

TCF 和 FOLFIRI 方案二线治疗进展期胃癌的疗效及安全性

陈慧敏, 宋美华, 王春霞, 胡萍, 张海, 高金锋, 封革

南通大学附属南京江北人民医院肿瘤科 南通大学肿瘤转化医学研究所, 江苏 南京 210048

摘要: **目的** 探讨氟尿嘧啶联合奥沙利铂化疗失败后多西他赛联合氟尿嘧啶及顺铂 (TCF) 方案和伊立替康联合氟尿嘧啶及亚叶酸钙 (FOLFIRI) 方案二线治疗进展期胃癌的疗效。**方法** 选取 2013 年 1 月至 2014 年 12 月住院治疗患者 62 例, 且均经病理明确诊断为胃癌, 一线化疗 (FOLFOX、SOX、XELOX) 后进展, 分为 TCF 组 32 例, FOLFIRI 组 30 例, 观察两组疗效及不良反应发生情况。**结果** TCF 组临床有效率与控制率分别为 12.5%、59.3%, FOLFIRI 组分别为 10.0%、60.0%, 两组比较无统计学差异 ($P > 0.05$)。两组中位无疾病进展时间 (PFS) 分别为 3.2 个月和 3.1 个月, 中位生存期 (OS) 分别为 5.8 个月和 5.3 个月, 两组 PFS、OS 比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组白细胞减少、血小板减少、恶心呕吐、乏力、肝功能损害比较, 无统计学差异 ($P > 0.05$); TCF 组腹泻、胆碱能综合征发生率明显低于 FOLFIRI 组 ($P < 0.05$), 口腔黏膜炎发生率明显高于 FOLFIRI 组 ($P < 0.05$)。**结论** 对氟尿嘧啶及奥沙利铂化疗失败后的进展期胃癌患者行 TCF 或 FOLFIRI 方案二线化疗疗效相近, 不良反应有差异。

关键词: 胃癌, 进展期; 二线化疗; TCF 方案; FOLFIRI 方案

中图分类号: R 735.2 R 453 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2018)12-1674-04

Efficacy and safety of TCF and FOLFIRI regimens as second-line treatment for advanced gastric cancer

CHEN Hui-min, SONG Mei-hua, WANG Chun-xia, HU Ping, ZHANG Hai, GAO Jin-feng, FENG Ge

Department of Oncology, Nanjing Jiangbei People's Hospital Affiliated to Nantong University, Nanjing, Jiangsu 210048, China

Corresponding author: FENG Ge, E-mail: drfengge@126.com

Abstract: Objective To explore the efficacy of second-line treatment chemotherapy regimens TCF (Docetaxel combined with fluorouracil and cisplatin) and FOLFIRI (irinotecan combined with fluorouracil and calcium leucovorin) after failure of chemotherapy of fluorouracil combined with oxaliplatin for the treatment of advanced gastric cancer. **Methods** A total of 62 hospitalized patients from January 2013 to December 2014 who were definitely diagnosed as gastric cancer by pathologically and were progression after first-line chemotherapy (FOLFOX, SOX, XELOX) were selected. The patients were divided into TCF group ($n = 32$) and FOLFIRI group ($n = 30$) by randomized allocation. Efficacy and adverse reactions in two groups were observed. **Results** There were no significant differences in clinical effective rate and control rate between TCF group and FOLFIRI group (12.5% vs 10.0%; 59.3% vs 60.0%; all $P > 0.05$). There were no significant differences in median progression free time (PFS) and median overall survival (OS) between TCF group and FOLFIRI group (3.2 months vs 3.1 months; 5.8 months vs 5.3 months; all $P > 0.05$). There were no significant differences in leukopenia, thrombocytopenia, hemoglobin decrease, nausea, vomiting, fatigue and liver function damage between two groups (all $P > 0.05$). The incidences of diarrhea and cholinergic syndrome in TCF group were significantly lower than those in FOLFIRI group (all $P < 0.05$), and the incidence of oral mucositis in TCF group were significantly higher than that in FOLFIRI group ($P < 0.05$). **Conclusion** After failure of chemotherapy of fluorouracil combined with oxaliplatin, the efficacy of TCF and FOLFIRI second-line chemotherapy regimens is similar, but their adverse reactions were different.

Key words: Gastric cancer, advanced; Second-line chemotherapy; TCF regimen; FOLFIRI regimen

胃癌是全球常见的恶性肿瘤之一,2/3 的病例出现在发展中国家,其中中国占 42%。手术治疗为胃癌的首选治疗方法,但对于术后复发转移及确诊已处于 IIIb 或 IV 期的患者全身化疗是主要治疗手段,因此大部分胃癌病人需进行姑息性化疗^[1-3]。5-氟尿嘧啶(5-FU)/亚叶酸钙(CF)联合奥沙利铂作为晚期胃癌的一线化疗方案已得到广泛认可^[4-5]。胃癌化疗的大型临床研究多数关注在一线治疗,晚期胃癌二线治疗的临床研究少,目前无标准的二线治疗方案^[6-8]。2013 年之后,本科使用伊立替康、多西他赛为主的方案作为二线方案治疗晚期胃癌患者。本文回顾性分析了 62 例进展期胃癌患者,旨在探究氟尿嘧啶联合奥沙利铂化疗失败后 TCF 方案和 FOLFIRI 方案二线治疗进展期胃癌疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2013 年 1 月至 2014 年 12 月于本科接受氟尿嘧啶联合奥沙利铂化疗失败的进展期胃癌患者 62 例,按照二线治疗方案的不同,分为 TCF 组与 FOLFIRI 组。TCF 组 32 例,FOLFIRI 组 30 例。所有患者均有经螺旋 CT 检查证实的可测量的病灶,即实质脏器靶病灶最小直径 ≥1 cm,淋巴结靶病灶短径 ≥1.5 cm;东部肿瘤协作组(ECOG)评分 ≤2 分;血常规、肝肾功能正常;心电图、心脏彩超大致正常。两组患者性别、年龄、病理分型等临床资料差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

1.2 治疗方法 每次化疗前半小时,予以静脉推注 0.25 mg 帕洛诺司琼进行常规止吐治疗。TCF 方案:多西他赛(DOC)75 mg/m² d1,顺铂(DDP)60 mg/m² d1,5-FU 750 mg/m²,静脉滴注(持续) d 1~5。FOLFIRI 方案:伊立替康(CPT-11)180 mg/m²,第 1 天静滴 60 min;CF 200 mg/m²,第 1~2 天静脉滴注 2 h;5-FU 400 mg/m²,第 1~2 天静脉推注;5-FU 600 mg/m²,第 1~2 天持续静脉滴注 22 h。每 14 天为 1 个周期,后行 CT 检查影像学评价客观疗效。TCF 组两疗

程后评价疗效,FOLFIRI 组四疗程后评价疗效。稳定或者有效者均给予原方案化疗,直至病情进展或有不可耐受的毒性,或患者拒绝接受化疗。

1.3 疗效评价 近期疗效按实体瘤疗效评价标准(RECIST)1.1 统一评价,分完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),有效率(RR) = CR + PR,疾病控制率(DCR) = CR + PR + SD。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 13.0 进行数据分析处理。计数资料比较采用 χ^2 检验和校正 χ^2 检验;中位无疾病进展时间(PFS)采用 Kaplan-meier 法;生存时间比较采用 Log-rank 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 TCF 组患者临床有效率与控制率与 FOLFIRI 组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.2 两组患者 PFS 和中位生存期(OS)比较 两组 PFS 分别为 3.2 个月和 3.1 个月($P > 0.05$)。两组 OS 分别为 5.8 个月和 5.3 个月($P > 0.05$)。

