

# 改良FOLFOX方案一线治疗老年晚期胃癌的临床研究

赵建国<sup>1\*</sup>, 王建芳<sup>1</sup>, 吴东平<sup>1</sup>, 项晓军<sup>2</sup>, 张凌<sup>2</sup>, 熊建萍<sup>2#</sup> (1. 绍兴市人民医院/浙江大学绍兴医院肿瘤内科, 浙江绍兴 312000; 2. 南昌大学第一附属医院肿瘤科, 南昌 330006)

中图分类号 R979.1; R735.2; R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)02-0245-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.02.35

**摘要** 目的: 评价改良FOLFOX方案一线治疗老年晚期胃癌的疗效和毒副作用。方法: 改良FOLFOX方案一线治疗63例老年(>65岁)晚期胃癌患者。具体用法为奥沙利铂85 mg/m<sup>2</sup>, 第1天, 静脉滴注2 h; 亚叶酸钙400 mg/m<sup>2</sup>, 第1天, 静脉滴注2 h; 5-氟尿嘧啶2.6 g/m<sup>2</sup>, 在亚叶酸钙滴注结束后立即持续泵入46 h。每2周重复, 按实体瘤的疗效评价标准(RECIST)评价疗效。结果: 63例患者共接受436个周期的化疗, 均可评价疗效。完全缓解2例, 部分缓解26例, 疾病稳定21例, 疾病进展14例, 有效率为44.4%。中位疾病进展时间为6.3个月, 95%置信区间(CI)4.74~7.86; 中位生存时间为9.7个月, 95%CI 8.14~11.26。毒性反应较轻, 以I、II级为主, 仅白细胞和中性粒细胞下降(11.1%和9.5%)、恶心(4.8%)、呕吐(6.3%)及腹泻(1.6%)等III级毒性反应发生, 均未发生IV级毒性反应。结论: 改良FOLFOX方案一线治疗老年晚期胃癌疗效确切, 不良反应轻。

**关键词** 改良FOLFOX方案; 老年晚期胃癌; 奥沙利铂; 亚叶酸钙; 5-氟尿嘧啶

## Clinical Trial of Modified FOLFOX Regimen as First-line Chemotherapy for Elderly Patients with Advanced Gastric Cancer

ZHAO Jian-guo<sup>1</sup>, WANG Jian-fang<sup>1</sup>, WU Dong-ping<sup>1</sup>, XIANG Xiao-jun<sup>2</sup>, ZHANG Ling<sup>2</sup>, XIONG Jian-ping<sup>2</sup> (1. Dept. of Oncology, Shaoxing People's Hospital/Shaoxing Hospital of Zhejiang University, Zhejiang Shaoxing 312000, China; 2. Dept. of Oncology, The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To evaluate clinical efficacy and toxic side effect of modified FOLFOX regimen as first-line chemotherapy for elderly patients with advanced gastric cancer (AGC). METHODS: 63 patients aged more than 65 year-old with AGC received modified FOLFOX regimen, i.e. oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> i.p. for 2 h on the 1st day; calcium folinate 400 mg/m<sup>2</sup> i.p. for 2 h on the 1st day, followed by a 46 h infusion of 5-fluorouracil 2.6 g/m<sup>2</sup>; repeated every 2 weeks. Therapeutic efficacy was evaluated by RECIST. RESULTS: 63 patients received 436 cycles of chemotherapy in total. All patients were available to evaluate therapeutic efficacy. The total response rate was 44.4%, with 2 cases of complete responses, 26 cases of partial responses, 21 cases of stable diseases and 14 cases of progressions. Median time to progression was 6.3 months (95% CI: 4.74-7.86) and median survival time was 9.7 months (95% CI: 8.14-11.26). Toxic reaction was fairly mild, mainly were grade I and II. Only aleukocytosis and neutropenia (11.1% and 9.5%), nausea (4.8%), vomiting (6.3%) and diarrhea (1.6%) resulted in grade III toxicities; grade IV toxicities had never been recoded. CONCLUSIONS: The modified FOLFOX regimen as first-line chemotherapy is effective actually for elderly patients with AGC with less ADR.

**KEYWORDS** Modified FOLFOX regimen; Elderly advanced gastric cancer; Oxaliplatin; Leucovorin; 5-Fluorouracil

超过70%的胃癌新发病例发生在发展中国家, 仅我国就占42%<sup>[1]</sup>; 在我国的大中城市, 胃癌是男性的第2位肿瘤死因, 在女性为第3位<sup>[2]</sup>。化疗能改善晚期胃癌患者的生存期和生存质量, 但尚无全球范围的标准化疗方案<sup>[3]</sup>。鉴于奥沙利铂、亚叶酸钙和5-氟尿嘧啶(5-FU)组成的FOLFOX方案在晚期大肠癌取得了良好的疗效, 毒副作用轻, 因此有学者将其用于晚期胃癌的治疗。但是, 有关FOLFOX方案在老年(>65岁)晚期胃癌化疗方案的研究鲜有报道。为此, 笔者进行了改良FOLFOX(mFOLFOX)方案一线治疗老年晚期胃癌的研究。

### 1 资料与方法

\* 副主任医师。研究方向: 肿瘤内科综合治疗。电话: 0575-88229072。E-mail: 654194016@qq.com

# 通信作者: 教授, 主任医师, 博士生导师。研究方向: 恶性肿瘤化疗。电话: 0791-8693509。E-mail: jpxiong@medmail.com.cn

### 1.1 资料来源

2007—2013年, 在绍兴市人民医院肿瘤内科和南昌大学第一附属医院肿瘤科就治的老年(>65岁)晚期胃癌患者共63例, 其中男性43例, 女性20例; 年龄66~81岁, 中位年龄70岁。所有病例均经病理学检查证实, 均为远处转移、手术后复发和不能手术, 至少有一个可测量的病灶。病理类型: 低分化腺癌31例, 中分化腺癌12例, 高分化腺癌5例, 印戒细胞癌8例, 其他7例。原发部位: 贲门11例, 胃窦29例, 胃体23例。转移部位: 肝转移21例, 肺转移7例, 腹腔淋巴结转移27例, 锁骨上淋巴结转移14例, 腹膜转移12例, 盆腔转移8例, 骨转移2例; 其中单一部位转移39例, 2个以上部位转移24例。卡氏评分 $\geq 60$ 分, 生存期估计超过3个月, 化疗前血常规、心电图基本正常, 肝肾功能 $\leq$ 正常值1.5倍范围, 无外周神经疾病。

### 1.2 治疗方法

mFOLFOX 具体用法:奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup>,加入 5% 葡萄糖溶液 500 ml 中,第 1 天,静脉滴注 2 h;亚叶酸钙 400 mg/m<sup>2</sup>,加入 5% 葡萄糖溶液 250 ml 中,第 1 天,静脉滴注 2 h;5-FU 2.6 g/m<sup>2</sup>,加入 0.9% 氯化钠溶液 50~80 ml 中,亚叶酸钙滴注结束后,立即以 5 ml/h 速率持续泵入 46 h。5-HT<sub>3</sub>受体拮抗药预防呕吐反应。每 2 周重复。如果化疗后患者中性粒细胞计数 < 1.5 × 10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup> 或血小板计数 < 75 × 10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup> 时,则延迟化疗(不超过 1 周);如果出现 III 级以上粒细胞减少伴发热、III 级以上神经毒性和 IV 级黏膜反应,化疗药物剂量减少 25%;如果出现两次 IV 级粒细胞减少则中止治疗。出现 III 级以上骨髓抑制的患者,则应用粒细胞集落刺激因子。

### 1.3 观察指标

按实体瘤的疗效评价标准(RECIST)评价疗效<sup>[4]</sup>。不良反应按美国国立癌症研究所的常规毒性判定标准(NCI-CTC)第 3 版抗癌药物毒性评价标准,分 0~IV 级。疾病进展时间(TTP)为自化疗开始至疾病进展的时间。生存时间(OS)为自化疗开始至死亡或末次随访的时间。

### 1.4 统计学方法

应用 SPSS 13.0 软件进行统计, Kaplan-Meier 法计算中位生存时间、中位进展时间,绘制相应曲线。

## 2 结果

### 2.1 随访

随访采用信件与电话进行,取 2014 年 3 月 30 日为随访终止点。2 例患者因住址变迁或通讯电话变更而失访,中位随访时间为 15.8 个月。

### 2.2 疗效

63 例患者共接受 436 个周期的化疗,均可评价疗效。其中,完全缓解 2 例,部分缓解 26 例,疾病稳定 21 例,疾病进展 14 例。根据完全缓解与部分缓解之和计算有效,有效率为 44.4%。中位疾病进展时间(mTTP)为 6.3 个月,95% 置信区间(CI)4.74~7.86,见图 1;中位生存时间(MST)为 9.7 个月,95% CI 8.14~11.26,见图 2。

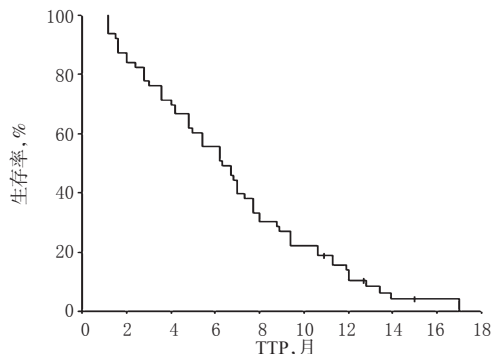


图 1 63 例患者的 Kaplan-Meier 疾病进展时间曲线

Fig 1 Time curves to Kaplan-Meier disease progression for 63 patients

### 2.3 不良反应

血液学毒性:多数为 I~II 级,仅白细胞减少和中性粒细胞减少发生了 III~IV 级毒性反应,分别占 11.1% 和 9.5%。非血液学毒性:仅恶心和呕吐发生了 III~IV 级毒性反应,分别占 4.8% 和 6.3%; I~II 级恶心、呕吐、腹泻、口腔黏膜炎和外周神经毒性的发生率分别为 49.2%、36.5%、28.6%、15.9% 和 39.7%,见表 1。

13 例患者因化疗毒性而延迟治疗,其中延迟时间小于 2 d 有 9 例,大于 2 d 有 4 例。1 例患者因 III 级粒细胞减少性发热而减少化疗药物剂量。

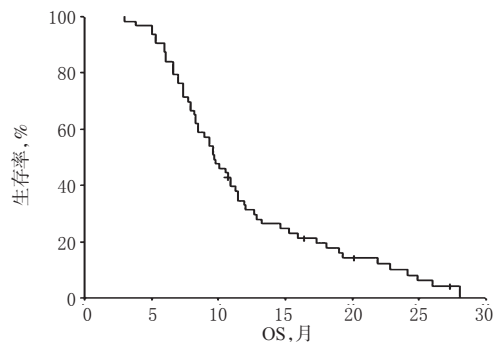


图 2 63 例患者的 Kaplan-Meier 生存曲线

Fig 2 Kaplan-Meier survival curves for 63 patients

表 1 mFOLFOX 方案治疗 63 例老年晚期胃癌的毒性反应  
Tab 1 Adverse events occurred in the 63 elderly patients with AGC after treatment of modified FOLFOX regimen

不良反应	0 级	I 级	II 级	III 级	IV 级	III/IV, % 发生率, %
白细胞减少	35	13	8	7	0	11.1 44.4
中性粒细胞减少	39	11	7	6	0	9.5 38.1
贫血	33	22	8	0	0	0 47.6
血小板减少	48	12	3	0	0	0 23.8
恶心	29	22	9	3	NA	4.8 54.0
呕吐	36	17	6	4	0	6.3 42.9
腹泻	44	13	5	1	0	0 30.2
口腔黏膜炎	53	7	3	0	0	0 15.9
ALT/AST 升高	52	10	1	0	0	0 17.5
肌酐升高	61	2	0	0	0	0 3.2
外周神经毒性	38	17	8	0	0	0 39.7
脱发	48	7	2	NA	NA	NA 14.3

注:NA 代表不适用

Note: NA means not applicable

## 3 讨论

ECF(表柔比星+顺铂+5-FU)方案和 PF(顺铂+5-FU)方案是常用的一线参照方案。如 ECF、DCF(多西他赛+顺铂+5-FU)等三药联合方案,治疗晚期胃癌有效率为 37%~46%, MST 为 8.7~9.2 个月,但是其 III~IV 级中性粒细胞下降的发生率高达 87%<sup>[6-7]</sup>。因为严重的血液学和非血液学毒性,这些三药联合方案不适合于老年晚期胃癌患者。PF 方案治疗老年晚期胃癌被证实安全、低毒<sup>[8]</sup>。但是,与 FAMTX(5-FU+阿霉素+甲氨蝶呤)方案比较,PF 方案并不具有生存优势<sup>[9]</sup>。

FOLFOX 方案已被广泛应用于晚期结直肠癌的一线治疗<sup>[10-11]</sup>;FOLFOX 方案一线治疗晚期胃癌,同样显示了良好的疗效,在多个 II 期临床研究中有有效率为 38%~56%, mTTP 为 5.2~7.1 个月, MST 为 8.6~11.4 个月<sup>[12-15]</sup>。在 Al-Batran SE 等<sup>[16]</sup>的一项 III 期临床研究中,采用 FLO(5-FU+亚叶酸钙+奥沙利铂)或 FLP(5-FU+亚叶酸钙+顺铂)方案一线治疗晚期胃癌患者。结果显示, FLO 在中位无进展时间(mPFS)、MST 方面稍显优势,但两者差异无统计学意义,分别为 5.8 vs. 3.9 个月 ( $P=0.077$ ), 10.7 vs. 9.8 个月;分层分析发现, >65 岁患者采用 FLO 方案治疗,有效率更高(41.3% vs. 16.7%,  $P=0.012$ ), mTTP(5.4 vs. 2.3 个月,  $P<0.001$ )、mPFS(6.0 vs. 3.1 个月,  $P=0.029$ )、MST(13.9 vs. 7.2 个月)更长。

