

XELOX 方案和 FOLFOX4 方案治疗中晚期肝癌的对比分析

蒋会娟, 刘俊才, 李文博, 延威, 贾刚

(河南大学淮河医院, 河南 开封 475000)

摘要: [目的] 对比观察 XELOX 方案和 FOLFOX4 方案治疗中晚期肝细胞肝癌(HCC)的疗效和安全性。[方法] 2013 年 2 月至 2017 年 4 月, 纳入 53 例中晚期 HCC 患者并随机分为两组, A 组(n=27)XELOX 方案治疗, 卡培他滨 1000mg/m², 口服, 2 次/d, d₁~d₁₄; 奥沙利铂 130mg/m², 静脉点滴, d₁, 21d 为 1 个周期。B 组(n=26)FOLFOX4 方案治疗, 奥沙利铂 85mg/m², 静脉点滴, d₁; 亚叶酸钙 200mg/m², 静滴 2h 后予氟尿嘧啶 400mg/m² 静推, 后续 600mg/m² 持续静滴 2h, d₁, d₂, 每 2 周为 1 个周期。比较两组患者的疗效及不良反应。[结果] A 组客观缓解率为 14.8%, 疾病控制率为 59.2%, 1 年生存率为 44.1%; B 组客观缓解率为 15.4%, 疾病控制率为 53.9%, 1 年生存率为 37.7%; 两组各项指标差异均无统计学意义(P>0.05)。A 组主要不良反应为骨髓抑制、消化道反应、肝功能损害、神经毒性和手足综合征, B 组主要不良反应为骨髓抑制、消化道反应、肝功能损害和神经毒性, XELOX 组不良反应评分较 FOLFOX4 组低(P<0.05)。[结论] XELOX 方案治疗中晚期 HCC 疗效和标准方案 FOLFOX4 相当, 总体不良反应较轻, 患者生活质量较高, 依从性较好, 值得进一步研究。

关键词: 肝细胞肝癌; 卡培他滨; 奥沙利铂; 氟尿嘧啶; 亚叶酸钙

中图分类号: R735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)10-0868-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.10.B007

Comparison of XELOX and FOLFOX4 Regimens for Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma

JIANG Hui-juan, LIU Jun-cai, LI Wen-bo, et al.

(Huaihe Hospital Affiliated to Henan University, Kaifeng 475000, China)

Abstract: [Objective] To compare the efficacy and toxicity between XELOX regimen and FOLFOX4 regimen in treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). [Methods] Fifty three patients with advanced HCC admitted from February 2013 to April 2017 were randomly divided into two groups, 27 cases in XELOX group received Capecitabine 1000mg/m², p.o, bid, d₁-d₁₄, Oxaliplatin 130mg/m², ivgtt, q.d, d₁, repeated every 3 weeks for one cycle; while 26 cases in FOLFOX4 group received Oxaliplatin 85mg/m², ivgtt, d₁; LV 200mg/m², ivgtt 2h, d₁ and d₂, 5-Fu 400mg/m², iv bolus d₁ and d₂, 5-Fu 600mg/m² CIV 22h d₁ and d₂, repeated every 2 weeks for one cycle. The efficacy and toxicity were compared between two groups. [Results] The objective response rate, disease control rate and 1 year survival in XELOX and FOLFOX4 groups were 14.8% and 15.4%, 59.2% and 53.9%, 44.1% and 37.7%, respectively (all P>0.05). The main toxicity was myelosuppression, digestive tract reaction, liver function damage, neurotoxicity and hand-foot syndrome in XELOX group; while the main toxicity in FOLFOX4 group was myelosuppression, digestive tract reaction, liver function damage and neurotoxicity, the toxicity score of XELOX group was lower than that of FOLFOX4 group (P<0.05). [Conclusion] The efficacy of XELOX regimen is similar to the standard regimen of FOLFOX4 in treatment of advanced HCC; however, the overall toxicities of XELOX regimen were mild, and the quality of life and compliance of patients are better than those of FOLFOX4 regimen.

