

• 临床研究与应用 •

FOLFOXIRI 改良方案一线治疗晚期胃癌疗效及安全性分析

姜志超 张雯 孙永琨 杨林 崔成旭 周爱萍

摘要 目的:分析FOLFOXIRI改良方案一线治疗晚期胃癌的疗效及安全性。方法:选取2016年7月至2019年3月于中国医学科学院肿瘤医院采用FOLFOXIRI改良方案一线治疗的晚期胃癌20例。药物用法:奥沙利铂85 mg/m²静点d1,伊立替康120 mg/m²静点d1,亚叶酸钙200 mg/m²静点d1,氟尿嘧啶2 400 mg/m²持续静点44 h,每14天为1个周期。主要终点为客观缓解率(objective response rate, ORR)。次要终点包括无进展生存时间(progression free survival, PFS)、总生存时间(overall survival, OS)、疾病控制率(disease control rate, DCR)、缓解持续时间(duration of response, DOR)、安全性。结果:中位治疗8个周期, ORR为50%, DCR为95%。中位起效时间为1.6个月,中位DOR为8.7个月。中位随访时间19.5个月,中位PFS为9.5个月(95%CI: 7.309~11.691),中位OS为19.9个月(95%CI: 9.754~30.046)。常见不良反应包括中性粒细胞减少、肝功能异常、腹泻等。主要3级不良反应为中性粒细胞减少(50%)、腹泻(10%)、ALT升高(10%),无≥4级不良反应。结论:降低伊立替康剂量的FOLFOXIRI改良方案在晚期胃癌一线治疗中初步显示出良好的疗效和耐受性,值得进一步开展临床研究。

关键词 胃癌 伊立替康 奥沙利铂 氟尿嘧啶 化疗

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2020.09.315

Efficacy and safety analysis of dose-modified FOLFOXIRI as first-line chemotherapy in advanced gastric cancer

Zhichao Jiang, Wen Zhang, Yongkun Sun, Lin Yang, Chengxu Cui, Aiping Zhou

Correspondence to: Aiping Zhou; E-mail: zhouap1825@126.com

Department of Oncology, National Cancer Center/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Abstract Objective: To evaluate the efficacy and safety of dose-modified FOLFOXIRI as first-line chemotherapy in advanced gastric cancer patients. **Methods:** Twenty patients without prior chemotherapy were enrolled between July 2016 and March 2019 at the Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College. Treatment consisted of oxaliplatin 85 mg/m² on day 1, irinotecan 120 mg/m² on day 1, leucovorin 200 mg/m² on day 1, and 5-fluorouracil 2400 mg/m² as a 44-h continuous infusion starting on day 1; treatment was repeated every two weeks. The primary endpoint was objective response rate (ORR). The secondary endpoints were progression-free survival (PFS), overall survival (OS), disease control rate (DCR), duration of response (DOR), and safety. **Results:** The median number of treatment cycles was eight. ORR and DCR were 50% and 95%, respectively. The median time to response was 1.6 months, and the median DOR reached 8.7 months. The median follow-up was 19.5 months, the median PFS was 9.5 months (95% CI: 7.309-11.691), and the median OS was 19.9 months (95% CI: 9.754-30.046). The most common adverse events (AEs) were leukopenia, elevation of ALT and AST, and diarrhea. Grade 3 neutropenia, diarrhea, and elevation of ALT occurred in 50%, 10%, and 5% patients, respectively. No Grade 4/5 AEs were observed. **Conclusion:** The dose-modified FOLFOXIRI showed promising antitumor activity and was well tolerated by advanced gastric cancer patients without previous treatment.

