

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2024.08.012

· 综述 ·

白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥在胃癌治疗中的研究进展

Research progress of nab-paclitaxel combined with S-1 in the treatment of gastric cancer

马建国^{1,2}综述;杜晓宇²,阎龙²审阅(1. 甘肃中医药大学 第一临床医学院,甘肃 兰州 730030;2. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院 肝胆外科,甘肃 兰州 730050)

[摘要] 胃癌的发病率及死亡率均较高,其治疗方式一般以手术为主,并辅以放化疗。目前,联合化疗仍是治疗胃癌患者的重要方式,应用白蛋白纳米技术制备的白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥在提高胃癌患者疾病缓解率和延长生存期等方面展现出优势。该联合治疗方案具有安全性较高,能有效改善患者的生活质量,在胃癌患者的治疗中显示出良好的临床应用前景。但目前相关研究还相对有限,仍需进一步的临床试验数据验证其疗效和安全性。笔者阐述了白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥在胃癌治疗中的应用现状、临床研究及安全性分析,为胃癌的临床治疗提供了一定的指导意义。

[关键词] 胃癌;白蛋白结合型紫杉醇;替吉奥

[中图分类号] R735.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)08-0833-05

国际癌症研究机构报告^[1]显示,2022年全球胃癌发病率在所有癌症中居第5位,死亡率居第5位。在中国,胃癌的发病地区分布广泛^[2],2022年中国胃癌新发病例及死亡人数居全球首位^[3]。目前,治疗以手术治疗为主,且发治疗方式是唯一能治愈的方式^[4-5]。当胃癌能在早期诊断出来时,可以通过手术切除辅以放化疗,其5年生存率达到90%^[6]。但是,在中国胃癌患者发现时一般都处于进展期或者晚期,错过了最佳手术时机^[7]。当前氟尿嘧啶联合铂类药物的方案是多项指南推荐的治疗晚期胃癌的一线化疗方案^[8-10],但有研究^[11]表明新一代非含铂类治疗方案(紫杉醇联合替吉奥、伊立替康)具有良好的疗效及更高的安全性。紫杉醇属于紫杉烷类药物,目前被广泛用于乳腺癌、卵巢癌、胃癌等恶性肿瘤的治疗^[12]。白蛋白结合型紫杉醇是紫杉醇的改良产品,其采用纳米技术将紫杉醇结合人血白蛋白,形成纳米颗粒。对比传统紫杉醇试剂,白蛋白结合型紫杉醇以人体血清清蛋白为载体,水溶性更好,具有强大的组织渗透性^[13-14],可以将更高浓度的紫杉醇转移到肿瘤组织内,克服了传统紫杉醇的应用缺陷^[15],在临床上具有较更高的耐药性和更好的安全性^[16]。近几年,有研究证实白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥(AS)方案在胰腺癌的治疗中具有更好的安全性^[17];在胆道腺癌的治疗中亦得出了类似的结果^[18]。目前也有多项研究证实了AS方案在胃癌治疗中的优势,为胃癌患者的治疗带来了新的选择。

1 白蛋白结合型紫杉醇在胃癌治疗中的应用现状

白蛋白结合型紫杉醇是目前常用的化疗药物之

一,在胃癌治疗中显示出良好的疗效^[16]。其应用方式主要包括白蛋白结合型紫杉醇单药治疗或与其他化疗药物、分子靶向药物、免疫检查点抑制剂等联合使用。

目前,白蛋白结合型紫杉醇被美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南^[8]和中国临床肿瘤学会(Chinese Society Clinical Oncology, CSCO)指南^[19]建议单独用于晚期胃癌的二线化疗。马来西亚理工大学的AHMAD等^[20]对近期的多项评估白蛋白结合型紫杉醇治疗转移性胃癌的研究进行了一项荟萃分析,结果显示白蛋白结合型紫杉醇在转移性胃癌患者(metastatic gastric cancer, MGC)的治疗中具有30.4%的总缓解率(overall response rate, ORR)和65.7%的疾病控制率(disease control rate, DCR)。值得注意的是,虽然MGC患者的DCR较其他紫杉醇没有明显的优势;但是白蛋白结合型紫杉醇较紫杉醇可以提供更好的DCR和更长的生存期故其在胃癌的治疗中显示出良好的应用价值和前景。

