

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2014.07.025

• 临床应用 •

新辅助化疗FOLFOX4方案治疗进展期胃癌的临床疗效

孙震, 杨肖军, 程伏林, 杨国樑, 熊斌, 李雁

Clinical Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy with FOLFOX4 Regimen in Advanced Gastric Carcinoma

SUN Zhen, YANG Xiaojun, CHENG Fulin, YANG Guoliang, XIONG Bin, LI Yan

Department of Oncology, Zhongnan Hospital Wuhan University, Hubei Clinical Cancer Study Center, Hubei Key Laboratory of Tumor Biological Behaviors, Wuhan 430071, China

Corresponding Author: LI Yan, E-mail: liyansd2@163.com

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy with FOLFOX4 (5-fluorouracil/leucovorin combined with oxaliplatin) regimen for advanced gastric cancer. **Methods** Fifty-eight patients with advanced gastric cancer were enrolled, 23 cases in the experimental group (FOLFOX4 regimen neoadjuvant chemotherapy) and 35 cases in control group. The clinical response rate, R0 resection rate, survival data and adverse events were compared between two groups. **Results** The two groups were well-matched in baseline clinical and pathological data. The clinical response rate was 43.5% in the experimental group. The number of lymph node metastases in the experimental group [3 (0-14)] was significantly less than that in control group [6 (0-27)] ($P=0.04$). There was no significant differences in R0 resection rate (82.6% vs. 82.0%) or lymph node dissection number [16 (0-49) vs. 13 (3-40)] between two groups ($P>0.05$). The median overall survival (OS) were 29.0 months (95%CI: 25.3-32.7 months) in the experimental group and 22.0 months (95%CI: 18.2-25.8 months) in control group ($P=0.013$). The 3-year OS rate in the experimental group (73.9%) was significantly higher than that in control group (40.0%). Cox regression multivariate analysis identified neoadjuvant chemotherapy and tumor distant metastasis as independent prognostic factors. Adverse events were mainly hematological and gastrointestinal and were well-tolerated in most cases ($P>0.05$). **Conclusion** The FOLFOX4 regimen as neoadjuvant chemotherapy could reduce lymph node metastasis and improve survival without increasing adverse events in patients with advanced gastric cancer.

Key words: Gastric cancer; Neoadjuvant chemotherapy; FOLFOX; Efficacy; Adverse events

摘要: 目的 评价FOLFOX4新辅助化疗方案(氟尿嘧啶、亚叶酸钙和奥沙利铂)治疗进展期胃癌疗效及安全性。**方法** 本研究为回顾性病例对照研究,按1:1.5比例收集符合标准的患者58例,研究组23例接受FOLFOX4方案新辅助化疗后行手术及辅助化疗,对照组35例直接手术后辅助化疗,比较两组的临床疗效及不良事件。**结果** 两组临床病理基线数据均衡可比。研究组FOLFOX4方案新辅助化疗的临床缓解率为43.5%。R0切除率(82.6% vs. 82.0%)及淋巴结清扫数[16 (0~49)枚 vs. 13 (3~40)枚]两组差异无统计学意义($P>0.05$),淋巴结转移数研究组[3 (0~14)枚]显著少于对照组[6 (0~27)枚] ($P=0.04$)。研究组和对照组患者中位生存期分别为29.0月(95% CI: 25.3~32.7) vs. 22.0月(95%CI: 18.2~25.8) ($P=0.013$),三年生存率研究组和对照组分别为73.9% vs. 40.0% ($P=0.013$)。多因素分析显示,新辅助化疗及肿瘤远处转移是影响预后的独立因素。化疗不良反应主要为血液学及消化道毒性,患者均可耐受,两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** FOLFOX4方案新辅助化疗可能降低进展期胃癌患者淋巴结转移率,延长生存期,不良事件无显著增加。

关键词: 胃癌; 新辅助化疗; FOLFOX; 临床疗效; 安全性

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A

收稿日期: 2013-06-19; 修回日期: 2013-10-22

基金项目: 教育部博士点专项研究基金资助项目(201201411110042)

作者单位: 430071武汉, 武汉大学中南医院肿瘤科, 湖北省肿瘤生物学行为湖北省重点实验室, 湖北省肿瘤医学临床中心

通信作者: 李雁, E-mail: liyansd2@163.com

作者简介: 孙震(1988-), 男, 硕士在读, 主要从事胃肠道肿瘤综合防治新技术研究

0 引言

胃癌易于早期播散,且临床症状多出现在病变晚期,故单纯根治性手术难以获得良好的生存获益^[1]。术前辅助化疗(即新辅助化疗)可降低肿瘤分期,消除潜在的微小转移灶^[2],是进展期胃癌患者综合治疗的重要措施。MAGIC试验^[3]显示,

围手术期化疗可增加胃癌的手术切除率及生存获益。新辅助化疗的作用虽然逐渐得以证实,但最佳化疗方案尚待明确。

氟尿嘧啶(5-Fu)、亚叶酸钙(CF)和奥沙利铂(L-OHP)联合应用方案(FOLFOX方案)在消化道肿瘤领域中得到了广泛应用^[4],在晚期胃癌姑息性化疗中临床缓解率可达45%^[5],但其在新辅助化疗中的作用尚不明确。本研究探讨FOLFOX4方案作为进展期胃癌新辅助化疗方案的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 病例纳入标准

(1)病理组织学确诊胃癌;(2)上腹部CT、腹部超声术前分期确定为Ⅲ、Ⅳ期;(3)ECOG评分:0~2;(4)年龄20~80岁(含20和80);(5)手术切除(根治或姑息切除);(6)肝、肾、骨髓功能正常(白细胞数 $>4000/\text{dl}$,血小板数 >10 万/ dl ,丙氨酸转氨酶(ALT) $<$ 两倍正常值,总胆红素 <1.5 mg/ dl ,血肌酐(Cr) <1.5 倍正常值);(7)患者知情同意;(8)既往无恶性肿瘤史、无胃部手术史、无放化疗史、无严重感染及心脏疾病。

1.2 入组病例

收集武汉大学中南医院2006年1月-2012年1月经收治的胃癌患者58例,其中经新辅助化疗-手术-辅助化疗的患者23例,按1:1.5比例收录对照组,选择经手术-辅助化疗的患者35例作为对照。

1.3 治疗方法

研究组患者给予FOLFOX4新辅助化疗方案,L-OHP 85 mg/ m^2 静脉滴注第1、2天,CF 200 mg/ m^2 静脉滴注第1、2天,5-Fu 400 mg/ m^2 静推,第1、2天,5-Fu 600 mg/ m^2 持续泵入22 h第1、2天,每两周为一个化疗周期,术前中位新辅助化疗周期数2个(范围1~4个)。化疗期间定时复查血常规及肝肾功能,新辅助化疗后14~21天内进行手术。对照组在确诊2周内行常规手术治疗。两组术后给予以FOLFOX方案为主的化疗,术后中位化疗周期数研究组4个(范围1~6个),对照组5个(范围2~6个)。

1.4 疗效判定及随访

腹部CT测量化疗前后肿瘤病灶大小变化,测定化疗前后血液肿瘤标志物水平的变化,以此评判新辅助化疗临床疗效。腹部CT的评判按照RECIST实体瘤评判标准^[6]执行。肿瘤标志物的评判按照Kuwatani等^[7]提出的评判进行,标准如下:(1)完全缓解(complete response, CR),肿瘤标志物水平恢复正常;(2)部分缓解(partial response,

PR),肿瘤标志物水平与基线状态比较至少下降50%;(3)病变稳定(stable disease, SD),CA125、CA199、CEA三个肿瘤标志物中有两个的水平下降小于50%;(4)病变进展(progression disease, PD),至少有一个肿瘤标志物的水平增长大于50%。若在新辅助化疗两周后肿瘤发生完全缓解或者部分缓解,则再进行1~2周期化疗;若出现肿瘤明显增大、进一步向外浸润、有远处转移、肿瘤标志物明显进一步增高等情况,则立即手术治疗。新辅助化疗病理疗效评价依据参考日本胃癌研究会的标准^[8]:(1)3级:HE组织切片中无可见肿瘤细胞残留;(2)2级可见肿瘤细胞小于整个肿瘤区域的1/3;(3)1b级可见肿瘤细胞占整个肿瘤区域的1/3~2/3;(4)1a级可见肿瘤细胞大于整个肿瘤区域的2/3;(5)0级肿瘤组织无改变。化疗药物不良反应分级按照WHO的NCI-CTC 2.0标准分为0~Ⅳ级。

所有患者均随访至2013年1月30日,总生存时间(overall survival, OS)为患者开始接受治疗至其死亡或末次随访的时间,无进展生存时间(progression-free survival, PFS)为患者开始接受治疗至其疾病复发或者死亡的时间。

