

改良 FOLFOX7 方案新辅助化疗对进展期胃癌患者的疗效分析

张军 张菁 孟化 吴国聪 蔡军 王康里 张忠涛 王宇

【摘要】 目的 观察改良 FOLFOX7 方案对进展期胃癌患者进行新辅助化疗的临床效果及毒性反应。**方法** 回顾性分析 2005 年 6 月至 2009 年 1 月首都医科大学附属北京友谊医院收治的 30 例进展期胃癌患者的临床资料。所有患者采用改良 FOLFOX7 方案(奥沙利铂 100 mg/m^2 + 5-氟尿嘧啶 2400 mg/m^2 + 甲酰四氢叶酸钙 400 mg/m^2)化疗 2~4 周期后手术治疗,并于术前和术后评估新辅助化疗的降期效果。采用 χ^2 检验分析两种评价方法。**结果** 30 例进展期胃癌患者经改良 FOLFOX7 方案治疗后,27% (8/30) 的患者术前分期降低,47% (14/30) 的患者术后分期降低。新辅助化疗临床有效率为 43% (13/30),1 例患者完全缓解,化疗毒副反应轻微。手术根治切除率为 93% (28/30)。术前和术后评价新辅助化疗降期效果具有一致性($\chi^2 = 2.584, P > 0.05$)。**结论** 进展期胃癌患者采用改良 FOLFOX7 方案进行新辅助化疗,临床有效率较高,肿瘤降期明显,耐受性良好。

【关键词】 胃肿瘤; 新辅助化疗; FOLFOX7 方案,改良

Efficacy of neoadjuvant chemotherapy of modified FOLFOX7 regimen for advanced gastric cancer
ZHANG Jun, ZHANG Jing, MENG Hua, WU Guo-cong, CAI Jun, WANG Kang-li, ZHANG Zhong-tao, WANG Yu.
Department of General Surgery, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China
Corresponding author: ZHANG Zhong-tao, Email: zhangzht@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and toxicity of neoadjuvant chemotherapy of modified FOLFOX7 regimen in the treatment of advanced gastric cancer. **Methods** The clinical data of 30 patients with advanced gastric cancer who had been admitted to Beijing Friendship Hospital from June 2005 to January 2009 were retrospectively analyzed. All patients received modified FOLFOX7 regimen [oxaliplatin (100 mg/m^2) + fluorouracil (2400 mg/m^2) + calcium folinate (400 mg/m^2)] for 2-4 courses before operation. The efficacy and toxicity of the modified FOLFOX7 were evaluated before and after the operation. All data were analyzed via chi-square test. **Results** The pre- and postoperative downstaging rates were 27% (8/30) and 47% (14/30), respectively. The total effective rate of modified FOLFOX7 regimen was 43% (13/30). Complete remission was observed in 1 patient. The toxicity was mild. Radical resection was accomplished in 28 patients (93%). There was no statistical difference between the 2 criteria in evaluating the efficacy of modified FOLFOX7 regimen ($\chi^2 = 2.584, P > 0.05$). **Conclusion** Modified FOLFOX7 regimen is effective and well-tolerable for patients with advanced gastric cancer.

【Key words】 Gastric neoplasms; Neoadjuvant chemotherapy; FOLFOX7 regimen, modified

目前,根治胃癌仍是以手术为主。进展期胃癌术后 5 年生存率一般在 30%~50%^[1]。近年来,随着人们对肿瘤生物学行为认识的提高,意识到单纯的外科手术无法达到生物学意义上的根治,因此胃癌的治疗进入以规范化手术为中心的综合治疗新模式^[2]。新辅助化疗作为治疗胃癌的一种方法已得到越来越多的关注^[3]。本研究回顾性分析 2005 年

6 月至 2009 年 1 月我科采用改良 FOLFOX7 方案进行治疗的 30 例进展期胃癌患者的临床资料,观察临床疗效、毒性反应、围手术期影响等指标,旨在探讨其临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本组进展期胃癌患者 30 例,男 17 例,女 13 例;年龄 37~73 岁,中位年龄 55 岁。所有患者经术后病理组织学明确诊断;术前 TNM 分期:Ⅲa 期 25 例、Ⅲb 期 3 例、ⅣM₀ 期 2 例。改良 FOLFOX7 方

案:奥沙利铂 100 mg/m^2 , 静脉滴注, $>2\text{ h}$, 1 d ; 甲酰四氢叶酸钙 400 mg/m^2 , 静脉滴注, 1 d ; 5-氟尿嘧啶 2400 mg/m^2 , 静脉泵入, 5 ml/h , 共 46 h 。每 2 周为 1 个周期, 共 2~4 个周期。新辅助化疗后 2~3 周行手术治疗。根治性手术均做到 R_0 切除, 淋巴结清扫范围 $\geq D_2$ 水平, 检出淋巴结总数 ≥ 15 枚。