Keywords: gastric cancer, irinotecan, oxaliplatin, 5-fluorouracil, chemotherapy

胃癌是全球最常见的恶性肿瘤之一^[1]。最新数据显示在中国胃癌发病率居第2位,死亡率居第3位^[2-3]。同时,中国胃癌患者初诊分期晚,约80%以上属于进展期或转移性患者。化疗是晚期胃癌的重要治疗手段,铂类联合氟尿嘧啶是晚期胃癌化疗的基本方案,而在此基础上联合紫杉类药物可进一步提高疗效^[4]。

伊立替康是晚期胃癌标准二线治疗药物,在一线治疗中应用较少。小样本的Ⅱ期研究结果表明,FOLFOXIRI(奥沙利铂、氟尿嘧啶联合伊立替康)的三药方案一线治疗晚期胃癌的初步疗效较好,值得进一步深入研究。FOLFOXIRI三药方案在早期研究中伊立替康剂量强度为90 mg/m²/周,治疗晚期结直肠癌疗效优于两药方案,但不良反应突出,3/4级中性粒细胞减少

作者单位:中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科,国家癌症中心,国家肿瘤临床医学研究中心(北京市100021)

通信作者:周爱萍 zhouap1825@126.com

发生率高达 59%, 腹泻 30%^[5]。近年来一些研究中, 降低伊立替康剂量强度 (60 ~ 75 mg/m²/周) 的 FOLFOXIRI 方案在晚期结直肠癌一线及维持治疗中也取得了良好的疗效, 且降低了不良反应^[6-7]。而在小细胞肺癌的化疗中伊立替康剂量强度仅为 40 ~ 45 mg/m²/周。鉴于胃癌患者营养状态及化疗耐受性差等特点, 本研究尝试应用降低伊立替康剂量强度至 120 mg/m² 的 FOLFOXIRI 改良方案一线治疗晚期胃癌, 探索其疗效和安全性。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 7 月至 2019 年 3 月于中国医学科学院肿瘤医院采用改良 FOLFOXIRI 方案一线治疗的晚期胃癌 20 例。纳入标准: 1) 年龄 ≥ 18 岁; 2) 病理或细胞学证实为腺癌; 3) 人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER2) 阴性: 免疫组织化学阴性、1+ 或 2+ 且 FISH 检测 HER2 无扩增; 4) 既往未接受过化疗的晚期或转移性胃癌患者, 新辅助化疗或术后辅助化疗结束 6 个月以上复发的胃癌患者; 5) 根据 RECIST 1.1 标准, 至少有一个可测量病灶。排除标准: 1) 其他类型胃癌, 如鳞癌、神经内分泌癌; 2) 治疗前 5 年内曾患其他恶性肿瘤, 以根治为目的进行治疗的宫颈原位癌、皮肤鳞状或基底细胞癌除外; 3) 尿苷二磷酸葡萄糖醛酰转移酶 1A1 (UDP-glucuronosyltransferase 1A1, UGT1A1) UGT1A1*28 纯和变异型及 UGT1A1*6 纯和变异型。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 FOLFOXIRI 改良方案: 奥沙利铂 85 mg/m² 静点 d1, 伊立替康 120 mg/m² 静点 d1, 亚叶酸钙 200 mg/m² 静点 d1, 氟尿嘧啶 2 400 mg/m² 持续静点 44 h, 每 14 天为 1 个周期。

1.2.2 疗效及安全性评价 基线及每 3 个周期进行一次影像学检查, 包括 CT、MRI 等, 用于疗效评价。疗效评价参照 RECIST 1.1 标准。主要终点为客观缓解率 (objective response rate, ORR)。次要终点包括无进展生存时间 (progression-free survival, PFS)、总生存时间 (overall survival, OS)、疾病控制率 (disease control rate, DCR)、缓解持续时间 (duration of response, DOR) 及安全性。PFS 定义为入组至疾病进展或死亡的时间。OS 定义为入组至死亡的时间。DOR 定义为肿瘤缓解至进展或死亡的时间。不良反应根据 NCI-CTCAE 4.0 标准进行评估。