1.5 统计学方法

使用SPSS 19.0软件统计分析。用卡方检验比较计数资料;用非参数Wilcoxon检验比较肿瘤标志物,手术淋巴结获取数,转移淋巴结数;用Kaplan-Meier生存分析比较总生存期(OS)及无进展生存期(PFS);应用Cox风险比例回归模型对影响生存预后的风险因子进行预测。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线数据

两组患者的临床病理资料均衡可比($P>0.05$),见表1。

2.2 新辅助化疗疗效及不良事件

研究组新辅助化疗后血液肿瘤标志物CEA、CA125和CA199的水平明显下降,化疗前后的肿瘤标志物水平差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。当CEA、CA125、CA199三者联合作为新辅助化疗疗效评定指标时,CR7例(30.4%),PR7例(30.4%),SD7例(30.4%),PD2例(8.7%),缓解率(CR+PR)60.9%(14/23)。腹部CT对疗效评判按照RECIST实体瘤评判标准执行,其中CR0例(0%),PR10例(43.5%),SD9例(39.1%),PD4例

表1 两组患者的临床病理资料[例(%)]

Table1 Clinicopathological data of two groups [n,(%)]

Characteristics	Experimental group [n=23,(%)]	Control group [n=35,(%)]	P*
Age (year)			
<65	16(69.6)	23(65.7)	
≥65	7(30.4)	12(34.3)	0.760
Median	58(34-79)	57(31-80)	
Gender			
Male	15(65.2)	22(62.9)	
Female	8(34.8)	13(37.1)	0.855
Anatomic location			
Proximal	4(17.4)	3(8.6)	
Body	7(30.4)	9(25.7)	0.490
Distal	12(52.2)	23(65.7)	
Tumor differentiation			
Well/Moderately	6(26.1)	8(22.8)	
Poorly	11(47.8)	20(57.1)	
Mucinous/Signet ring cell cancer	4(17.4)	6(17.2)	
Others	2(8.7)	1(2.9)	0.701
Pre-treatment cTNM stage (CT)			
III	17(73.9)	28(80.0)	
IV	6(26.1)	7(20.0)	0.587

Notes:*.Comparisons for categorical variables performed using chi-square test

表2 新辅助化疗前后肿瘤标志物水平的变化[中位数(范围)]

Table2 Tumor marker responses after the neoadjuvant chemotherapy[Median (range)]

Markers	Pre-neoadjuvant chemo- therapy (n=23)	Post-neoadjuvant che- motherapy (n=23)	P*
CEA #	0.84 (0.05-14.40)	0.70 (0.17-13.90)	0.030
CA125	0.77 (0.25-14.26)	0.45 (0.19- 6.28)	0.003
CA199	0.24 (0.05-59.46)	0.20 (0.00-25.31)	0.005

Notes:#.The tumor markers were expressed as folds over upper normal limit; *.P values for tumor markers were calculated by Wilcoxon test; CEA:carcinome embryotic antigen; CA125:cancer antigen 125; CA199:carbohydrate antigen 199

(17.4%), 缓解率 (CR+PR) 43.5% (10/23)。

两组患者化疗相关不良事件主要有中性粒细胞减少、胃肠道反应、神经毒性及口炎等。所有患者在给予升白、止吐、护肝等相应对症支持治疗后均可缓解,未影响临床治疗,两组化疗不良事件发生率差异无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

2.3 手术治疗情况

两组均接受手术, R0切除率研究组为82.6% (19/23), 对照组为80.0%(28/35) ($P > 0.05$), 均无手术相关死亡。研究组术后严重不良事件4例, 包括术后出血1例, 吻合口瘘1例, 肺部感染2例; 对照组术后严重不良事件6例, 包括肺部感染3例, 术后消化道梗阻2例, 术后出血1例; 两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 术后病理资料

标本病理学检查显示, 3级疗效 (即病理完全

表3 化疗相关不良反应[例(%)]

Table3 Adverse effects associated with preoperative and postoperative chemotherapy[n,(%)]

Adverse events	Neoadjuvant group (n=23)	Adjuvant group (n=35)	P*
Neutropenia grade			
1-2	6(26.1)	7(20.0)	
3-4	3(13.0)	3(8.8)	NS
Nausea and vomiting grade			
1-2	4(17.4)	8(22.9)	
3-4	1(4.3)	2(5.7)	NS
Liver toxicity grade			
1-2	1(4.3)	2(5.7)	
3-4	0(0)	0(0)	NS
Stomatitis grade			
1-2	2(8.7)	1(2.9)	
3-4	0(0)	0(0)	NS
Diarrhea grade			
1-2	2(8.7)	2(5.7)	
3-4	0(0)	2(5.7)	NS
Neurologic grade			
1-2	4(17.4)	2(5.7)	
3-4	0(0)	0(0)	NS
Skin grade			
1-2	1(4.3)	1(2.9)	
3-4	0(0)	0(0)	NS

Notes:*.Comparison of categorical variables performed by chi-square test. NS: no significance

缓解)患者0例, 2级疗效8例(34.8%), 1b级疗效10例(43.5%), 1a级疗效3例(13.0%), 0级疗效2例(8.7%); 淋巴结转移中位数研究组为3个(范围0~14个), 对照组为6个(范围0~27个) ($P=0.04$), 相应N分期, 研究组也显著低于对照组 ($P=0.034$)。

2.5 生存分析

研究组患者的中位随访时间为26月(10~61月), 对照组为31月(15~72月) ($P > 0.05$)。Kaplan-Meier生存分析显示, 研究组与对照组中位生存时间分别为29.0月(95%CI: 25.3~32.7)和22.0月(95%CI:18.2~25.8) ($P=0.013$), 中位无进展生存时间分别为26.0月(标准误未达到)和18.0月(95%CI: 14.4~21.6) ($P=0.019$), 见图1A、1B。三年总生存率, 研究组为73.9% (95%CI: 54.6~93.2), 对照组40.0% (95%CI: 30.1~49.9); 三年无进展生存率, 研究组为60.9% (95%CI: 47.7~74.1), 对照组为34.3% (95%CI: 26.2~42.4)。

多因素分析显示, 对总生存期有意义的预后因素为新辅助化疗[hazard ratio(HR)=0.202(95%CI: 0.072~0.570), $P=0.003$]及肿瘤远处转移[HR=5.388 (95%CI:1.856~15.643), $P=0.002$]。进一步分析发现新辅助化疗在未发生远处转移的(M0)胃癌患者中有价值($P=0.009$)(图1C); 而对远处转移(M1)的患者, 新辅助化疗组与对照组相比无统计学意义