1.2 新辅助化疗评价指标

根据 NCI 实体肿瘤疗效评价标准 (RECIST) 进行临床疗效评估, 分为完全缓解、部分缓解、疾病稳定、疾病进展。完全缓解 + 部分缓解为有效。根据日本胃癌规约第 13 版病理疗效分级^[4], 0 级: 无变化者; 1 级: 坏死区域 $\leq 2/3$ 者; 2 级: 坏死区域 $> 2/3$ 者; 3 级: 完全缓解。分别以术前 (化疗前临床分期和术前临床分期比较) 和术后 (化疗前临床分期和术后病理检查结果比较) 两种评价方法分析降期效果。统计手术根治性切除率及围手术期并发症发生率。化疗毒性反应根据 NCI 常见化疗毒性分级标准进行分级。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 11.5 统计软件进行分析, 对无序的分类数据采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 新辅助化疗疗效

本组中, 部分缓解 13 例, 病情稳定 15 例, 疾病进展 2 例, 总有效率为 43% (13/30)。病理分级: 3 级 1 例, 2 级 10 例, 1 级 19 例。

2.2 新辅助化疗降期效果评价

术前: 降期 8 例 (27%), 其中 IIIa 降至 II 期 5 例 (17%), IIIb 期降至 IIIa 期 2 例 (7%), IV M_0 期降至 IIIa 期 1 例 (3%)。

术后: 降期 14 例 (47%), 其中 IIIa 期降至 II 期 5 例 (17%), IIIa 期降至 I 期为 5 例 (17%), IIIb 期降至 IIIa 期 1 例 (3%), IIIb 期降至 II 期 1 例 (3%), IV 期降至 IIIa 期 1 例 (3%), IV M_0 期降至 IIIb 期 1 例 (3%)。

两种评价新辅助化疗降期效果的方法差异无统计学意义 ($\chi^2 = 2.584, P > 0.05$)。

2.3 化疗毒性反应情况

血液学毒性反应发生频率最高, 占 83% (25/30); 骨髓抑制以白细胞总数下降为主, 占 80% (24/30)。非血液学毒性反应主要为恶心、呕吐, 占 67% (20/30);

其次为神经-感觉异常, 占 20% (6/30); 肝肾功能损害较少见。仅 1 例患者未出现任何毒性反应。77% (23/30) 的患者毒性反应为 I 级或 II 级, 未观察到 IV 级毒性反应。没有患者因为毒副作用而退出化疗或者死亡。

2.4 手术情况

新辅助化疗后, 28 例患者行根治性手术, 2 例行姑息性手术, 根治性切除率为 93% (28/30)。行根治性手术的患者中远端胃大部切除术 15 例, 近端胃大部切除术 1 例, 全胃切除术 9 例, 3 例因肿瘤与周围脏器关系密切而联合行脾脏切除或脾脏 + 胰尾切除 + 部分肝脏切除活组织检查术。术后病理检查发现肿瘤浸润。

围手术期出现并发症 5 例, 其中食管空肠吻合口漏、腹腔感染、出血 1 例, 术后轻度胃瘫 1 例, 腹腔出血 1 例, 顽固性呃逆 1 例, 术后胰瘘 1 例, 经保守治疗后均痊愈, 无围手术期死亡患者。

3 讨论

新辅助化疗, 也称术前化疗, 是指在恶性肿瘤局部治疗、手术或放疗前给予的全身或局部化疗。FOLFOX 化疗方案, 作为联合用药的新方案已经确立了在结直肠癌中的化疗地位, 在胃癌的 II 期临床试验效果也较为明显, 目前已成为治疗晚期胃癌的常用方案之一^[5]。但欧美国家的 FOLFOX 方案对于中国人来说不易耐受, 有相当一部分患者无法完成化疗。本组患者采用改良的 FOLFOX7 化疗方案, 较原 FOLFOX7 方案降低了奥沙利铂的单周期剂量。

本研究通过消化道造影、腹部 CT 及内镜超声检查判断肿瘤的大小、胃壁蠕动以及局部转移的情况, 进行新辅助化疗临床效果的评估, 并结合术后病理检查结果, 总体评价新辅助化疗的降期效果。术前和术后两种降期评价结果稍有不同, 但差异无统计学意义。

本研究表明, 改良 FOLFOX 方案的临床有效率为 43%, 完全缓解 1 例。Ji 等^[6]对 15 例进展期 (IIIb 或 IV 期) 胃癌患者给予 FOLFOX7 方案 (奥沙利铂 130 mg/m^2 1 d , 5-氟尿嘧啶 400 mg/m^2 , 5-氟尿嘧啶 2.5 mg/m^2 持续静脉滴注, 亚叶酸钙 200 mg/m^2 1 d , 3 周为 1 个疗程) 的新辅助化疗, 有效率为 47%。目前认为围手术期 ECF 化疗方案是进展期胃癌有效的化疗方案之一, 有效率为 35%~71%^[7]。本研究结果与其有效率相近。除客观评价外, 从患者主观

症状上,新辅助化疗的疗效更显著,约 87% (26/30) 的患者化疗后临床症状明显缓解,增加了治疗的信心。因此,改良 FOLFOX7 方案对进展期胃癌从临床降期到症状改善均具有较为显著的效果。