2.3 不良反应 TCF 组与 FOLFIRI 组白细胞减少、血小板减少、恶心呕吐、乏力、肝功能损害发生率比较,无统计学差异($P > 0.05$);TCF 组腹泻、胆碱能综合征发生率明显低于 FOLFIRI 组($P < 0.05$),口腔黏膜炎发生率明显高于 FOLFIRI 组($P < 0.05$)。见表 3。

3 讨论

胃癌是全球范围内癌症相关死亡的常见原因之一。在过去的数十年中发生率、检查诊断和治疗选择已经有了很大的变化,但胃癌的预后仍不能令人满意。早期胃癌可以通过手术达到根治的目的,但对于进展期胃癌,化疗是其主要的治疗手段。进展期胃癌即使经过一线治疗,5 年生存率也仅有 30% 左右。一线治疗失败后将有一半以上患者选择继续化疗,如何

表 1 两组患者的临床资料 (例)

组别	例数	性别		中位年龄 (岁)	手术切除	病理分型					
		男	女			高分化腺癌	中分化腺癌	低分化腺癌	未分化癌	印戒细胞癌	黏液腺癌
TCF 组	32	20	12	65.0	22	1	4	15	2	2	8
FOLFIRI 组	30	18	12	64.5	18	1	3	13	1	2	10

表 2 两组患者临床疗效比较 例(%)

组别	例数	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	有效	控制
TCF 组	32	0	4(12.5)	15(46.8)	13(40.6)	4(12.5)	19(59.3)
FOLFIRI 组	30	0	3(10.0)	15(50.0)	12(40.0)	3(10.0)	18(60.0)
χ^2 值						1.345	1.253
P 值						0.321	0.541

表 3 两组患者不良反应情况比较 例(%)

组别	例数	白细胞减少		血小板减少		恶心、呕吐		乏力	
		I ~ II 度	III ~ IV 度	I ~ II 度	III ~ IV 度	I ~ II 度	III ~ IV 度	I ~ II 度	III ~ IV 度
TCF 组	32	27(84.4)	4(12.5)	12(37.5)	0	28(87.5)	2(6.2)	25(78.1)	2(6.2)
FOLFIRI 组	30	25(84.3)	3(10.0)	11(36.7)	0	28(93.3)	0	25(83.3)	0
χ^2 值		0.012	0.008	0.005	-	0.120	-	0.269	-
P 值		0.911	0.928	0.950	-	0.799	0.492	0.604	0.492

组别	例数	肝功能损害		腹泻		胆碱能综合征		口腔黏膜炎	
		I ~ II 度	III ~ IV 度	I ~ II 度	III ~ IV 度	I ~ II 度	III ~ IV 度	I ~ II 度	III ~ IV 度
TCF 组	32	6(18.8)	0	4(12.5)	0	0	0	16(50.0)	6(18.7)
FOLFIRI 组	30	5(16.7)	0	25(83.3)	3(10.0)	6(20.0)	0	7(23.3)	2(6.6)
χ^2 值		0.046	-	31.205	4.542	4.982	-	4.719	1.080
P 值		0.830	-	0.000	0.214	0.026	-	0.030	0.299

选择二线化疗方案来控制疾病进展越来越引起人们的重视^[9]。临床研究表明,对身体功能状态较好,转移部位相对较少的患者,与最佳支持治疗相比,二线治疗能够更好地改善患者的生存质量和延长患者的总生存期,给患者带来生存受益^[10-12]。目前晚期胃癌的二线治疗仍无标准化疗方案,指南建议方案的选择取决于之前的治疗方案及体力状况,原则上一线治疗未采用的药物均可作为二线治疗的选择^[13]。因此,本文旨在探究氟尿嘧啶联合奥沙利铂化疗失败后 TCF 方案和 FOLFIRI 方案二线治疗进展期胃癌疗效。

