

胃癌术后FOLFOX6方案与XELOX方案辅助化疗的生存比较

陈晓秋 刘楠楠

摘要 目的:比较可切除胃癌患者术后分别采用奥沙利铂联合5-氟尿嘧啶/亚叶酸钙(FOLFOX6)与奥沙利铂联合卡培他滨(XELOX)两种方案辅助化疗的生存差异。**方法:**147例I~III期胃癌术后(R0切除)患者接受治疗,其中FOLFOX6组99例,XELOX组48例,比较两组不良反应率和生存率。**结果:**FOLFOX6组白细胞减少及肝功能异常的发生率明显高于XELOX组($P<0.05$),XELOX组手足综合征(HFS)的发生明显高于FOLFOX6组($P=0.016$),其它不良反应的比较,包括贫血、血小板减少、恶心呕吐、腹泻、肾功能异常、外周神经毒性、口腔黏膜炎等差异无统计学意义($P>0.05$)。FOLFOX6组与XELOX组1、3、5年无病生存率(DFS)分别为81.7%、49.5%、39.8%和93.8%、52.1%、33.8%,两组中位无病生存时间(mDFS)分别为35、38个月,差异无统计学意义($P=0.672$);FOLFOX6组与XELOX组1、3、5年总生存率(OS)分别为98.0%、68.1%、44.6%和97.8%、78.7%、44.7%,两组中位总生存时间(mOS)分别为55、58个月,比较亦无显著性差异($P=0.194$)。**结论:**两种化疗方案对胃癌患者远期生存的影响无显著性差异。

关键词 胃癌 辅助化疗 奥沙利铂 5-氟尿嘧啶 卡培他滨 生存率

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.20140785

Comparison of patient survival on adjuvant FOLFOX6 and XELOX chemotherapy after resection for gastric cancer

Xiaoqiu CHEN, Nannan LIU

Correspondence to: Nannan LIU; E-mail: liunnsz@163.com

Department of Oncology, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, China

Abstract Objective: To compare the survival of resected gastric cancer patient treated with oxaliplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX6) with those treated with oxaliplatin and capecitabine (XELOX). **Methods:** A total of 147 resected gastric cancer patients accepted the treatment. Among them, 99 were treated with FOLFOX6 and 48 were treated with XELOX. Adverse events and survival rates of the two groups were compared. **Results:** Incidence of leukopenia and hepatic dysfunction in the FOLFOX6 group was significantly higher than that of the XELOX group ($P<0.05$), whereas hand-foot syndrome in the XELOX group was significantly higher than that of the FOLFOX6 group ($P=0.016$). By contrast, the incidence of other adverse events, such as anemia, thrombocytopenia, nausea and vomiting, diarrhea, kidney dysfunction, peripheral neurovirulence, and oral mucositis, was not significantly different ($P>0.05$) between the two groups. After 1, 3, and 5 years, disease-free and overall survivals between the two groups were not significantly different ($P>0.05$). **Conclusion:** The effects of FOLFOX6 and XELOX adjuvant chemotherapies on long-term survival of resected gastric cancer patients were found to have no significant difference.

Keywords: gastric cancer, adjuvant chemotherapy, oxaliplatin, 5-fluorouracil, capecitabine, survival

胃癌在常见恶性肿瘤中排名第四^[1],是第二位常见癌症死因^[2],晚期患者5年生存率不足5%^[3],中国作为胃癌高发国家,因胃癌死亡人数约占全球50%,高比例的术后复发转移则是造成其死亡率高的主要原因之一。研究表明^[4-6]术后辅助化疗较单独手术可以改善胃癌患者生存期、降低死亡风险,故而成为胃癌综合治疗的重要手段之一,而CLASSIC研究^[7-8]则奠定了XELOX方案在胃癌术后辅助化疗中的地位。5-氟尿嘧啶(5-FU)自1957年问世以来,至今仍是胃肠道肿瘤的基础用药,卡培他滨为5-FU的前体药物,口服吸收后在肿瘤组织内转变为5-FU而发挥抗

肿瘤作用,二者分别与奥沙利铂联合用于局限期胃癌辅助化疗临床应用较普遍,但不同联合方案对患者远期生存的影响是否存在差异仍不清楚,本研究回顾性分析了2005年1月至2011年12月北京大学深圳医院肿瘤内科采用奥沙利铂联合5-FU/LV(FOLFOX6)或卡培他滨(XELOX)行术后辅助化疗的患者,比较其不良反应及1、3、5年生存率,探讨不同方案的生存差异。

1 材料与方法

1.1 临床资料

入选标准:可切除胃腺癌术后、经病理学证实的

I B~ III期(AJCC2010年第7版)患者, R0切除, 排除合并其他恶性肿瘤的病例, 既往未接受过放化疗, 血常规、心、肺、肝、肾功能检查正常, 无脑及周围神经系统疾病, KPS评分 ≥ 70 分, ECOG ≤ 2 , 采用FOLFOX6方案至少8个周期或XELOX方案至少6个周期辅助化疗。共257例I B~ III期术后胃腺癌患者, 均在本院肿瘤内科治疗, 排除合并乳腺癌者2例、采用其他化疗方案者58例、未化疗者8例, 化疗周期数不足者37例, 行新辅助化疗者5例, 最终入组147例, 全组男性88例, 女性59例, 年龄24~76岁, 中位年龄50岁, 胃底贲门癌29例, 胃体癌25例, 胃窦癌93例, 两组患者在性别、年龄、肿瘤部位、肿瘤病理类型及分期差异均无统计学意义($P>0.05$, 表1)。

1.2 治疗方法

FOLFOX6方案: 奥沙利铂 85 mg/m² 静脉滴注 d1+ 亚叶酸钙 0.4 g/m² 静脉滴注 d1+5-FU 0.4 g/m² 静脉推注 d1+5-FU 2.4 g/m² 持续静脉滴注 46h d1 (2周重复); XELOX方案: 奥沙利铂 130 mg/m² 静脉滴注 d1+卡培他滨 1.0/m² 口服 2次/d d1~14 (3周重复)。FOLFOX6方案行8~12个周期化疗, XELOX方案行6~8个周期化疗。

1.3 不良反应评定及随访

化疗不良反应采用NCI-CTC v3.0进行评估, 其中神经毒性按奥沙利铂Levi专用感觉神经1.3毒性分级标准评定。患者辅助化疗结束后通过电话、门诊或住院定期复查等方式随访, 以确认其肿瘤复发转移情况及生存情况, 化疗结束后2年内每3个月随访1次, 第3~5年每半年随访1次, 5年后每年随访1次, 随访截止时间为2013年12月, 失访7例。

1.4 统计学方法

应用SPSS 13.0软件进行统计学分析, χ^2 检验比较两组一般临床资料, 非参数检验比较两组的不良反应, Kaplan-Meier乘积极限法计算生存率、绘制生存曲线, 组间差异采用Log-rank检验, $P<0.05$ 为差异

有统计学意义。

2 结果

2.1 两组胃癌患者不良反应比较

FOLFOX6组白细胞减少及肝功能异常的发生率明显高于XELOX组(P 值分别为0.029、0.036); XELOX组手足综合征(HFS)的发生率则高于FOLFOX6组($P=0.016$), 其中1例III度HFS发生于第5个周期化疗, 予减量25%后仍无明显改善, 遂仅完成6个周期化疗; 其它不良反应见表2。

表1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data obtained from FOLFOX6- and XELOX-treated groups

Project	F-group	X-group	P
Gender			0.792
Male	60	28	
Female	39	20	
Age (years)			0.815
≤ 60	80	38	
>60	19	10	
Tumor site			0.793
Gastric fundus and cardia	18	11	
Gastric body	17	8	
Gastric antrum	64	29	
Pathological type			0.869
Well differentiated adenocarcinoma	3	2	
Moderately differentiated adenocarcinoma	18	9	
Low-differentiated adenocarcinoma	60	30	
Undifferentiated carcinoma	2	1	
Papillary adenocarcinoma	1	0	
Canalicular adenocarcinoma	1	1	
Mucinous adenocarcinoma	4	1	
Signet-ring cell carcinoma	10	5	
Stage			0.757
I B	6	4	
II	34	14	
III	59	30	

F: FOLFOX6; X: XELOX

表2 两组患者不良反应比较

Table 2 Comparison of adverse events observed from FOLFOX6- and XELOX-treated groups

Adverse event	0	I	II	III	IV	P
Leukopenia						0.029
F-group	4	20	39	31	5	
X-group	3	13	24	7	1	
Anemia						0.786
F-group	29	61	8	1	0	
X-group	14	28	6	0	0	
Thrombocytopenia						0.763
F-group	64	15	16	4	0	
X-group	28	14	4	2	0	

表2 两组患者不良反应比较 (续表2)

Table 2 Comparison of adverse events observed from FOLFOX6- and XELOX-treated groups

Adverse events	0	I	II	III	IV	P
Nausea and vomiting						0.436
F-group	10	54	30	5	0	
X-group	6	28	12	2	0	
Diarrhea						0.466
F-group	85	10	4	0	0	
X-group	40	6	2	0	0	
Hepatic dysfunction						0.036
F-group	33	44	19	3	0	
X-group	26	14	7	1	0	
Kidney dysfunction						0.976
F-group	93	5	1	0	0	
X-group	45	3	0	0	0	
Peripheral nerve toxicity						0.886
F-group	19	64	13	3	0	
X-group	11	28	8	1	0	
Hand foot syndrome						0.016
F-group	83	13	3	0	0	
X-group	32	12	3	1	0	
Stomatitis						0.482
F-group	79	18	2	0	0	
X-group	36	10	2	0	0	

F: FOLFOX6; X: XELOX

2.2 两组胃癌患者术后生存率比较

随访过程中两组共60例死亡,82例复发转移,术后1、3、5年DFS, FOLFOX6组分别为81.7%、49.5%、39.8%, XELOX组分别为93.8%、52.1%、33.8%;中位无病生存时间, FOLFOX6组为35个月(95%CI:19.7~50.3), XELOX组为38个月(95%CI:26.3~49.7), 差异无统计学意义($P=0.672$), 两组患者的无病生存曲线见图1。术后1、3、5年OS, FOLFOX6组分别为98.0%、68.1%、44.6%, XELOX组分别为97.8%、78.7%、44.7%;中位总生存时间, FOLFOX6组为55个月(95%CI:43.6~66.3), XELOX组58个月(95%CI:55.1~60.9), 两组比较无显著性差异($P=0.194$), 两组患者的总生存曲线见图2。

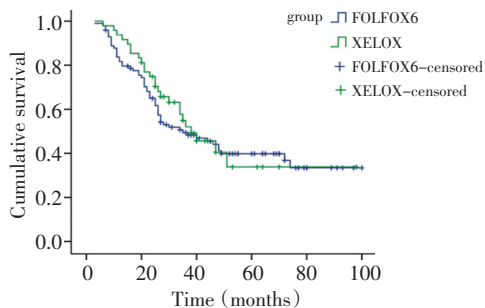


图1 两组胃癌患者无病生存曲线
Figure 1 Disease-free survival curves of FOLFOX6- and XELOX-treated groups

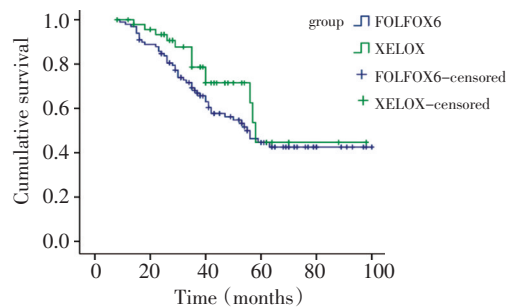


图2 两组胃癌患者总生存曲线
Figure 2 Overall survival curves of FOLFOX6- and XELOX-treated groups

3 讨论

关于胃癌辅助化疗的研究^[4-6], 显示术后辅助化疗较单独手术可改善胃癌患者3年生存率, 并可以降低22%死亡风险, 从而奠定了术后辅助化疗在胃癌综合治疗中的地位。5-FU一直是胃肠道恶性肿瘤化疗的基石, 其单药对晚期胃癌总有效率为10%~20%^[9], 卡培他滨是一种口服氟尿嘧啶类抗肿瘤药, 因药物在肿瘤组织中浓度明显高于临近组织及血浆^[10], 使得该药具有一定靶向性, 一项III期随机临床研究^[11]对比了卡培他滨与5-FU分别联合顺铂一线治疗晚期胃癌的疗效, 结果显示含卡培他滨方案具有更高

的缓解率和较长的总生存期。

铂类亦是胃癌的基础化疗药物之一,奥沙利铂属第三代铂类药物诱导凋亡,阻断DNA及信使RNA的合成、免疫机制等。研究表明^[12-13]奥沙利铂与顺铂相比,可以提高进展期胃癌患者的无进展生存期和总生存期,且不良反应更低。奥沙利铂联合卡培他滨方案于胃癌术后辅助化疗中的作用在CLASSIC研究中得到充分论证。5-FU与卡培他滨同属氟尿嘧啶类药物,分别与奥沙利铂联合在胃癌中的疗效比较鲜见报道,2013年我国的一项关于晚期胃癌疗效的Meta分析^[14]显示,XELOX方案在临床缓解率及不良反应较FOLFOXs方案更优,而一篇关于辅助化疗的研究显示^[15],XELOX方案5年生存率高于单纯手术,但与FOLFOX方案比较无显著差异。

本研究纳入了147例I B~III期胃癌术后患者(R0切除并D2~D3淋巴结清扫),旨在探讨5-FU与卡培他滨分别联合奥沙利铂方案对患者远期生存的影响是否存在差异。生存分析结果显示,1、3年DFS XELOX组略高于FOLFOX6组,5年DFS却有所下降,XELOX组mDFS略高于FOLFOX6组,但总体比较未见统计学差异($P>0.05$);XELOX组3年OS略高于FOLFOX6组,1、5年OS则相似,XELOX组较FOLFOX6组mOS略高(58个月 vs. 55个月),但仍未见统计学差异($P=0.194$)。比较两组不良反应情况,FOLFOX6组白细胞减少及肝功能异常的发生率明显高于XELOX组($P=0.05$),XELOX组手足综合征的发生率则更高($P=0.016$),其他如贫血等无显著性差异($P>0.05$),两组仅白细胞减少出现IV度情况,经对症处理后均恢复,耐受性较好。

本研究显示,FOLFOX6方案与XELOX方案无论在无病生存时间还是总生存时间上均未见统计学差异,但观察到XELOX组1年DFS、3年DFS及3年OS略高于FOLFOX6组,而5年OS、DFS反而持平甚至下降,或与XELOX开始在临床采用时间较晚、随访时间相对较短有关,故FOLFOX6与XELOX方案均可作为胃癌术后辅助化疗方案。由于本研究属回顾性研究且XELOX方案随访时间相对较短,故尚需前瞻性大规模研究以及进一步随访观察予以证实。

参考文献

- 1 Thrumurthy SG, Chaudry MA, Hochhauser D, et al. The diagnosis and management of gastric cancer[J]. *BMJ*, 2013, 347:f6367.
- 2 Nagini S. Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2012, 4(7):156-169.

- 3 Miceli R, Tomasello G, Bregni G, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer: Current evidence and future challenges[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(16):4516-4525.
- 4 Zhao SL, Fang JY. The role of postoperative adjuvant chemotherapy following curative resection for gastric cancer: a meta-analysis[J]. *Cancer Invest*, 2008, 26(3):317-325.
- 5 Liu TS, Wang Y, Chen SY, et al. An updated meta-analysis of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer[J]. *Eur Surg Oncol*, 2008, 34(11):1208-1216.
- 6 Sun P, Xiang JB, Chen ZY. