

患者的生存时间^[10]。为防止肿瘤复发和抑制残存肿瘤的生长,我们术后常规予以放疗,对有神经功能障碍者,开始放疗的时间适当推迟,以利神经功能的恢复。鉴于患者放疗后肿瘤控制满意,本组病例均未采用化疗。

参考文献

- 1 Yasargil MG, Von Ammon K, Cavazos E, *et al.* Tumors of the limbic and paralimbic systems [J]. *Acta Neurochir*, 1992, 118(1~2):40-52
- 2 Yasargil M G, Krisht A F, Ture U, *et al.* Microsurgery of insular gliomas Part I. Surgical anatomy of the sylvian cistern. *Contemporary Neurosurgery*, 2002, 24:1-8
- 3 Maher EA, Furnari FB, Bachoo RM, *et al.* Malignant glioma: genetics and biology of a grave matter. *Genes Dev*, 2001, 15(11):1311-1333
- 4 Duffau H, Capelle L, Lopes M, *et al.* Medically intractable epilepsy from insular low-grade gliomas: improvement after extended lesionectomy. *Acta Neurochir*, 2002, 144:563-573
- 5 Alonso-Nanclares L, Kastanauskaite A, Rodriguez JR, *et al.* A ste-

reological study of synapse number in the epileptic human hippocampus. *Front Neuroanat*, 2011, 24(5):8

- 6 Rossetti AO, Mortati KA, Black PM, *et al.* Simple partial seizures with hemisensory phenomena and dysgeusia: an insular pattern. *Epilepsia*, 2005, 46(4):590-591
- 7 Aghakhani Y, Rosati A, Dubeau F, *et al.* Patients with temporoparietal symptoms and inferomesial EEG do not benefit from anterior temporal resection [J]. *Epilepsia*, 2004, 45(3):230-236
- 8 Ryvlin P, Minotti L, Demarquay G, *et al.* Nocturnal hypermotor seizures, suggesting frontal lobe epilepsy can originate in the insula [J]. *Epilepsia*, 2006, 47(4):755-765
- 9 Yasargil MG, Krisht A F, Ture U, *et al.* Microsurgery of insular gliomas Part IV. Surgical treatment and outcome. *Contemporary Neurosurgery*, 2002, 24(14):1-8
- 10 Plathow C, Schulz-Ertner D, Thilman C, *et al.* Fractionated stereotactic radiotherapy in low-grade astrocytomas: Long term outcome and prognostic factors [J]. *International Journal of Radiation Oncology Biol. Phys*, 2003, 57(4):996-1003

(收稿:2011-04-07)

(修回:2011-04-12)

多西紫杉醇、奥沙利铂联合5-氟尿嘧啶与mFOLFOX6方案治疗进展期胃癌疗效分析

清水汪 王 宁 王雅杰

摘要 目的 比较多西紫杉醇(Doc)、奥沙利铂(L-OHP)联合5-氟尿嘧啶(5-FU)与奥沙利铂/亚叶酸钙(LV)联合5-氟尿嘧啶(mFOLFOX6)方案治疗进展期胃癌的近期疗效和不良反应。**方法** 回顾性分析60例进展期胃癌患者,其中DOF组38例接受Doc、L-OHP联合5-FU方案,mFOLFOX6组22例接受L-OHP联合5-FU方案,3周为1周期。**结果** 入组的60例均可评价疗效,DOF组有效率34%,中位无进展生存期(PFS)3.5个月,mFOLFOX6组有效率27%,中位PFS4.0个月。不良反应比较,I/II级血液毒性及脱发发生率以DOF组显著($P<0.05$),其余不良反应发生率差异无统计学意义。Cox多因素分析结果提示临床病理分型、Karnofsky评分是影响无进展生存时间的独立预后因素。**结论** DOF方案与mFOLFOX6方案治疗晚期胃癌均显示较好疗效,不良反应可耐受。两者相比,DOF组在缓解率方面略优于mFOLFOX6组。临床病理分型、Karnofsky评分是影响无进展生存率的独立预后因素。

关键词 进展期胃癌 化疗 多西紫杉醇 回顾性研究 不良反应

Docetaxel and Oxaliplatin Plus Fluorouracil Compared With Fluorouracil/Leucovorin Plus Oxaliplatin in Patients with Advanced Gastric Cancer. Qing Shuiwang, Wang Ning, Wang Yajie. Department of Oncology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Abstract Objective To compare the immediate effects and toxicities in patients with advanced gastric cancer treated with Docetaxel and oxaliplatin Plus Fluorouracil or Fluorouracil/Leucovorin plus oxaliplatin (mFOLFOX6). **Methods** A total of 60 patients with advanced gastric cancers were included in the retrospective study. Thirty-eight of them were in group DOF treated with Docetaxel and oxali-

基金项目:2010年上海市卫生局科研计划(2009113);上海市重点学科建设项目(B905)

作者单位:200433 上海,第二军医大学附属长海医院肿瘤科

通讯作者:王雅杰,女,主任医师,教授,博士生导师,电子信箱:yajiewa0459@163.com

platin Plus Fluorouracil, and the other 22 patients were in group mFOLFOX6 treated with Fluorouracil /Leucovorin plus oxaliplatin. **Results** All 60 cases were evaluable for objective response. The overall response rate was 38% in DOF group and 27% in mFOLFOX6 group. Median PFS (Progression – Free Survival) was 3.5 months in DOF group and 4.0 months in mFOLFOX6 group. In toxicities, grade 3 to 4 bone marrow suppression and alopecia were more frequent in group DOF than in group mFOLFOX6 ($P < 0.05$). There was no significant difference in other toxicities. Multivariate analyses suggested that Pathologic types and Karnofsky Performance Status were independent prognostic factors for PFS. **Conclusion** Both of the two regimens showed good curative effect and tolerable toxicities in the treatment of advanced gastric cancer. DOF regimen is more effective than mFOLFOX6 regimen with a higher response rate. Pathologic types and Karnofsky Performance Status were independent prognostic factors for PFS.

Key words Advanced gastric cancer; Chemotherapy; Docetaxel; Retrospective study; Toxicities

胃癌是全世界第二大致死性肿瘤,大部分患者发现时已是进展期,丧失了手术治愈的机会^[1]。目前进展期胃癌的主要治疗手段为化疗,主要由氟尿嘧啶/亚叶酸、铂类、蒽环类及紫杉类等药物组合的化疗方案。国内曾有关于多西紫杉醇与奥沙利铂和 5 – 氟尿嘧啶治疗晚期胃癌的研究^[2]。而 DOF 与 mFOLFOX6 方案疗效对比研究国内少有报道。为进一步探讨两组方案的疗效比较,收集自 2006 ~ 2010 年收治住院的 60 例患者分别接受 DOF 和 mFOLFOX6 方案治疗晚期胃癌患者的临床资料,探讨这两个方案在治疗晚期胃癌的疗效、不良反应及患者的生存进展情况。

资料与方法

1. 纳入标准:年龄 18 ~ 78 岁;病理组织学或细胞学诊断为胃癌或食管胃交界处腺癌;影像学证实有远处转移或局部有不能手术切除的病灶;至少有单个可测量评估的病灶;KPS 评分 ≥ 60 分;治疗前血常规、肝肾功能无异常。并排除第二肿瘤及脑转移患者。
2. 临床资料:共收集 60 例符合标准患者,年龄范围 29 ~ 77 岁,平均年龄 56 岁。其中 38 例患者接受 DOF 方案化疗,22 例接受 mFOLFOX6 方案化疗。两组患者一般情况比较具体见表 1。
3. 治疗方法:DOF 方案:Doc 75mg/m² 静脉滴注, L – OHP 135mg/m² 静脉滴注,第 1 天,随后持续微 5 – FU 2400mg/m² 46h (使用便携式泵),21 天为 1 个周期。mFOLFOX6 方案: L – OHP 135mg/m² 静脉滴注,第 1 天,随后静脉推注 5 – FU 500mg,持续微泵泵 5 – FU 2400mg/m² 46h,21 天为 1 周期。化疗前常规使用 5 – 羟色胺受体阻断剂止吐,使用多西紫杉醇前予以脱敏治疗,在使用 5 – FU 同时给予亚叶酸钙 200mg/m²。每 2 周期进行 1 次疗效评价,疗效稳定或有效继续使用原方案,直至疾病进展或出现不能耐受不良反应或患者拒绝再使用。
4. 评价疗效:按实体瘤的疗效评价标准 (RECIST1.0) 评价疗效,分为完全缓解 (CR),部分缓解 (PR),稳定 (SD),进展 (PD)。PFS 定义为从治疗开始至疾病出现进展或不能耐受情况的时间。不良反应评估按美国国立癌症研究所常见不良反应标准 (NCI. CTCAE v3.0) 分级标准执行。

表 1 两组患者一般情况比较 (n)			
特征	DOF 方案	mFOLFOX6 方案	P
性别			0.85
男性	25	15	
女性	13	7	
年龄			0.058
< 65 岁	31	13	
≥ 65 岁	7	9	
KPS 评分			0.038 *
< 80 分	19	5	
≥ 80 分	19	17	
病理类型			0.856
高中分化腺癌	10	5	
印戒细胞癌	5	4	
低分化腺癌	23	13	
转移部位			
腹膜后淋巴结	23	10	0.258
肝	16	9	0.928
卵巢	3	2	1.000
软组织及其他	10	7	0.649
既往手术史			0.843
胃癌根治术	21	12	
姑息性胃切除术	2	2	
既往放化疗			0.866
曾行放化疗	25	14	
未行放化疗	13	8	

* $P < 0.05$, 结果有统计学意义

5. 统计方法:采用 SPSS 13.0 软件,率及构成比的比较采用 χ^2 检验和 Fisher 精确概率法,生存时间及时间比采用 Kaplan – Meier 法和 log – rank 检验,多因素分析采用 Cox 多因素分析模型。

结 果

1. 近期疗效:共 60 例可评价疗效患者,DOF 组 38 例,其中 CR 1 例,PR 12 例,SD 16 例,PD 9 例,总有效率 34%,中位 PFS 3.5 个月;mFOLFOX6 组 22 例,其中 CR 0 例,PR 6 例,SD 10 例,PD 6 例,总有效率 27%,中位 PFS 4 个月。客观有效率两组比较 DOF 组高,但差异无统计学意义 ($P = 0.578$),中位 PFS 两组比较 mFOLFOX6 组高 (4.0 个月 vs 3.5 个月),两组进行 PFS 绘图及生存率的比较,无显著性

差异 ($\log - \text{rank } P = 0.345$) (图 1)。

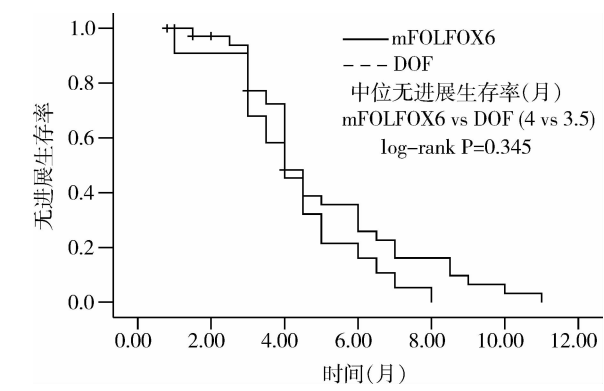


图 1 两组方案治疗进展期胃癌无进展生存率比较

2. 不良反应:两组出现的主要不良反应为骨髓抑制、恶心呕吐及脱发。两组比较,Ⅲ/Ⅳ级粒细胞下降,DOF 组发生较多;Ⅲ/Ⅳ级血红蛋白下降,mFOLFOX 组发生较多,但均无统计学意义。I/Ⅱ级血红蛋白下降($P = 0.01$)及脱发($P < 0.001$),DOF 组发生率较 mFOLFOX6 组高,且具有统计学意义。其余不良反应,如呕吐、周围神经毒性等均无显著性差异(表 2)。

3. 影响进展期胃癌 PFS 的相关因素:将年龄、KPS 评分、病理学类型、化疗纳入 Cox 模型,结果提示临床病理分型、Karnofsky 评分是影响 PFS 的独立预后因素。KPS 评分 ≥ 80 分患者较 < 80 分患者,病理

表 2 两组方案治疗进展期胃癌毒性反应[n(%)]

组别	DOF 方案 (n = 38)	mFOLFOX6 方案 (n = 22)	P
化疗不良反应			
粒细胞下降 0 级	11 (29)	10 (45)	0.196
粒细胞下降 (I/Ⅱ级)	21 (55)	11 (50)	0.694
粒细胞下降 (Ⅲ/Ⅳ级)	6 (16)	1 (5)	0.372
血红蛋白下降 0 级	6 (16)	9 (41)	0.03 *
血红蛋白下降 (I/Ⅱ级)	31 (82)	11 (50)	0.01 *
血红蛋白下降 (Ⅲ/Ⅳ级)	1 (2)	2 (9)	0.548
呕吐 (I/Ⅱ级)	7 (18)	3 (14)	0.732
脱发	30 (79)	0 (0)	<0.001 *
周围神经毒性 (I/Ⅱ级)	3 (8)	0 (0)	0.128

* $P < 0.05$, 结果有统计学意义

分型为中分化腺癌或印戒细胞癌的患者较低分化腺癌患者具有更长的无进展生存时间,并有统计学意义,具体见表 3。

案,分子靶向药物治疗也成为胃癌综合治疗的热点,这其中包括已结束的Ⅲ期研究 ToGA 和 AVAGAST 研究以及正在进行的以靶向 EGFR 的西妥昔单抗和靶向 ErbB1、ErbB2 的帕尼替尼联合化疗的 EXPAND 临床试验。

ToGA 试验是针对 HER-2 阳性胃癌使用曲妥珠单抗联合化疗与单纯化疗组比较,结果显示联合化疗组 vs 单纯化疗组中位总生存为 13.8 个月 vs 11.1 个月 ($P = 0.0046$)、总缓解率 47.3% vs 34.5% ($P = 0.0017$)^[3]。但在 ToGA 试验结果的背后我们也必须认识到,胃癌患者中只有不到 20% 的 HER-2 表达阳性,曲妥珠单抗与化疗联合也只是提高了 10% ~ 20% 的疗效,其中在 HER-2 阳性患者中有一部分对曲妥珠单抗耐药。而在 AVAGAST 试验中化疗联合靶向血管内皮生长因子的贝伐单抗与化疗联合安慰剂组比较发现,贝伐单抗组无论在总生存、无进展生存以及总缓解率方面都有所提高,而总生存的提高没有统计学差异;亚组分析中发现相较于美国人及欧洲人,亚洲人在总生存方面获益甚微^[4]。所以在进

表 3 COX 模型分析影响晚期胃癌 PFS 的相关因素

因素	分组	n	中位 PFS(月)	P
年龄	<65 岁	44	3.75	0.51
	≥ 65 岁	16	4	
KPS 评分	<80 分	24	3	<0.01 *
	≥ 80 分	36	4.75	
病理类型	高中分化腺癌	15	4	0.031 *
	印戒细胞癌	9	4	
	低分化腺癌	36	3.75	
化疗方案	DOF 方案	38	3.5	0.391
	mFOLFOX6 方案	22	4	

* $P < 0.05$, 结果有统计学意义

讨 论

目前进展期胃癌的治疗仍然是一个难题,临床上仍在寻找能提高化疗有效率和生存时间的化疗药物以及优化出最佳的化疗方案,近年来除了常规化疗方

展期胃癌的治疗中依然是常规化疗药物为主,分子靶向药物为辅的格局。

在进展期胃癌的治疗中蒽环类、紫杉类、铂类、氟尿嘧啶类及喜树碱类(伊立替康)等都是良好的选择。理论上,联合使用的药物越多,疗效越好。Wagner 等^[5]的 Meta 提示联合化疗优于单药化疗。所以部分学者更倾向于三药联合的方案。V325 试验也证实了在顺铂联合 5-FU 的基础上加用多西他赛不仅能延长进展期胃癌患者的总生存,更能改善客观缓解率和生活质量^[6]。同时多项试验也都表明联合多西紫杉醇的化疗方案在治疗进展期胃癌方面显示了较好的效果^[7-9]。奥沙利铂为第三代铂类,抗癌机制与顺铂相似,主要为破坏 DNA 功能,并且其水溶性是顺铂的 8 倍。研究表明,5 氟尿嘧啶联合奥沙利铂一线治疗进展期胃癌总有效率达到 38%,中位至疾病进展时间及总生存时间分别为 7.1 个月和 11.2 个月,优于顺铂联合 5 氟尿嘧啶方案,提示奥沙利铂在治疗进展期胃癌方面要优于顺铂^[6,10]。Gu 等^[11]的研究发现奥沙利铂与紫杉醇联合有协同作用,可以提高杀灭胃癌细胞株的作用。而进展期胃癌患者由于年龄偏大,肿瘤负荷较重,对于密集的化疗方案,药物不良反应耐受较差,增加奥沙利铂的累积剂量容易导致Ⅲ/Ⅳ级神经毒性的出现。3 周的化疗方案可以增强患者对于化疗的耐受。故而,本研究选择 3 周的 DOF 方案与经典的 FOLFOX 方案对比。