Subject words: hepatocellular carcinoma; Capecitabine; Oxaliplatin; Fluorouracil; Leucovorin

我国是肝细胞肝癌(HCC)发病率最高的国家, 每年新发和死亡人数均占全球总数的 55% 左右。根

通讯作者: 贾刚, 主治医师, 博士在读; 河南大学淮河医院肿瘤科, 河南省开封市包北路 1 号(475000); E-mail: 490861898@qq.com
收稿日期: 2017-03-19; **修回日期:** 2017-06-17

据 2015 年《肿瘤登记年报》^[1] 报道数据, 我国 HCC 发病率居恶性肿瘤第 4 位, 死亡率居第 3 位, 且发病率和死亡率均随年龄增长呈增加趋势, 随着我国老龄人口日益增多, 可以预见 HCC 的防治仍将面临严

峻挑战。虽然随着诊断水平的提高,越来越多的早期病例被及时发现而获得根治性手术机会,同时近年在分子靶向治疗方面的进展也使越来越多的 HCC 患者获益,但是对于大多数中晚期 HCC 来说,如何提高疗效、延长生存,仍是全世界面临的一大难题。

化疗是肿瘤治疗的主要手段之一,然而,由于 HCC 的异质性及病因的多样性,其对化疗药物具有较高的耐药性,使得系统化疗鲜有提高 HCC 患者生存的报道,一直以来化疗主要用于局部治疗(肝动脉栓塞化疗和门静脉灌注化疗等)。2013 年一项我国学者主导的前瞻性、多中心随机对照 III 期临床研究^[2]首次提示应用 FOLFOX4 方案系统化疗可以使晚期 HCC 患者客观疗效和生存获益。目前该方案已在我国获批用于不适合手术切除或局部治疗的晚期或转移性 HCC 的系统治疗。

卡培他滨是一种口服的新型氟尿嘧啶类药物,能达到甚至超过 5-氟尿嘧啶(5-Fu)持续静脉给药的效果,同时因其不良反应较轻,口服方便^[3,4]等优点,而日益受到医患的青睐。在胃癌、结直肠癌中,已被证实与奥沙利铂联合氟尿嘧啶/亚叶酸钙的经典方案疗效相当,且不良反应较低。但目前 HCC 治疗方面,尚无 XELOX 方案与标准 FOLFOX4 化疗方案对比的报道。基于以上背景和目前 HCC 临床治疗现状,我们进行了此项临床观察,以期为临床选择 XELOX 方案治疗 HCC 提供更多的依据和参考,在控制病情的同时,最大可能地改善生存质量。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2013 年 2 月至 2017 年 4 月,按《中国肝癌临床诊断标准》,53 例经 CT、肝动脉造影、AFP 或肝穿活检病理检查诊断为不能手术的中晚期 HCC,应用随机数字表法随机分为 A、B 两组,A 组(n=27)采用 XELOX 方案治疗,其中男性 20 例,女性 7 例,年龄 32~71 岁,中位年龄 56 岁;B 组(n=26)采用 FOLFOX4 方案治疗,其中男性 19 例,女性 7 例,年龄 33~69 岁,中位年龄 55 岁。所有病例均有客观可测量的肿瘤病灶,ECOG 评分为 0~2 分,血常规、肝肾功能及心电图基本正常。A、B 两组患者各项资料差异无统计学意义。

1.2 治疗方法

A 组:采用标准 XELOX 方案进行系统化疗,具体为:奥沙利铂 130mg/m² 静滴,d₁;卡培他滨 1000mg/m² 口服,2 次/d,d₁~d₁₄,3 周为 1 个周期。B 组:采用 FOLFOX4 方案进行化疗,具体为:奥沙利铂 85mg/m² 静滴,d₁;亚叶酸钙 200mg/m² 静滴 2h,d₁;氟尿嘧啶 400mg/m² 静推,继以 600mg/m² 持续静滴 22h,d₁、d₂,每 2 周为 1 个周期。系统化疗持续至患者出现病情进展或不可耐受的不良反应,如未出现病情进展或不可耐受的不良反应,则 XELOX 方案应用 6 个周期停止,FOLFOX4 方案应用 9 个周期停止。化疗前常规给予 5HT-3 受体拮抗剂预防性止吐。