1.2.3 随访 通过电话及来院访视进行生存及安全性随访, 末次随访为 2020 年 2 月 7 日。

采用 SPSS 20 版软件进行统计学分析。采用 Kaplan-Meier 分析法计算两组的 PFS 和 OS, 采用 Log-Rank 法检验两组之间的差异。安全性分析以描述性

统计分析为主, 列表描述本次试验所发生的不良事件。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征

20 例患者中, 男性 16 例, 女性 4 例。中位年龄 50.5 (28 ~ 65) 岁。20 例患者原发灶均未切除, 转移部位以腹膜后淋巴结和锁骨上淋巴结等远处淋巴结、肝脏、腹膜、网膜转移常见。病理低分化占 80%。20 例患者接受了 UGT1A1 检测。12 例 (60%) 为野生型, 5 例 (25%) 为 UGT1A1*1/*6 单位点杂合变异型, 2 例 (10%) 为 UGT1A1*1/*28 单位点杂合变异型, 1 例 (5%) 为双位点杂和变异型 (表 1)。

表 1 20 例患者临床病理特征

临床病理特征	例数	比例
性别		
男	16	80%
女	4	20%
ECOG 0 分	20	100%
分化程度		
低分化	11	55%
中低分化	1	5%
中分化	4	20%
高中分化	1	5%
不详	3	15%
MMR		
pMMR	6	30%
dMMR	0	0%
不详	14	70%
UGT1A1		
6/6 G/G	12	60%
6/6 G/A	5	25%
6/7 G/G	2	10%
6/7 G/A	1	5%
转移部位		
远处淋巴结	5	25%
腹膜后淋巴结	8	40%
肝脏	3	15%
腹膜网膜	3	15%

错配修复 (mismatch repair, MMR), 错配修复缺陷 (MMR-deficient, dMMR), 无错配修复缺陷 (MMR-proficient, pMMR)

2.2 疗效及生存情况

中位随访时间为 19.5 个月。10 例部分缓解 (partial response, PR), 9 例疾病稳定 (stable disease, SD), 1 例疾病进展 (progressive disease, PD), 无完全缓解 (complete response, CR)。ORR 为 50%, DCR 为 95% (表 2)。10 例 PR 患者均在第 1 次评效时达到最佳疗效, 中位起效时间为 1.6 个月, 中位 DOR 为 8.7 个月。

中位 PFS 为 9.5 个月(95%CI:7.309 ~ 11.691)(图 1), 中位 OS 为 19.9 个月(95%CI:9.754 ~ 30.046)(图 2)。

表2 疗效评价

疗效评价	例数	比例
CR	0	0
PR	10	50%
SD	9	45%
PD	1	5%
ORR	10	50%
DCR	19	95%

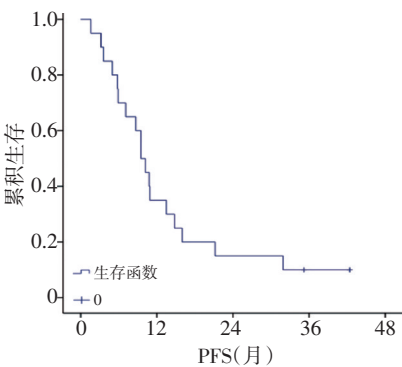


图1 20例患者PFS情况

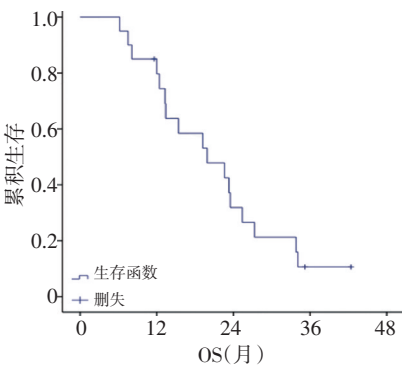


图2 20例患者OS情况

2.3 安全性

常见不良反应包括中性粒细胞减少、白细胞减少、肝功能异常、消化道反应、腹泻等(表3)。常见3级不良反应包括中性粒细胞减少(50%)、腹泻(10%)、ALT升高(10%)。未观察到4级及以上不良反应。中位治疗周期数为8个周期,80%患者完成了至少6个周期化疗,仅1例(5%)患者因出现3级不良反应减量。UGT1A1野生型与突变型患者,在白细胞减少、中性粒细胞减少及腹泻的发生上无显著性差异。

2.4 二线治疗情况

截至末次随访,共 18 例患者出现进展。11 例(61.1%)接受了后续的全身抗肿瘤治疗:4 例(22.2%)接受了含紫杉类药物的二线治疗,4 例(22.2%)入组本院紫杉醇联合 CM082 治疗晚期胃癌临床研究,1 例

(5.6%)接受伊立替康联合替吉奥化疗,1 例(5.6%)接受阿帕替尼治疗,1 例(5.6%)具体化疗方案不详(外院治疗)。2 例(11.1%)局部进展后行放疗。4 例(22.2%)进展后未行抗肿瘤治疗。1 例(5.6%)进展后治疗信息不详(患者拒绝告知)。

表3 不良反应

不良反应	所有级别		3 ~ 4级	
	例数	比例	例数	比例
白细胞减少	11	55%	0	0
中性粒细胞减少	15	75%	10	50%
血小板减少	1	5%	1	5%
贫血	10	50%	0	0
ALT升高	8	40%	2	10%
AST升高	8	40%	1	5%
胆红素升高	2	10%	0	0
肌酐升高	1	5%	0	0
食欲不振	10	50%	0	0
呕吐	4	20%	0	0
腹泻	9	45%	2	10%
脱发	3	15%	0	0
周围神经毒性	4	20%	0	0
乏力	4	20%	0	0

丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT),门冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)

3 讨论

由于胃癌的复杂性及异质性,靶向药物的应用受到了一定限制,进展较缓慢。曲妥珠单抗虽可改善晚期胃癌患者生存,但胃癌HER2阳性比例仅为15% ~ 25%^[8-9]。免疫检查点抑制剂虽在晚期胃癌后线治疗中取得一定进展,但一线联合化疗并未进一步提高疗效,微卫星高度不稳定者作为潜在获益人群仅占10% ~ 20%^[10],仍为少数。因此,化疗仍是目前晚期胃癌的主要治疗手段,优化方案是进一步提高疗效的重要途径。

本研究表明,FOLFOXIRI改良三药方案一线治疗晚期胃癌取得较好的疗效,ORR为50%,中位PFS为9.5个月,中位OS达到了19.9个月。而临床常用的CF(顺铂、氟尿嘧啶)、SOX(奥沙利铂、替吉奥)、FOLFOX(奥沙利铂、氟尿嘧啶)、SP(顺铂、替吉奥)、XP(顺铂、卡培他滨)等含铂两药方案,ORR为25% ~ 41%,PFS为3.7 ~ 5.7个月,OS仅为8.6 ~ 14.1个月^[11-15]。与之相比,FOLFOXIRI改良三药方案似乎显示出了更好的疗效。此外,在两项Ⅱ期研究中,FOLFOXIRI一线治疗晚期胃癌也取得了良好疗效,ORR分别为63.3%和66.7%,中位PFS分别为7.3个月和9.6个月,中位OS分别为11.9个月和14.8个月^[16-17],上述两项研究中伊立替康剂量分

别为 165、150 mg/m²。

本研究还观察到 FOLFOXIRI 改良方案起效较快,所有 PR 患者第一次评效时即达到最佳疗效,中位起效时间为 1.6 个月。结果提示 FOLFOXIRI 方案可能在胃癌新辅助治疗中具有潜在应用价值。

晚期胃癌患者常存在贫血、营养不良、消瘦等问题,因此往往对治疗耐受性差。本研究中,将伊立替康剂量进一步下调至了 120 mg/m²,显示出了良好的耐受性。虽然与上述两项 II 期研究相比,≥3 级中性粒细胞减少(分别为 50%、48.9%、52.1%)发生率相当,但未观察到 4 级中性粒细胞减少,显著低于上述研究。3 级腹泻发生率在各研究中比例相近。本研究治疗前进行 UGT1A1 基因检测,排除了双位点纯合变异型患者,在一定程度上降低了重度腹泻及粒细胞减少的风险,但研究样本量小,有待进一步扩大样本量验证。此外,上述两项 II 期研究中约 25.5%~31% 的患者需进行减量^[16-17],本研究中仅 1 例患者进行了减量。本组病例的中位治疗周期达 8 个周期,持续治疗时间长与良好的安全性有关,可能也是 OS 良好的原因之一。

综上所述,降低伊立替康剂量的 FOLFOXIRI 改良方案一线治疗晚期胃癌,初步结果显示耐受性良好,疗效较好。该方案是否优于常用的 FOLFOX、SOX、SP 或 XELOX 等两药方案,仍需大量随机对照临床研究证实。

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] Chen WQ, Sun KX, Zheng RS, et al. Cancer incidence and mortality in China 2014[J]. Clin J cancer Res, 2018, 30(1):1-12.
- [3] 曹毛毛,陈万青. 中国恶性肿瘤流行情况及防控现状[J]. 中国肿瘤临床,2019,46(3):145-149.
- [4] Wang JW, Xu RH, Li J, et al. Randomized multicenter phase III study of a modified docetaxel and cisplatin plus fluorouracil regimen compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced or locally recurrent gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2016, 19(1):234-244.
- [5] Montagnani F, Chiriatti A, Turrise G, et al. A systematic review of FOLFOXIRI chemotherapy for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer: improved efficacy at the cost of increased toxicity[J]. Colorectal Dis, 2011, 13 (8):846-852.
- [6] 蔡月,邓儒,胡华斌,等. 改良剂量的 FOLFOXIRI 化疗方案(氟尿嘧啶、奥沙利铂、伊立替康)治疗结直肠癌的安全性和初步疗效分析[J]. 中华胃肠外科杂志,2018,21(9):1045-1050.
- [7] 童刚领,徐少康,何艳玲,等. 3 周重复改良 FOLFIRI 方案作为转移性大肠癌维持化疗的临床观察[J]. 中国癌症防治杂志,2014,6(3): 295-297.
- [8] Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial[J]. Lancet 2010, 376(9742):687-697.
- [9] Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target[J]. Ann Oncol 2008, 19(19):1523-1529.
- [10] 刘欢,孙丹,李文会,等. DNA 错配修复蛋白表达与胃腺癌临床病理特征的关系及意义[J]. 现代肿瘤学,2019,27(15):2702-2708.
- [11] 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):4991-4997.
- [12] 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):1435-1442.
- [13] Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, et al. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer[J]. Ann Oncol, 2015, 26(1): 141-148.
- [14] 梁新亮,罗执芬,马宁,等. 伊立替康联合草酸铂、5-氟尿嘧啶、亚叶酸钙治疗晚期胃癌的临床疗效[J]. 中国医院药学杂志,2011,31 (15):1283-1285.
- [15] Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial[J]. Ann Oncol, 2009, 20(4):666-673.
- [16] Cao WG, Yang WP, Lou GY, et al. Phase II trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) as first-line treatment for advanced gastric cancer[J]. Anticancer Drugs, 2009, 20(4):287-293.
- [17] Lee J, Kang WK, Kwon JM, et al. Phase II trial of irinotecan plus oxaliplatin and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with untreated metastatic gastric adenocarcinoma[J]. Ann Oncol, 2007, 18(1):88-92.

(2020-03-25 收稿)

(编辑:武斌 校对:孙悦)

作者简介

姜志超 专业方向为消化道恶性肿瘤临床及基础治疗等。

E-mail:jzc61@163.com