($P=0.091$), 但M1胃癌患者只有9例, 统计学效能有限, 见图1D。

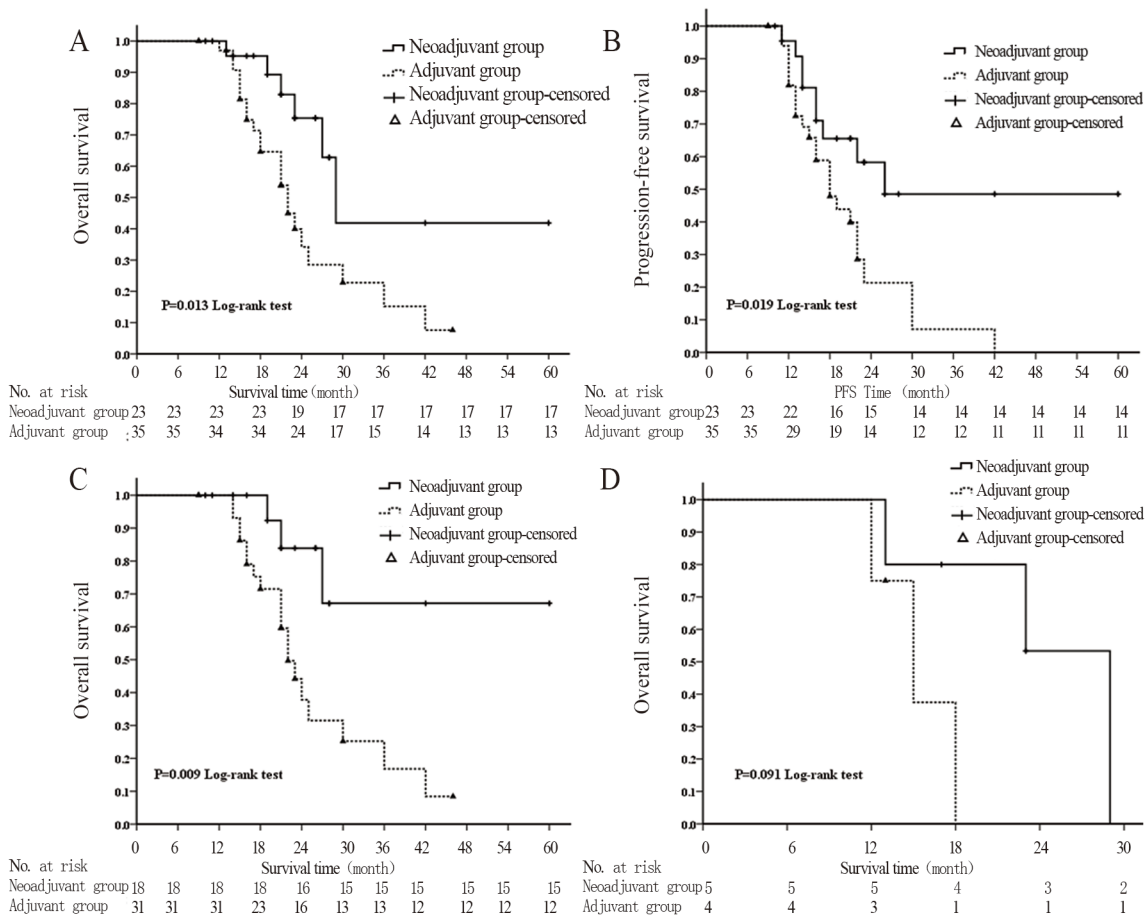
3 讨论

进展期胃癌的总预后仍然较差, 即便是区域淋巴结扩大清扫、多脏器联合切除等方式也已证明不能带来更多的生存获益, 故新辅助治疗如新辅助放/化疗等备受关注, 尤其是MAGIC试验^[3]。该大样本、多中心、Ⅲ期随机临床研究证实新辅助化疗能降低肿瘤分期, 提高手术R0切除率(79% vs. 69%), 提高5年生存率(36% vs. 23%), 不良反应可耐受, 并不增加手术死亡及并发症, 为“新辅助化疗+手术+术后化疗”这种模式的应用提供了高级别循证医学证据。但目前仍然缺乏针对新辅助化疗具体方案的高级别证据, 因此2011版NCCN胃癌治疗指南中建议使用以铂类为基础的多药联合新辅助化疗方案。

FOLFOX方案已成为进展期胃癌的治疗方法之一。Ji等^[9]对15例进展期(ⅢB or IV)胃癌患者使

用FOLFOX方案, 发现7例部分缓解及6例病情稳定, 且该方案耐受性好。Zhang等^[10]报导了改良FOLFOX7新辅助化疗方案治疗进展期胃癌, 结果显示该方案临床缓解率达50%。Al Batran等^[11]、Luo等^[12]使用FOLFOX6方案治疗进展期胃癌, 其临床缓解率为43.2%、41.2%。De Vita等^[5]运用FOLFOX4方案, 其临床缓解率为38%。本研究观察了FOLFOX4方案的临床疗效, 其临床缓解率(腹部CT评价)达到了43.5%(CR 0%, PR 43.5%), 与国内外的临床研究结果相似, 再次肯定了FOLFOX4方案的临床疗效。

临床缓解率是评判化疗疗效的重要指标, 但是各种化疗方案所导致的化疗不良反应也应引起重视。术前ECF方案(表阿霉素、顺铂和5-Fu)化疗临床缓解率可以达到49%~56%^[3,13], 但23.8%的患者出现Ⅲ~Ⅳ度的粒细胞减少, 2%~6%的出现Ⅲ~Ⅳ度的非血液性不良反应^[3]。与ECF方案相比, FOLFOX方案似乎更安全, 更易耐受。De Vita及Al-Batran的研究使用FOLFOX方案^[5,11], 其间未出



OS (overall survival) and PFS (progression-free survival) between the two groups (A, B); OS between the two groups without metastasis (C); OS between the two groups with metastasis (D)

图1 两组患者Kaplan-Meier生存分析

Figure1 Kaplan-Meier analysis of the neoadjuvant group and control group

现Ⅲ~Ⅳ度的神经毒性反应及粒细胞减少,出现的Ⅰ~Ⅱ度的粒细胞减少及消化道反应在给予对症支持治疗后缓解。在本研究中,使用FOLFOX4方案新辅助化疗后,不良事件主要为骨髓抑制和消化系统反应,且大部分为Ⅰ~Ⅱ度,在给予对症支持处理后,所有患者均顺利完成全部化疗疗程,中途无退出病例,FOLFOX4方案的安全性,耐受性得以肯定。