1.3 评价标准及定义

化疗前后均进行血常规、肝功能和心电图等检查。XELOX 方案每 2 个周期、FOLFOX4 方案每 3 个周期进行 CT 或 MRI 检查以评价疗效。按照 RECIST1.0 版评价疗效^[5],分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。以 CR+PR 为客观缓解率(ORR),以 CR+PR+SD 计算疾病控制率(DCR)。按 NCI-CTCAE4.0 版评价不良反应,分为 0~4 级。神经系统毒性参照奥沙利铂专用 Levi 神经病变分级标准进行评定^[6],不良反应积分:按严重程度依次分为:0、1、2、3、4 度,对应积分为:0、1、2、3、4 分。

疾病进展时间(TTP)定义为从化疗开始至影像学检查发现肿瘤进展的时间。总生存期(OS)指化疗开始至死亡或末次随访的时间。随访采取来院复查或电话询问方式,随访截止于 2017 年 4 月 22 日。

1.4 统计学处理

应用 SPSS19.0 版统计学软件进行处理,两组率和构成比比较使用 χ^2 检验;计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,生存期分析采用 Kaplan-Meier 法,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效

两组均无因不能耐受的不良反应而停止治疗的患者。A 组中有 11 例患者在治疗期间达 PD,未完成全部化疗周期,其余 26 例患者均完成 6 个周期化

疗,其中 CR 1 例(3.7%),PR 3 例(11.1%),SD 12 例(37.1%),ORR 为 14.8%,DCR 为 59.2%。B 组中有 12 例患者在治疗期间达 PD,未完成全部化疗周期,其余 14 例患者均完成 9 个周期化疗,其中 PR 4 例(15.4%),SD 10 例(38.5%),ORR 为 15.4%,DCR 为 53.9%(Table 1),A、B 两组相比,ORR ($\chi^2=43.05$, $P=0.163$)和 DCR($\chi^2=39.11$, $P=0.251$)均无显著性差异。

2.2 生存情况

截至 2017 年 4 月 22 日,A 组 27 例患者的中位 TTP(mTTP)为 112d,中位 OS(mOS)为 273d,1 年生存率为 44.1%,3 年生存率 7.41%。B 组 26 例患者的 mTTP 为 99d,mOS 为 247d,1 年生存率为 37.7%,3 年生存率为 3.88%,两组各有 1 例患者存活,生存期均已达 1500d;两组相比,mTTP($\chi^2=55.31$, $P=0.134$)、mOS($\chi^2=62.08$, $P=0.172$)均无显著性差异。见 Figure 1。

2.3 不良反应

53 例患者均可评价不良反应,其中 A 组呕吐、中性粒细胞降低及口腔黏膜炎评分均显著低于 B 组,A 组周围神经感觉障碍与 B 组无显著性差异,手足综合征在 A 组明显,但均为 I/II 级,且可通过调节卡培他滨剂量及维生素治疗控制。两组均未出现 4 级不良反应,未观察到乙肝病毒的再激活,亦无化疗相关性死亡(Table 2)。

2.4 一般状况评分(KPS)

两组完成预定疗程治疗前后 KPS 评分变化的比较,A 组 KPS 评分治疗后(81.20±2.25)较治疗前(70.40±2.65)明显改善($t=2.534$, $P=0.015$)。B 组 KPS 评分治疗后(75.50±3.45)较治疗前(69.00±3.35)明显提高($t=2.102$, $P=0.041$),且 A 组较 B 组 KPS 评分提高更显著 ($t=2.315$, $P=0.022$)。

3 讨论

近年来,对于晚期 HCC 的研究主要集中在局部治疗和靶向治疗方面,也取得了一些进展,但并未从整体上改善 HCC 的生存,尤其对于大多数的中晚期 HCC 患者来说,局部治疗的禁

忌证以及靶向治疗的可行性都大大降低了他们获得有效治疗的可能性,对于我国的 HCC 患者更是如此。同时,多种传统化疗药物与最佳支持治疗相比未证明有生存获益,且一般认为 HCC 对传统的化疗药物不敏感,除了 HCC 细胞本身存在着天然的多药耐药性之外,HCC 患者多有乙型/丙型肝炎、肝硬化等基础肝病,肝功能受到损害,肝细胞对药物的代谢解毒作用较差,明显限制了化疗给药的剂量强度和密度,影响药物疗效^[7,8],所以,HCC 系统化疗方面的进展一直乏善可陈,多年来无标准药物和方案可循。