本研究发现,两组患者治疗后临床有效率与控制率差异无统计学意义。两组患者 DFS 与 OS 比较,差异无统计学意义。为避免耐药出现,二线化疗方案应尽可能选择非一线化疗药物。在临床中应根据患者个人以及对各种毒副反应的耐受力的不同,选择具体二线化疗方案,以尽可能最大化患者的二线化疗获益机率^[14-17]。TCF 组腹泻、胆碱能综合征发生率明显低于 FOLFIRI 组,口腔黏膜炎发生率明显高于 FOLFIRI 组,差异均具有统计学意义,这可能与多西他赛与伊立替康的药理毒理不同有关。TCF 组与 FOLFIRI 组在白细胞减少、血小板减少、恶心呕吐、乏力、肝功能损害等其他不良反应发生率比较,无统计学差异。患者的血液学毒性、乏力、肝功能损害均为 I ~ II 级,恶心、呕吐的副作用多为 I ~ II 级,个别患者出现 III 级,予以对症处理后均可恢复,无治疗相关死亡事件的发生。

总之,无论是采用多西他赛还是伊立替康作为晚期胃癌的二线化疗,虽然有一定的客观缓解率和临床收益率,但疗效有限^[17-19]。随着医疗科技的发展,抗肿瘤药物的推陈出新,期待有更多更大样本的 III 期临床试验,共同探索更为有效、耐受性好的晚期胃癌二线化疗的标准方案。因本研究病例数相对较少,且为单中心研究,所以还有待进一步多中心大样本研究。

参考文献

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): E359 - E386.
- [2] Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) [J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(15): 2306 - 2314.
- [3] 陈敬华, 申维玺, 夏俊贤, 等. 多西他赛联合奥沙利铂和替吉奥与 DCF 方案一线治疗晚期胃癌的对比研究 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2015, 22(2): 134 - 137.
- [4] 朱益平, 盛莉莉, 王璐. DP 与 IP 方案二线治疗进展期胃癌临床观察 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2016, 23(11): 732 - 738.
- [5] 李建旺, 黄春珍, 元建华, 等. 伊立替康联合顺铂对比伊立替康单药二线治疗晚期胃癌的临床研究 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2016, 21(6): 540 - 544.
- [6] 姜凤娥, 孙萍. 伊立替康联合替吉奥二线治疗晚期胃癌的临床观察 [J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(14): 1905 - 1907.
- [7] 陈映霞, 秦叔逵, 王琳, 等. 晚期胃癌一线化疗失败后不同解救化疗方案的疗效比较 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2011, 16(7): 613 - 616.
- [8] Elsing C, Herrmann C, Hannig CV, et al. Sequential chemotherapies for advanced gastric cancer: a retrospective analysis of 111 patients [J]. *Oncology*, 2013, 85(5): 262 - 268.
- [9] Catalano V, Graziano F, Santini D, et al. Second-line chemotherapy for patients with advanced gastric cancer: who may benefit? [J]. *Br J Cancer*, 2008, 99(9): 1402 - 1407.
- [10] Shen WC, Yang TS, Hsu HC, et al. A phase II study of irinotecan in combination with cisplatin as second-line chemotherapy in patients with metastatic or locally advanced gastric cancer [J]. *Chang Gung Med J*, 2011, 34(6): 590 - 598.
- [11] Gong J, Liu T, Fan Q, et al. Optimal regimen of trastuzumab in combination with oxaliplatin/capecitabine in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer (CGOG1001): a multicenter, phase II trial [J]. *BMC Cancer*, 2016, 16: 68.
- [12] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(1): 9 - 29.