本研究采用的mFOLFOX方案是省略了FOLFOX-4方案中的5-FU推注,增加了5-FU持续静脉滴注的剂量,并且将2 d的亚叶酸钙总量在第1天使用。在国内外学者报道的采用FOLFOX-4或mFOLFOX-4方案治疗老年晚期胃癌患者的临床研究<sup>[17-18]</sup>中,有效率分别为52.5%、32.0%,mTTP分别为6.5、6.4个月,MST分别为10个月和未达到。本研究中患者的有效率、mTTP、MST分别为44.4%、6.3个月、9.7个月,与上述含奥沙利铂方案的文献报道相似。

本研究温和的毒副反应,可能与省略了5-FU推注有关。在N9741研究<sup>[19]</sup>中,5-FU静脉滴注组的发热性粒细胞缺失和治疗相关死亡的发生率明显低于5-FU推注组。在Wagner的荟萃分析<sup>[20]</sup>中,发现包含5-FU推注的联合方案所致的毒性死亡率明显高于5-FU持续静脉滴注联合方案。本研究的Ⅲ~Ⅳ级毒性发生率,可能与奥沙利铂的剂量降低有关。

总之,mFOLFOX方案一线治疗老年晚期胃癌疗效确切,不良反应轻。

### 参考文献

[1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69.

[2] 孙秀娣, 牧人, 周有尚, 等. 中国胃癌死亡率20年变化情况分析及其发展趋势预测[J]. *中华肿瘤杂志*, 2004, 26(1): 4.

[3] 赵建国, 王建芳, 吴东平, 等. 紫杉醇脂质体联合卡培他滨一线治疗晚期胃癌的临床观察[J]. *中国药房*, 2010, 21(14): 1 313.

[4] Zhao JG, Qiu F, Xiong JP, et al. A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy in elderly patients with advanced gastric cancer[J]. *Anticancer Drugs*, 2009, 20(4): 281.

[5] Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer[J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15(1): 261.

[6] Waters JS, Norman A, Cunningham D, et al. Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer: results of a randomized trial[J]. *Br J Cancer*, 1999, 80(1/2): 269.

[7] Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(31): 4 991.

[8] Graziano F, Santini D, Testa E, et al. A phase II study of weekly cisplatin, 6S-stereoisomer leucovorin and fluorouracil as first-line chemotherapy for elderly patients with advanced gastric cancer[J]. *Br J Cancer*, 2003, 89(8): 1 428.

[9] Vanhoefer U, Rougier P, Wilke H, et al. Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of

Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(14): 2 648.

[10] de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(16): 2 938.

[11] Xiong JP, Zhang L, Zhong LX, et al. A phase II trial of modified FOLFOX as first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer[J]. *Anticancer Drugs*, 2007, 18(9): 1 103.

[12] 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.

[13] 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): 1 644.

[14] Lordick F, Lorenzen S, Stollfuss J, et al. Phase II study of weekly oxaliplatin plus infusional fluorouracil and folinic acid (FUFOX regimen) as first-line treatment in metastatic gastric cancer[J]. *Br J Cancer*, 2005, 93(2): 190.

[15] Chao Y, Yeh KH, Chang CJ, et al. Phase II study of weekly oxaliplatin and 24-h infusion of high-dose 5-fluorouracil and folinic acid in the treatment of advanced gastric cancer[J]. *Br J Cancer*, 2004, 91(3): 453.

[16] Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(9): 1 435.

[17] Liu ZF, Guo QS, Zhang XQ, et al. Biweekly oxaliplatin in combination with continuous infusional 5-fluorouracil and leucovorin (modified FOLFOX-4 regimen) as first-line chemotherapy for elderly patients with advanced gastric cancer[J]. *Am J Clin Oncol*, 2008, 31(3): 259.

[18] Nardi M, Azzarello D, Maisano R, et al. FOLFOX-4 regimen as first-line chemotherapy in elderly patients with advanced gastric cancer: a safety study[J]. *J Chemother*, 2007, 19(1): 85.

[19] de Gramont A, Bosset JF, Milan C, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study[J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15(2): 808.

[20] Wagner AD, Grothe W, Haerting J, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18): 2 903.

(收稿日期:2014-06-05 修回日期:2014-07-31)  
(编辑:余庆华)