患者的3年总生存率,研究组为73.9% (95% CI: 54.6~93.2)显著高于对照组40.0% (95% CI: 30.1~49.9)。已有MAGIC、FNLCC研究^[3,14]显示,新辅助化疗组五年总生存率分别为36%、38%,显著高于单纯手术+辅助化疗组,而Wang、Nio的研究^[15-16]中新辅助化疗组五年总生存率分别为40%和72%,与单纯手术组相比无显著优势。前两项研究为欧洲的多中心临床研究,优点是样本量大,随机对照规范,有利于获得高级别循证医学证据,但不足是手术根治范围较小,限制了其循证医学的适用环境;后两项研究为亚洲的多中心临床研究,优点是手术根治范围较大,但不足是样本量较小,统计学把握度较小,随机对照的规范性有待提高,限制了其循证医学证据的水平。

总之,本研究显示,FOLFOX4新辅助化疗方案有利于降低进展期胃癌患者淋巴结转移率,延长患者总生存期,且耐受性和依从性良好,但仍需要高级别循证医学的临床研究,以明确其对进展期胃癌患者的临床获益。

参考文献:

[1] Cunningham D, Chua YJ. East meets west in the treatment of gastric cancer[J]. *N Eng J Med*,2007,357(18):1863-5.
 [2] Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, *et al.* Chemotherapy for advanced gastric cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*,2010,(3): CD004064.
 [3] Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, *et al.* Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer[J]. *N Eng J Med*,2006,355(1):11-20.
 [4] Bleiberg H, de Gramont A. Oxaliplatin plus 5-fluorouracil: clinical experience in patients with advanced colorectal cancer[J]. *Semin Oncol*,1998,25 (2 Suppl 5):32-9.
 [5] De Vita F, Orditura M, Matano E, *et al.* A phase II study of biweekly oxaliplatin plus infusional 5-fluorouracil and folinic acid

(FOLFOX-4) as first-line treatment of advanced gastric cancer patients[J]. *Br J Cancer*,2005,92(9):1644-9.
 [6] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version1.1)[J]. *Eur J Cancer*,2009,45(2):228-47.
 [7] Kuwatani M, Kawakami H, Eto K, *et al.* Modalities for evaluating chemotherapeutic efficacy and survival time in patients with advanced pancreatic cancer: comparison between FDG-PET, CT, and serum tumor markers[J]. *Intern Med*,2009,48(11):867-75.
 [8] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma--2nd English edition--response assessment of chemotherapy and radiotherapy for gastric carcinoma: clinical criteria[J]. *Gastric Cancer*,2011,4(1):1-8.
 [9] Ji JF, Yu Z, Zhong XN, *et al.* Oxaliplatin-based regimen as neoadjuvant chemotherapy for Chinese patients with advanced gastric cancer: preliminary results of a phase II study[J]. *J Clin Oncol*,2004,22 (14S):4184.
 [10] Zhang J, Chen RX, Zhang J, *et al.* Efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy with modified FOLFOX7 regimen on the treatment of advanced gastric cancer[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012,125(12):2144-50.
 [11] Al-Batran SE, Atmaca A, Hegewisch-Becker S, *et al.* Phase II trial of biweekly infusional fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin in patients with advanced gastric cancer[J]. *J Clin Oncol*,2004,22 (4):658-63.
 [12] Luo HY, Xu RH, Zhang L, *et al.* A pilot study of oxaliplatin, fluorouracil and folinic acid (FOLFOX-6) as first-line chemotherapy in advanced or recurrent gastric cancer[J]. *Chemotherapy*,2008,54(3):228-35.
 [13] Ross P, Nicolson M, Cunningham D, *et al.* Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-Fu) with epirubicin, cisplatin, and PVI 5-Fu in advanced esophagogastric cancer[J]. *J Clin Oncol*,2002,20(8):1996-2004.
 [14] Ychou M, Boige V, Pignon JP, *et al.* Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial[J]. *J Clin Oncol*,2011,29(13):1715-21.
 [15] Wang XL, Wu GX, Zhang MD, *et al.* A favorable impact of preoperative FPLC chemotherapy on patients with gastric cardia cancer[J]. *Oncol Rep*,2000,7(2):241-4.
 [16] Nio Y,Koike M,Omori H,*et al.*A randomized consent design trial of neoadjuvant chemotherapy with tegafur plus uracil (UFT) for gastric cancer--a single institute study[J]. *Anticancer Res*,2004,24 (3b):1879-87.

[编辑: 安 凤; 校对: 尤婷婷]