结果表明,联合多西紫杉醇的 DOF 组在总体有效率上确实优于 mFOLFOX6 组,而在中位 PFS 却低于 mFOLFOX6 组(3.5 个月 vs 4 个月, $P=0.345$),这可能与两组病人化疗时一般状况的基线值不同有关,DOF 组 KPS 评分 < 80 分者的比例较 mFOLFOX6 组高。而在生存图中可以看出后期 DOF 组的中位 PFS 曲线较 mFOLFOX6 组明显提高。三药联合因为客观有效率较高,对于一般状况良好的患者是首选方案,紫杉醇及奥沙利铂的肾毒性较小而过敏反应、骨髓抑制、神经毒性方面较大,可通过临床的预防性用药得到改善。本组试验中因为 G-CSF(重组人粒细胞集落刺激因子)、止吐药物的预防应用,使得两组患者的化疗不良反应并没有太大差异,均可耐受。

本研究表明使用多西紫杉醇联合奥沙利铂及 5-FU 的化疗方案可能在治疗进展期胃癌方面具有较好的疗效,然而由于属于回顾性研究,观测的结果可

能与预期不符。在 Cox 模型中出现了印戒细胞癌较低分化腺癌中位 PFS 更优的结果,这与一般我们认识的印戒细胞癌恶性程度更高、对化疗不敏感的认识有矛盾,其中原因尚不清楚。所以,在未来可能需要更加严谨的前瞻性试验对这些问题进行更加深入的研究。

参考文献

- 1 Parkin DM. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, 2005, 55:74-108
- 2 朱益平,程静. 多西紫杉醇联合奥沙利铂、甲酰四氢叶酸/5-氟尿嘧啶治疗晚期胃癌疗效分析. *实用全科医学*, 2008, 5(6):449-450
- 3 Petrelli NJ, Winer EP, Brahmer J, *et al*. Clinical cancer advances 2009: Major research advances in cancer treatment, prevention, and screening - A report from the American Society of Clinical Oncology. *Journal of Clinical Oncology*, 2009, 27(35):6052-6069
- 4 Y Kang, A Ohtsu, E Van Cutsem, *et al*. AVAGAST: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of first-line capecitabine and cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with advanced gastric cancer (AGC). *Journal of Clinical Oncology*, 2010, 28(18):1527-7755
- 5 Wagner AD, Grothe W, Haerting J, *et al*. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol*, 2006, 24:2903-2909
- 6 De Vim F, Oritura 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. *Br J Cancer*, 2005, 92(9):1644-1649
- 7 Cutsem EV, 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 Clin Oncol*, 2006, 24:4991-4997
- 8 Constenla M, Garcia-Arroyo R, Lorenzo I, *et al*. Docetaxel, 5-fluorouracil, and leucovorin as treatment for advanced gastric cancer: Results of a phase II study. *Gastric Cancer*, 2002, 5:142-147
- 9 Hawkins R, Cunningham D, Soerbye H, *et al*. Randomized phase II trial of docetaxel plus irinotecan v docetaxel plus 5-fluorouracil in patients with untreated advanced gastric adenocarcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2003, 22:257
- 10 De Vim F, Oritura 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. *Br J Cancer*, 2005, 92(9):1644-1649
- 11 Gu J, Yamamoto H, Lu X, *et al*. Low-dose oxaliplatin enhances the antitumor efficacy of paclitaxel in human gastric cancer cell lines. *Digestion*, 2006, 74:19-27

(收稿:2010-11-10)