- 恢复中的应用及效果观察[J]. 中医临床研究, 2014, 6(1): 130-132.
- [2] 龚红. 温水浴作用下功能康复训练对偏瘫患者下肢运动能力的影响[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(23): 6797-6798.
- [3] 谢水安, 庄泽, 徐如彬, 等. 膝关节镜下 MIPPO 技术治疗胫骨平台 Schatzker II ~ V 型骨折的临床疗效[J]. 临床骨科杂志, 2017, 20(2): 202-205.
- [4] 王剑敏, 陈晓勇, 黄凤琪, 等. 膝关节镜辅助微创手术治疗复杂性胫骨平台骨折的疗效分析[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(10): 1918-1920.
- [5] 蒋黎明, 黄尚军, 于小明, 等. 体外冲击波结合关节松动术治疗膝关节关节炎的疗效观察[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2017, 32(12): 1299-1301.
- [6] 袁亮, 吕扬, 周方, 等. 胫骨平台骨折手术疗效三种评价体系相关性研究[J]. 中华创伤骨科杂志, 2017, 19(4): 349-352.
- [7] 刘煜, 王琳, 崔艳慧. 复方舒筋通痹汤配合手法按摩治疗风寒湿痹证肩周炎疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(4): 443-445.
- [8] 孙科儿, 王海燕. 胫骨平台骨折术后患者动静平衡康复训练的实施[J]. 护理学杂志, 2014, 29(2): 81-83.
- [9] 李小平. CPM 早期被动锻炼对胫骨平台 Schatzker II 型骨折术后恢复的影响[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(10): 1440-1442.
- [10] 郭燕. 水中步行训练对行走能力较差老年人的作用[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(20): 5866-5867.
- [11] 吴玉玲, 周先珊, 沈良册, 等. 水中平板运动在踝关节骨折内固定术后康复中的疗效分析[J]. 颈腰痛杂志, 2016, 37(6): 522-524.
- [12] 韩良, 李书钢, 郭鹏飞, 等. 水疗联合熏蒸技术对四肢骨折术后肿胀及疼痛的影响[J]. 中国医药导报, 2017, 14(24): 102-105.
- [13] 李高. 肌力训练联合水中步行训练对脑卒中偏瘫患者下肢功能恢复的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2015, 37(12): 942-944.
- [14] Kum DM, Shin WS. Effect of backward walking training using an underwater treadmill on muscle strength, proprioception and gait ability in persons with stroke[J]. Phys Ther Rehabil Sci, 2017, 6(3): 120-126.
- [15] 王盈盈, 吴玉玲, 蔡涵, 等. 水中步行训练对治疗踝关节损伤的疗效观察[J]. 颈腰痛杂志, 2017, 38(1): 84-85.

收稿日期: 2018-07-23 编辑: 王国品

(上接第 1676 页)

- [13] Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer[J]. N Engl J Med, 2008, 358(1): 36-46.
- [14] 王涛, 赵磊, 李榆, 等. 周剂量多西他赛联合顺铂与周剂量多西他赛联合奥沙利铂治疗晚期胃癌的临床研究[J]. 中国癌症杂志, 2015, 25(2): 150-154.
- [15] 王健, 曹东, 顾文静, 等. WHO 标准与 RECIST 标准评价恶性肿瘤治疗效果的比较[J]. 中国基层医药, 2013, 20(5): 652-654.
- [16] 孔曼, 裴文仲, 杨建东. 替吉奥联合奥沙利铂治疗进展期胃癌的临床疗效观察[J]. 首都医科大学学报, 2013, 34(3): 446-449.
- [17] 武惠丽, 何丽洁, 田涛. SOX、CapeOX、mFOLFOX6 三种方案在进展期胃癌临床治疗中的应用对比[J]. 中国临床研究, 2017, 30(10): 1366-1368.
- [18] Casaretto L, Sousa PL, Mari JJ. Chemotherapy versus support cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis[J]. Braz J Med Biol Res, 2006, 39(4): 431-440.
- [19] 焦洋, 宁洁, 胡丽霞, 等. 顺铂联合 5-氟尿嘧啶与奥沙利铂联合替吉奥一线治疗晚期胃癌的对比研究[J]. 安徽医药, 2013, 17(5): 831-833.
- [20] Seo MD, Lee KW, Lim JH, et al. Irinotecan combined with 5-fluorouracil and leucovorin as second-line chemotherapy for metastatic or relapsed gastric cancer[J]. Jpn J Clin Oncol, 2008, 38(9): 589-595.
- [21] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.

收稿日期: 2018-08-11 编辑: 王国品