分子靶向药物具有可以选择性破坏肿瘤细胞且药物不良反应小等优势^[21]。化疗药物联合分子靶向药物的疗效也值得期待。ISHIKAWA等^[22]通过一项回顾性对比分析发现,白蛋白结合型紫杉醇联合雷莫芦单抗方案对于胃癌腹膜转移患者的治疗具有良

[基金项目] 甘肃省自然科学基金(No.21JR1RA186);甘肃省卫生健康行业科研基金(No.GSWSKY2021-043)

[作者简介] 马建国(1999—),男,硕士生,主要从事消化道肿瘤治疗相关的临床研究。E-mail: 2909942762@qq.com

[通信作者] 阎龙, E-mail: lzzy940@163.com

好的表现。在该研究中,白蛋白结合型紫杉醇联合雷莫芦单抗组(RAM+nab-PTX)和紫杉醇联合雷莫芦单抗组(RAM+sb-PTX)患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)相比无较大差异,但在腹膜转移患者中RAM+nab-PTX组生存期略长(5.8个月 vs 3.5个月),这表明该联合方案似乎对胃癌腹膜转移具有更好的疗效。RAM+nab-PTX方案的应用具有良好的参考价值,对胃癌腹膜转移患者的治疗方案的探索提供了新思路。

关于免疫疗法联合化疗,有研究^[23]尝试AS再加入卡瑞利珠单抗的三联方案(C-SAP)来治疗浆膜浸润性胃癌,该三联方案的ypT0、ypN0、完全病理缓解率(pathologic complete remission, pCR)分别为24.2%、66.7%、21.2%,皆显著高于AS方案和奥沙利铂联合替吉奥方案(SOX)。这表明该三联方案可以显著降低浆膜浸润性胃癌患者的临床肿瘤分期和提高pCR,这种化疗药联合免疫抑制剂的应用方案似乎较单纯的化疗方案更具优势。

2 AS方案治疗胃癌的临床研究

2.1 AS方案用于治疗晚期胃癌的临床研究

近年来,随着AS方案治疗胃癌的研究不断开展,该二联方案在胃癌治疗中的有效性也逐渐被证实。早在2016年,SUENAGA等^[24]研究发现AS方案在治疗胰腺癌中具有协同作用。2018年,中山大学附属肿瘤医院徐瑞华教授团队开展了一项评估AS方案一线化疗晚期胃癌(advanced gastric cancer, AGC)的II期临床研究^[25],研究结果显示,AGC患者的PFS和OS分别为9.63个月和14.60个月,ORR和DCR分别为58.9%和87.7%。在该研究中有7例患者获得了良好的疗效,并接受了胃切除术加直肠切除术和R₀切除术,其OS和PFS也较其他患者略长。与其他研究中的SOX方案的疗效相比,AS方案也具有一定的优势^[26],其良好的疗效及可控的安全性可以为化疗患者带来更多的益处。

SOX方案是中国抗癌协会(China Anti-Cancer Association, CACA)胃癌整合诊治指南推荐的治疗胃癌的标准一线化疗方案^[27]。2022年,华中科技大学附属同济医学院同济医院肿瘤科对AS方案与SOX方案一线治疗胃癌的有效性和安全性进行了对比研究(GAPSO研究)^[28]。在该研究中,经过6个周期的治疗后,AS组的中位PFS为9.03个月,SOX组的中位PFS为5.07个月。值得注意的是,在AS组中有4例患者接受了白蛋白结合型紫杉醇作为二线化疗再激活且存活超过了20个月,在末期随访时也仍存活,因

此,对于一线治疗后肿瘤进展的患者,白蛋白结合型紫杉醇的治疗可能使患者长期获益。在另一项对比研究^[29]中,在纳入的70例患者中,其中37例接受SOX方案治疗,33例接受AS方案治疗。研究结果显示AS组的PFS略高于SOX组(9.27个月 vs 7.03个月),AS组的OS也高于SOX组(19.2个月 vs 12.5个月, $P=0.131$),但AS组的ORR显著高于SOX组(54.5% vs 29.7%)。从研究数据上看,以上两项研究得出了相似的结果,在疗效上AS方案略优于SOX方案,且AS方案应用的低毒性及其较好的安全性特征也是AS方案的一大优点。这证明了AS方案用于胃癌的非劣性且在某些方面的优势,可以作为晚期胃癌患者治疗的选择之一。

腹膜转移是胃癌最常见的转移类型^[30],也是胃癌最常见的死亡原因^[31]。而在既往胃癌腹膜转移患者的治疗中,尽管全身化疗取得了一定的进展,但预后仍然较差^[32]。有研究^[33]表明,紫杉醇及多西他赛对腹膜转移的患者具有高抗肿瘤作用,但因其较高的毒性,限制了在临床上的应用;也有研究^[34]表明,相比多西他赛,白蛋白结合型紫杉具有较好的安全性。ZHANG等^[35]开展的一项对AS方案与SOX方案一线治疗胃癌腹膜转移的疗效比较的研究,证实AS方案在胃癌腹膜转移患者的一线化疗中获得了良好的疗效,该研究结果显示,AS组和SOX组的OS分别为14.13个月和11.17个月。而在亚组分析中,接受AS方案的Lauren弥漫型患者的中位OS和中位PFS也均长于SOX方案,AS方案的应用显示出了高抗肿瘤作用。而白蛋白结合型紫杉醇也被认为是一种适合腹膜转移患者全身化疗药。在不良反应比较上两组患者无明显差异。基于这种在临床研究中显示出的优势,可以作为胃癌腹膜转移患者治疗的潜在选择。但目前需要更多的大样本量的研究进一步证实AS方案在胃癌腹膜转移患者治疗中的应用价值,以期该联合方案在胃癌腹膜转移患者的治疗中获得更多的临床应用。

2.2 AS用于胃癌术前新辅助化疗的临床研究

新辅助治疗的目的是降低肿瘤分期,提高根治性手术的机会,从而延长患者的生存期^[36]。对比单纯手术治疗,新辅助化疗联合手术治疗具有更高的临床可行性和安全性,可有效提高临床治疗效果,能够最大限度地延长患者的生存期,从而提高患者的生活质量^[37]。有研究^[23]表明,相较于SOX方案,AS方案提高胃癌的肿瘤消退分级(TRG 1a/1b)率和pCR率更具优势,且AS方案与卡瑞利珠单抗联合应用时疗效更显著。张喆等^[38]的研究探讨了AS方案在胃癌术前新辅助化疗的疗效,研究结果显示,接受AS方案

的观察组患者与接受 FLOT 方案的对照组患者的 PCR 率、R0 切除率、ORR、MPR 率、中位 PFS、中位 OS 等无明显差异,但 AS 组的白细胞减少、中性粒细胞减少等 3/4 级不良反应(adverse effect, AE)明显低于 FLOT 组,这表明 AS 方案具有与 FLOT 方案类似的疗效,但 AS 方案的安全性更好,这或许在改善患者的术后生活质量方面具有一定的意义。但目前国内外探讨 AS 方案新辅助化疗胃癌的研究极少,期待有更多高质量研究来为 AS 方案应用于胃癌新辅助治疗提供证据。

2.3 AS 用于胃癌术后辅助治疗的临床研究

中晚期胃癌患者在手术后可能因体内残留的癌细胞而再次进展^[39],而术后辅助化疗的目的是清除这些残留的癌细胞从而降低肿瘤复发率及延长患者生存期^[40]。日本 ACTS-GC 研究^[41]的开展证明了替吉奥在局部胃癌术后辅助治疗的显著疗效(S-1 组的 3 年 OS 率为 80.1%),替吉奥也被确立为东亚局部晚期胃癌患者根治术后辅助化疗的标准方案。而 JACCRO GC-07 研究^[42]则表明在局部晚期胃癌术后的辅助化疗中替吉奥联合多西他赛方案较替吉奥单药具有优势。白蛋白结合型紫杉醇作为紫杉醇的改良产品其替代多西他赛后的价值也被期待。

2023 年 ASCO 会议壁报展示了一项有关 AS 方案与奥沙利铂联合卡培他滨(CAPOX)治疗 D2 根治性胃切除术后 III 期胃腺癌患者(gastric adenocarcinoma, GAC)的疗效的研究表明相较于 CAPOX 方案,AS 方案在疗效方案显示出其非劣性且在疾病控制上具有良好的趋势^[43]。另一项在 2023 年 ASCO 会议壁报展示的旨在评估 AS 方案辅助化疗 III 期弥漫性胃腺癌患者(GAC)或胃食管交界处腺癌(gastroesophageal junction adenocarcinoma, GEJ)的有效性和安全性的研究^[44]中,在 2021 年 1 月至 2023 年 2 月共纳入 39 例患者,截至 2023 年 1 月,其中有 12 名患者出现复发,入组患者的 1 年生存率为 74.07%。根据研究设计,AS 辅助化疗,再辅以 S-1 单药治疗,对生存率具有明显的改善且耐受性可接受。综上所述,AS 方案在胃癌的辅助治疗中显示出了良性的结果,相比传统化疗方案也具有一定的优势。但目前相关研究较少,期待有更多的研究证明 AS 方案在胃癌辅助治疗中的价值。

3 AS 方案治疗胃癌的安全性分析

AS 方案在胃癌的治疗中安全性问题是临床应用该方案的一个重要参考点。有研究^[45]表明,AS 方案在胰腺癌的治疗中常见的 AE 为中性粒细胞减少症和外周神经病变。在 GAPSO 研究^[28]中,AS 组和 SOX 组的 1/2 级 AE 发生率分别为 93.75% 和 91.84%,AS

组 2 例、SOX 组 3 例发生严重的 AE,AS 组和 SOX 组的 AE 发生率基本相似,但 SOX 方案可能会增加患者血小板减少的发生率。一项 II 期研究^[25]表明,在接受 AS 方案的患者中,大多数患者仅发生轻度的 AE,仅 9 例(12.3%)的患者因 AE 的发生减少了替吉奥的剂量,而与历史实验中氟尿嘧啶加铂类相比,该二联方案在 3/4 级毒性方面显示出了明显的优势^[46]。

一项评估 AS 方案给药的安全性研究表明,AS 方案最常见的 3/4 级毒性为中性粒细胞减少(62.5%),且中性粒细胞减少的发生率较其他单药治疗时更高,由此表明 AS 方案可能增加了患者的骨髓抑制^[47]。在 NORDICA 研究中^[48]最常见的 3/4 级 AE 为中性粒细胞减少症(41.7%);而在 ABSOLUTE 研究中^[49],白蛋白结合型紫杉醇作为胃癌的二线治疗,3/4 级的中性粒细胞减少症发生率为 64%,这表明 NORDICA 研究中的 AS 方案的安全性优于 ABSOLUTE 研究中的白蛋白结合型紫杉醇单药方案。

外周感觉神经病变(peripheral neuropathy, PN)是白蛋白结合型紫杉醇给药最常见的 AE,联合给药后外周感觉神经病变发生率为 93.8%(所有等级)和 37.5%(3/4 级),而白蛋白结合型紫杉醇单独给药时 PN 发生率为 92.7%(所有等级)和 23.6%(3/4 级),这表明白蛋白结合型紫杉醇单药或联合用药对 PN 发生的影响没有显著差异^[47]。在 MPACT 研究^[50]中,显示白蛋白结合型紫杉醇治疗中未观察到 4 级 PN 且已发生的 PN 可以在较短的时间改善,当发生 PN 时也可以通过减少药物剂量来管理,而奥沙利铂所致的 PN 症状会残留较长时间。由此表明 AS 方案大多为轻度的 AE,总体上是较为可控的。AS 方案在治疗晚期胃癌上耐受性良好。

4 小结

白蛋白结合型紫杉醇与替吉奥的联合具有一定的协同作用,且随着 AS 方案治疗胃癌的研究的广泛开展,使该联合方案治疗胃癌的疗效及安全性具有了更多的证据。AS 方案对于晚期胃癌具有一定的优势,尤其是对胃癌腹膜转移的患者具有显著的疗效。在胃癌术后的辅助化疗中也显示出了初步肯定的治疗效果。总体上,AS 方案的应用可提高患者有效生存期,并且不良反应在一个安全可控的范围内,证明了该方案的应用是对患者有益的。虽然该方案治疗胃癌的有效性和安全性的探索取得了一定的进展,但因研究的匮乏或样本量过少而无法支持 AS 方案在胃癌中的常规应用,需要更多高质量的临床研究为 AS 方案治疗胃癌患者带来更有力的证据支撑和更加完善的治疗措施。

[参考文献]

- [1] World Health Organization. Global cancer burden growing, amidst mounting need for services (2024)[EB/OL]. (2024-02-01)[2024-02-28] <https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing-amidst-mounting-need-for-services/>.
- [2] 郑荣寿,张思维,孙可欣,等. 2016年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2023, 45(03): 212-220. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20220922-00647
- [3] 中国抗癌协会胃癌专业委员会, 中国医师协会外科医师分会上消化道外科医师委员会, 中国人群健康风险管理协作组-胃癌专业组. 中国人群胃癌风险管理公众指南(2023版)[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(36):2837-2849. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230608-00968.
- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J]. 中国实用外科杂志, 2022, 42(3): 241-273. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2022.03.01.
- [5] DONLON N E, MORAN B, KAMILI A, *et al.* CROSS versus FLOT regimens in esophageal and esophagogastric junction adenocarcinoma: a propensity-matched comparison[J]. *Ann Surg*, 2022, 276(5): 792-798. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005617.
- [6] CONTI C B, AGNESI S, SCARAVAGLIO M, *et al.* Early gastric cancer: update on prevention, diagnosis and treatment[J/OL]. *Int J Environ Res Public Health*, 2023, 20(3): 2149[2024-02-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36767516/>. DOI: 10.3390/ijerph20032149.
- [7] ILSON D H. Advances in the treatment of gastric cancer: 2022-2023 [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2023, 39(6): 517-521. DOI: 10.1097/mog.0000000000000977.
- [8] AJANI J A, D'AMICO T A, BENTREM D J, *et al.* Gastric cancer, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(2): 167-192. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0008.
- [9] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th edition)[J]. *Gastric cancer*, 2022, 26(1): 1-25. DOI: 10.1007/s10120-022-01331-8.
- [10] 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会胃癌临床诊疗指南(2021版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(16): 1169-1189. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220127-00197.
- [11] CHEN W W, WANG F, XU R H. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy as first line treatment of inoperable, advanced gastric adenocarcinoma: a meta-analysis[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e68974[2024-02-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23874831/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0068974.
- [12] AWOSIKA A O, FARRAR M C, JACOBS T F. Paclitaxel[EB/OL]. (2023-11-18)[2024-02-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30725602>.
- [13] SARKAR M, WANG Y, EKPENYONG O, *et al.* Pharmacokinetic behaviors of soft nanoparticulate formulations of chemotherapeutics [J/OL]. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 2023, 15(2): e1846[2024-02-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35979879/>. DOI: 10.1002/wnan.1846.
- [14] HASSAN M S, AWASTHI N, PONNA S, *et al.* Nab-paclitaxel in the treatment of gastrointestinal cancers-improvements in clinical efficacy and safety[J/OL]. *Biomedicines*, 2023, 11(7): 2000[2024-02-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37509639/>. DOI: 10.3390/biomedicines11072000.
- [15] MITCHELL M J, BILLINGSLEY M M, HALEY R M, *et al.* Engineering precision nanoparticles for drug delivery[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(2): 101-124. DOI: 10.1038/s41573-020-0090-8.
- [16] ROVIELLO G, CONTER F U, MINI E, *et al.* Nanoparticle albumin-bound paclitaxel: a big nano for the treatment of gastric cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2019, 84(4): 669-677. DOI: 10.1007/s00280-019-03887-2.
- [17] ZONG Y, YUAN J J, PENG Z, *et al.* Nab-paclitaxel plus S-1 versus nab-paclitaxel plus gemcitabine as first-line chemotherapy in patients with advanced pancreatic ductal adenocarcinoma: a randomized study[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021, 147(5): 1529-1536. DOI: 10.1007/s00432-020-03442-0.
- [18] ZHANG W, SUN Y K, JIANG Z C, *et al.* Nab-paclitaxel plus tegafur gimeracil oteracil potassium capsule (S-1) as first-line treatment for advanced biliary tract adenocarcinoma: a phase 2 clinical trial[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2023, 12(1): 37-44. DOI: 10.21037/hbsn-21-172.
- [19] WANG F H, ZHANG X T, LI Y F, *et al.* The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2021[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41(8):747-795. DOI: 10.1002/cac2.12193.
- [20] AHMAD S, LAMBUK L, AHMED N, *et al.* Efficacy and safety of nab-paclitaxel in metastatic gastric cancer: a meta-analysis[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2023, 18(24): 1733-1744. DOI: 10.2217/nmm-2022-0300.
- [21] 帕孜来提·亚森, 袁浩, 路红, 等. 胃癌靶向治疗药物临床实验研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2021, 26(4): 454-461. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2021.04.014.
- [22] ISHIKAWA M, IWASA S, NAGASHIMA K, *et al.* Retrospective comparison of nab-paclitaxel plus ramucirumab and paclitaxel plus ramucirumab as second-line treatment for advanced gastric cancer focusing on peritoneal metastasis[J]. *Invest New Drugs*, 2020, 38(2): 533-540. DOI: 10.1007/s10637-019-00822-3.
- [23] LIN J L, LIN J X, LIN J P, *et al.* Safety and efficacy of camrelizumab in combination with nab-paclitaxel plus S-1 for the treatment of gastric cancer with serosal invasion[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 783243[2024-02-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35116023/>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.783243.
- [24] SUENAGA M, YAMADA S, FUJII T, *et al.* S-1 plus nab-paclitaxel is a promising regimen for pancreatic cancer in a preclinical model [J]. *J Surg Oncol*, 2016, 113(4): 413-419. DOI: 10.1002/jso.24147.
- [25] HE M M, WANG F, JIN Y, *et al.* Phase II clinical trial of S-1 plus nanoparticle albumin-bound paclitaxel in untreated patients with metastatic gastric cancer[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(11): 3575-3582. DOI: 10.1111/cas.13813.
- [26] YAGI S, YAMADA K, TERAYAMA M, *et al.* Current status of doublet combinations of platinum and fluoropyrimidines using oxaliplatin for advanced gastric cancer[J]. *Glob Health Med*, 2021, 3(1): 31-36. DOI: 10.35772/ghm.2020.01075.
- [27] 中国抗癌协会胃癌专业委员会. CACA胃癌整合诊治指南(精简版)[J]. 中国肿瘤临床, 2022, 49(14): 703-710. DOI: 10.12354/j.issn.1000-8179.2022.20220712.

- [28] DAI Y H, YU X J, XU H T, *et al.* Nab-paclitaxel plus S-1 versus oxaliplatin plus S-1 as first-line treatment in advanced gastric cancer: results of a multicenter, randomized, phase III trial (GAPSO study)[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2022, 14: 17588359221118020. DOI: 10.1177/17588359221118020.
- [29] MA J, XIAO M, LI X Q, *et al.* Analysis of the efficacy and safety of paclitaxel (albumin-bound) combined with S-1 and oxaliplatin combined with S-1 in the first-line treatment of advanced gastric cancer: a cohort study[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2022, 13(2): 630-636. DOI: 10.21037/jgo-22-279.
- [30] OHNUMA H, SATO Y, HIRAKAWA M, *et al.* Docetaxel, cisplatin and S-1 (DCS) combination chemotherapy for gastric cancer patients with peritoneal metastasis: a retrospective study[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2018, 81(3): 539-548. DOI: 10.1007/s00280-018-3523-x.
- [31] HUANG X Z, PANG M J, LI J Y, *et al.* Single-cell sequencing of ascites fluid illustrates heterogeneity and therapy-induced evolution during gastric cancer peritoneal metastasis[J/OL]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 822[2024-02-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36788228/>. DOI: 10.1038/s41467-023-36310-9.
- [32] WANG Z, CHEN J Q, LIU J L, *et al.* Issues on peritoneal metastasis of gastric cancer: an update[J/OL]. *World J Surg Oncol*, 2019, 17(1): 215[2024-02-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31829265/>. DOI: 10.1186/s12957-019-1761-y.
- [33] KINOSHITA J, FUSHIDA S, TSUKADA T, *et al.* Comparative study of the antitumor activity of Nab-paclitaxel and intraperitoneal solvent-based paclitaxel regarding peritoneal metastasis in gastric cancer[J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(1): 89-96. DOI: 10.3892/or.2014.3210.
- [34] KUROKAWA Y, MATSUYAMA J, NISHIKAWA K, *et al.* Docetaxel plus S-1 versus cisplatin plus S-1 in unresectable gastric cancer without measurable lesions: a randomized phase II trial (HERBIS-3) [J]. *Gastric Cancer*, 2021, 24(2): 428-434. DOI: 10.1007/s10120-020-01112-1.
- [35] ZHANG L Y, ZHANG J Y, WANG Y, *et al.* Efficacy of AS versus SOX regimen as first-line chemotherapy for gastric cancer patients with peritoneal metastasis: a real-world study[J/OL]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22(1): 296[2024-02-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35701768/>. DOI: 10.1186/s12876-022-02369-9.
- [36] WANG G J, TAN Y H, JIANG Y J, *et al.* Prognostic model of D2 radical gastrectomy combined with neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer[J]. *Risk Manag Healthc Policy*, 2023, 16: 1259-1271. DOI: 10.2147/RMHP.S413052.
- [37] 丁国强, 白舒, 于四海, 等. 对比局部晚期食管鳞癌新辅助放疗化疗联合手术与单纯手术治疗的疗效[J]. *中国实用医药*, 2021, 16(16): 133-135. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2021.16.051.
- [38] 张喆, 陈萍. 白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥方案在胃癌术前新辅助化疗中的疗效分析[J]. *慢性病学杂志*, 2021;22(12):1789-1794. DOI: 10.16440/j.cnki.1674-8166.2021.12.02.
- [39] 郭龙祥, 李明焕. 从复发模式看胃癌围手术期放疗的研究进展[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2023, 26(8): 807-811. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20221107-00455.
- [40] 王子辰, 王扬扬, 王书昌, 等. III期老年胃癌患者根治术后单药与多药辅助化疗的疗效分析[J]. *中华消化外科杂志*, 2023,22(10): 1212-1218. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20230805-00012.
- [41] SASAKO M, SAKURAMOTO S, KATAI H, *et al.* Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(33): 4387-4393. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.5908.
- [42] KAKEJI Y, YOSHIDA K, KODERA Y, *et al.* Three-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 plus docetaxel versus S-1 alone in stage III gastric cancer: JACCRO GC-07[J]. *Gastric Cancer*, 2022, 25(1): 188-196. DOI: 10.1007/s10120-021-01224-2.
- [43] YU P F, DU Y, XU Z Y, *et al.* Adjuvant nab-paclitaxel plus S-1 versus oxaliplatin plus capecitabine after curative D2 gastrectomy in patients with stage III gastric adenocarcinoma: a phase 3 open-label, randomized controlled trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(4_suppl):386-386. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.386.
- [44] CUI Y H, WEI J, YU Y Y, *et al.* Phase I/II study of nab-paclitaxel combined with S-1 as adjuvant chemotherapy in diffuse type of stage III gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16_suppl): e16064[2024-02-28]. https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.16_suppl.e16064. DOI: 10.1200/jco.2023.41.16_suppl.e16064.
- [45] SHI Y, HAN Q L, YAN H, *et al.* S-1 maintenance therapy after first-line treatment with nab-paclitaxel plus S-1 for advanced pancreatic adenocarcinoma: a real-world study[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 865404[2024-02-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35646689/>. DOI: 10.3389/fonc.2022.865404.
- [46] AJANI J A, RODRIGUEZ W, BODOKY G, *et al.* Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(9): 1547-1553. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.4706.
- [47] NAKAYAMA N, ISHIDO K, CHIN K, *et al.* A phase I study of S-1 in combination with nab-paclitaxel in patients with unresectable or recurrent gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(2): 350-357. DOI: 10.1007/s10120-016-0614-4.
- [48] CUI Y H, YU Y Y, YU S, *et al.* Phase I study of adjuvant chemotherapy with nab-paclitaxel and S-1 for stage III Lauren's diffuse-type gastric cancer after D2 resection (NORDICA study)[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(2): 1114-1121. DOI: 10.1002/cam4.4966.
- [49] SHITARA K, TAKASHIMA A, FUJITANI K, *et al.* Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric cancer (ABSOLUTE): an open-label, randomised, non-inferiority, phase 3 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2(4): 277-287. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30219-9.
- [50] GOLDSTEIN D, VON HOFF D D, MOORE M, *et al.* Development of peripheral neuropathy and its association with survival during treatment with nab-paclitaxel plus gemcitabine for patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas: a subset analysis from a randomised phase III trial (MPACT)[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 52: 85-91. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.10.017.

[收稿日期] 2024-02-17

[修回日期] 2024-04-11

[本文编辑] 黄静怡