型),癌组织侵及胃壁全程,肿瘤大小6 cm×5 cm×2 cm,侵及神经、脉管,脉管内见癌栓,两侧切缘未见癌侵及。(淋巴结)胃窦小弯组淋巴结(0/7)、胃大弯组淋巴结(1/5)、1组淋巴结(2/3)、3组淋巴结(0/1)、7组淋巴结(0/1)、9组淋巴结(0/1),见癌转移;免疫组化染色:癌细胞示CK8/8(+),Ckp(+),LMP-1(-),C-erB-2(0),PMS-2(+),MLH-1(+),MSH-6(+),MSH-2(+),Syn(-),ERER(+),CD31、D2-40示脉管Ki67

阳性细胞比例70%。根据病理检查结果,术后TNM分期为 $T_4N_2M_0$ 。患者恢复良好,未见明显术后并发症,于2019年11月18日出院。

## 2 讨论

胃癌是全世界第三大死亡原因,许多患者确诊时已失去根治性手术切除的机会,预后往往较差。对于不可切除胃癌,目前,手术仍然是其获得根治性治疗的主要手段。因此,由不可切除胃癌转化为可切除是延长患者生存期的最佳选择。本文2例胃癌患者均采用SOX方案联合阿帕替尼转化治疗4个疗程,治疗后,肿瘤及周围肿大淋巴结明显缩小,甚



至降期,均由不可切除胃癌转化为可切除。研究表明,SOX 和 XELOX 两种方案对进展期胃癌的临床疗效均较为良好,但 SOX 方案不良反应发生率更低、安全性更高<sup>[2]</sup>。替吉奥是由替加氟、吉美嘧啶及奥替拉西钾组成的第三代氟尿嘧啶衍生物抗肿瘤药物,能够增强抗肿瘤作用、延长药物作用时间,同时还能减轻胃肠道不良反应<sup>[3]</sup>。奥沙利铂是第三代铂类抗肿瘤药物,与其他铂类药物相似,可与 DNA 链上的 G 共价结合形成链内交联,最终导致肿瘤细胞死亡,其不良反应主要为外周神经毒性,停药后可逐渐好转<sup>[4]</sup>。此外,由于替吉奥单药和奥沙利铂均对不可切除胃癌有效,且二者具有协同作用<sup>[5]</sup>,因此,SOX 方案已逐渐成为新的胃癌化疗方案。

肿瘤细胞侵害人体的基础依赖于其强大、快速的增殖能力,而肿瘤细胞可合成血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),为肿瘤血管生成提供丰富的营养和氧气,这是有助于其增殖的关键性因素。因此,特异性抑制 VEGF 可阻断新生血管的生成,从而减少或阻断肿瘤细胞的血氧供给,最终抑制肿瘤的生长。由于近年来分子技术的不断发展,分子靶向药物为临床治疗化疗失败的晚期肿瘤患者提供了新的思路。甲磺酸阿帕替尼

是我国自主研发的小分子血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)抑制剂,可高度选择性竞争细胞内 VEGF-2 的三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)结合位点,以 c-Kit、RET 基因和 c-Src 基因为靶点,阻断下游信号转导,从而抑制 VEGFR 刺激内皮细胞迁移和增殖的作用,降低微血管密度,抑制肿瘤血管生成,最终起到抗肿瘤作用<sup>[6]</sup>。阿帕替尼虽然展现了较强的抗肿瘤活性,在不可切除胃癌中也具有良好疗效,但仍有不可避免的药物不良反应,常见的有手足综合征、高血压等,但大多数为 I - II 级,且经过对症治疗均能好转,提示晚期胃癌患者对阿帕替尼的耐受性较好<sup>[7]</sup>。本文的 2 例患者也表现出了一定程度的不良反应,经对症治疗均明显缓解。因此,临床应用阿帕替尼应警惕手足综合征、恶心呕吐及白细胞减少等不良反应。李森等<sup>[7]</sup>将无法行手术切除的 92 例 IV 期胃癌患者随机分为联合组(甲磺酸阿帕替尼+SOX)和对照组(SOX),结果显示,联合组患者的近期临床总有效率(47.83%)显著高于对照组(26.09%)( $P < 0.05$ );两组患者消化道反应、骨髓抑制、肝功能异常、蛋白尿和乏力的发生率及程度比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );联合组中位 OS

(14.4 个月)显著长于对照组(10.5 个月)( $P < 0.05$ ), 中位 PFS(7.2 个月)显著长于对照组(4.4 个月)( $P < 0.05$ ), 1 年生存率(56.52%)显著高于对照组(30.4%)( $P < 0.05$ )。

综上所述,甲磺酸阿帕替尼联合 SOX 方案治疗不可切除的胃癌患者具有良好的临床效果,可使其获得根治性切除术的机会,并显著提高其生存率,改善其生存质量,预后良好,不良反应较轻。但目前转化治疗尚缺乏大样本的前瞻性队列研究以及大型随机对照研究,因此,在如何选择合适的病例、治疗方案及治疗时机方面均缺乏循证医学证据。本文虽仅有 2 例病例,但 SOX 方案联合阿帕替尼对不可切除胃癌的疗效是值得肯定的,2 例患者的不可切除因素均获得显著缓解,有效抑制了病情进展,从而为其赢得了根治性切除的机会,值得临床推广应用。

## 参考文献

- [1] QIU M Z, ZHOU Y X, ZHANG X K, 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] 吕文瑜, 陈绍水. SOX 方案与 XELOX 方案治疗进展期胃癌

的临床对比研究[J]. 癌症进展, 2017, 15(3): 304-307. DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2017.15.03.24.

- [3] 胡泽成, 赵晓春, 伍小平, 等. 紫杉醇脂质体联合替吉奥与 XELOX 在胃癌术后辅助化疗中的对比研究[J]. 中国全科医学, 2015, 18(13): 1545-1548. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2015.13.016.
- [4] 冯志平, 宋元华, 邓智勇, 等. 替吉奥胶囊联合奥沙利铂治疗老年进展期胃癌临床观察[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(13): 94-95. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2017.13.050.
- [5] 王子红, 鲍云华. 奥沙利铂联合替吉奥对晚期结肠癌患者血清相关标志物影响[J]. 创伤与急危重病医学, 2018, 6(2): 119-121. DOI: 10.16048/j.issn.2095-5561.2018.02.19.
- [6] 景钦东, 刘海鹏, 王斌儒, 等. 甲磺酸阿帕替尼治疗进展期胃癌的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2019, 24(10): 1194-1200. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2019.10.017.
- [7] 李森, 晋国权, 陈蓉, 等. 甲磺酸阿帕替尼联合 SOX 方案二线治疗晚期胃癌的近期疗效及安全性[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(9): 736-741. DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2018.09.06.

收稿日期: 2020-05-19 校稿: 于静 李征

**本文引用格式:** 朱小轩, 刘海鹏, 景钦东, 等. SOX 方案联合甲磺酸阿帕替尼转化治疗不可切除胃癌 2 例[J]. 肿瘤药学, 2022, 12(2): 267-271. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.02.21.

**Cite this article as:** ZHU Xiaoxuan, LIU Haipeng, JIN Qindong, et al. The SOX regimen combined with apatinib mesylate in the conversion therapy of two patients with unresectable gastric cancer [J]. Anti-tumor Pharmacy, 2022, 12(2): 267-271. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.02.21.