随着新一代的细胞毒性药物(如:奥沙利铂、卡培他滨、吉西他滨及替吉奥等)的相继问世,先后有多项研究证明,它们对多种消化道肿瘤(胃癌、结直肠癌、胰腺癌等)的疗效突出,从而引发了人们对 HCC 系统化疗的重新审视和思考,也基于为广大 HCC 患者提供切实可行、行之有效的治疗手段的考虑,近年陆续有 HCC 全身系统化疗的研究开展,最值得一提的就是 2013 年在临床肿瘤学杂志(JCO)上发表的国际多中心的 EACH 临床研究^[2],其首次

Table 1 Comparison of short-term effects between group A and group B

Group	CR	PR	SD	PD	ORR(%)	DCR(%)
Group A (n=27)	1	4	11	11	5(18.5)	16(59.2)
Group B (n=26)	0	4	10	12	4(14.8)	14(53.9)

Table 2 Comparison of toxicity between group A and group B

Group	Vomiting	Neutropil count decreased	Mucositis oral	Peripheral sensory neuropathy	Hand-foot syndrome
Group A	1.57±0.31	1.65±0.27	1.53±0.22	1.95±0.36	2.18±0.15
Group B	2.44±0.26	2.32±0.21	2.35±0.33	2.13±0.16	0.00±0.00
t	2.203	2.078	2.189	1.834	3.885
P	0.035	0.038	0.036	0.076	<0.001

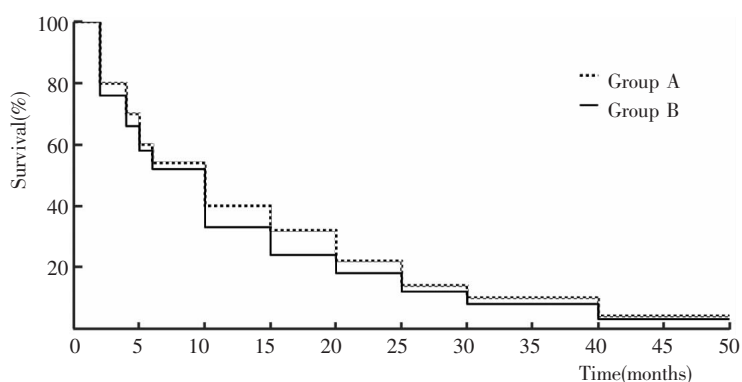


Figure 1 Survival curve of group A and group B

证明了 FOLFOX4 方案系统化疗可以为晚期 HCC 患者带来病情局部控制和生存获益,且安全有效,具有重要价值。依据该研究的阳性结果,FOLFOX4 方案已被多个权威学会一致推荐用于治疗中国晚期 HCC^[9,10]。同时奥沙利铂也成为全球首个获批的用于 HCC 系统化疗的药物,为晚期 HCC 的系统治疗带来了突破与新希望。

卡培他滨作为新一代的氟尿嘧啶类口服药物,能在肿瘤组织内选择性激活,具有明显的细胞靶向性和模拟 5-Fu 持续静脉滴注的药代动力学特性。由于其疗效确切,不良反应少,已成为胃肠道恶性肿瘤化疗的基本用药^[3,11,12]。考虑到卡培他滨与 5-Fu 具有相同的抗肿瘤机理,理论上抗肿瘤效果不亚于 5-Fu,甚至可能更优,不良反应可能更小,耐受性更好,且已有权威研究证明 XELOX 方案应用于 HCC 具有可行性,但目前的指南推荐的标准系统化疗方案仍为:FOLFOX4,关于 XELOX 方案与 FOLFOX4 方案的直接对比仍缺乏研究数据,从循证医学角度出发,我们进行了此项临床观察。

根据本研究结果,XELOX 方案与 FOLFOX4 方案比较,XELOX 方案疗效略优于 FOLFOX4 方案,但差异无统计学意义。前者减轻了静脉炎,减少了静脉穿刺和置管的风险和并发症,并且口服给药方便,利于门诊治疗,具有更佳的经济卫生比^[3,13]。在患者生活质量评估方面,XELOX 方案以其更短的住院时间和可口服的便利性等特点,更易被患者接受,具有更好的依从性^[13],且治疗后患者 KPS 评分改善更多。综上,XELOX 方案也是 HCC 系统化疗可行的方案,值得扩大样本含量进一步观察研究。

参考文献:

- [1] Chen WQ,Zheng RS,He J,et al.Cancer statistics in China,2015 [J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2016,66:115-132.
- [2] Qin S,Bai Y,Lin HY,et al. Randomized,multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia [J]. J Clin Oncol,2013,31(28):3501-3508.
- [3] Gong XL,Qin SK. Clinical and experimental research progress of capecitabine in advanced gastric cancer [J]. Chinese Clinical Oncology,12(9):708-717.[龚新雷,秦叔逵.卡培他滨治疗进展期胃癌的临床及实验研究进展[J].

临床肿瘤学杂志,2007,12(9):708-717.

- [4] Zhao XG,Song MX,Zhang YZ,et al.Clinical observation of Xeloda in treatment of elderly patients with advanced gastric cancer [J]. Medical Innovation of China,2012,9(20):41-42.[赵晓光,宋明霞,张艳珠,等.希罗达单药治疗老年晚期胃癌的临床观察[J].中国医学创新,2012,9(20):41-42.]
- [5] Duffaud F,Therasse P. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors [J]. Bull Cancer, 2000,87(12):881-886.
- [6] Gao DR,Han YL,Wen ZP,et al. Clinical observation of the prevention and treatment of the nerve toxicity by combining potassium aspartate and magnesium aspartate and calcium gluconat[J]. Modern Oncology,2007,15(3):417-418.[高德荣,韩雅玲,温珍平,等.门冬氨酸钾镁与葡萄糖酸钙联用防治奥沙利铂神经毒性的临床观察[J].现代肿瘤学,2007,15(3):417-418.]
- [7] Qin SK. New strategy of hepatocellular carcinoma;the progress of systemic chemotherapy [J]. Clinical Oncology Forum,2012,3(24):9-16.[秦叔逵.肝细胞癌治疗新策略:系统化疗的进步[J].临床肿瘤学论坛,2012,3(24):9-16.]
- [8] Chen PJ,Furuse J,Han KH,et al. Issues and controversies of hepatocellular carcinoma targeted therapy clinical trials in Asia:experts'opinion[J]. Liver Int,2010,30(10):427-438.
- [9] Qin SK,Bai Y,Sun Y,et al. Phase III study of Oxaliplatin plus 5-fluorouracil /leucovorin(FOLFOX4) versus Doxorubicin as palliative systemic chemotherapy in advanced HCC in Asian pts[J]. J Clin Oncol,2010,28(15 Suppl):4008.
- [10] Ministry of Health,PRC.Diagnosis and treatment of primary liver cancer (2011 Edition)[J]. Chinese Clinical Oncology, 2011,16(10):929-946.[中华人民共和国卫生部.原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)[J].临床肿瘤学杂志,2011,16(10):929-946.]
- [11] Gong XL,Qin SK,Wang L,et al. Case report of a late-stage HCC was cured by systemic chemotherapy of XELOX regimen [J]. Chinese Clinical Oncology,2011,16(5):480.[龚新雷,秦叔逵,王琳,等.晚期肝细胞癌经 XELOX 方案系统化疗获临床治愈 1 例[J].临床肿瘤学杂志,2011,16(5):480.]
- [12] Boige V,Raoul JL,Pignon JP,et al.Multicentre phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma:FFCD 03-03 trial[J]. Br J Cancer,2007,97(7):862-867.
- [13] Wang W,Lin XQ,Hu B,et al. Clinical and drug economic comparison between Xelox and mFOLFOX-6 in treatment of metastatic colorectal cancer [J]. Shanghai Medical&Pharmaceutical Journal,2011,32 (12):594-597.[王巍,林秀强,胡斌,等.XELOX 与 mFOLFOX6 方案治疗晚期结直肠癌的药物经济学比较 [J].上海医药,2011,32(12):594-597.]