胃癌新辅助化疗的Ⅲ期临床随机试验(MAGIC)结果提示,新辅助化疗可以明显降低肿瘤分期,增加 R₀ 切除率^[8]。Satoh 等^[9]报道使用 S1 方案联合顺铂方案治疗 45 例进展期胃癌患者,根治性切除率为 80%;其中临床分期Ⅳ期的 27 例患者中有 10 例达到了 R₀ 切除。本组 30 例患者均接受手术治疗,根治切除率达 93%。这可见应用改良 FOLFOX7 方案新辅助化疗能有效提高手术根治切除率。

新辅助化疗取得的疗效是肯定的,但其毒副作用也需要引起关注。奥沙利铂的主要毒副作用是产生感觉神经末梢改变,为剂量依赖性。本研究中,神经-感觉异常为 20% (6/30)。赵林等^[10]报道 FOLFOX4 方案,减少了奥沙利铂的剂量(85 mg/m²),感觉神经毒性发生率降低到 10.7%。Petrioli 等^[11]将 64 例患者随机分成 2 组,均接受 FOLFOX 化疗方案,A 组奥沙利铂静脉滴注持续 6 h,B 组则为 2 h,结果 A 组神经毒性的发生率明显低于 B 组。这提示延长滴注时间亦可以减轻奥沙利铂引起的急性神经毒性反应。本研究中,毒性反应多为Ⅰ级或Ⅱ级,没有患者因毒副作用而退出化疗,该方案的安全性及耐受性可靠。

新辅助化疗可进一步提高外科综合治疗效果。英国 MAGIC 临床试验结果表明,围手术期 ECF 化疗方案+手术组 5 年生存率为 36.3%,而单纯手术组 5 年生存率为 23.0%,两组比较差异有统计学意义^[12]。在 2007 年的美国临床肿瘤协会(ASCO)会议上,Boige 等^[13]报道了法国 FNLCC 试验的初步结果,平均随访 5.7 年,顺铂+5-氟尿嘧啶新辅助化疗组和单纯手术组的 5 年无瘤生存率分别为 34% 和 21%,5 年总生存率分别为 38% 和 24%,疗效比较差异无统计学意义。入组患者的长期生存率等远期生存状况尚待进一步的随访研究。

本研究目前观察时间较短,尚无法评估远期疗

效,但改良 FOLFOX7 方案新辅助化疗对进展期胃癌有明确的降期作用,提高了手术根治性切除率,且毒性反应较低,耐受性良好。

参考文献

- [1] Persiani R, D'Ugo D, Rausei S, et al. Prognostic indicators in locally advanced gastric cancer (LAGC) treated with preoperative chemotherapy and D2-gastrectomy. *J Surg Oncol*, 2005, 89(4): 227-238.
- [2] 季加孚,武爱文. 进展期胃癌的新辅助化疗. *中华胃肠外科杂志*, 2008, 11(2): 110-112.
- [3] 曹晖,卞育海. 可切除进展期胃癌先行化疗还是先行手术. *中华消化外科杂志*, 2009, 8(5): 334-337.
- [4] 日本胃癌学会. 胃癌处理规约. 13 版. 东京: 金原出版株式会社, 1999: 38.
- [5] Kim DY, Kim JH, Lee SH. Phase II study of oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin in previously platinum-treated patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol*, 2003, 14(3): 383-387.
- [6] Ji JF, Yu Z, Zhong XN, et al. Oxaliplatin-based regimen as neo-adjuvant chemotherapy for Chinese patients with advanced gastric cancer: Preliminary results of a phase II study. *J Clin Oncol*, 2004, 22(14S): 4184.
- [7] Wöhrer SS, Raderer M, Hejna M. Palliative chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ann Oncol*, 2004, 15(11): 1585-1595.
- [8] Allum W, Cunningham D, Weeden S, et al. Perioperative chemotherapy in operable gastric and lower oesophageal cancer: a randomised, controlled trial (the MAGIC trial, ISRCTN 93793971). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2005, 23(16S): 4001.
- [9] Satoh S, Hasegawa S, Ozaki N, et al. Retrospective analysis of 45 consecutive patients with advanced gastric cancer treated with neo-adjuvant chemotherapy using an S-1/CDDP combination. *Gastric Cancer*, 2006, 9(2): 129-135.
- [10] 赵林,李孝远,白春梅,等. 奥沙利铂联合氟尿嘧啶、四氢叶酸辅助治疗局部晚期胃癌. *中华医学杂志*, 2008, 88(18): 1264-1266.
- [11] Petrioli R, Pascucci A, Francini E, et al. Neurotoxicity of FOLFOX-4 as adjuvant treatment for patients with colon and gastric cancer: a randomized study of two different schedules of oxaliplatin. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2008, 61(1): 105-111.
- [12] Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*, 2006, 355(1): 11-20.
- [13] Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B, et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial. *J Clin Oncol*, 2007, 25(18S): 4510.

(收稿日期: 2009-04-28)

(本文编辑: 张玉琳)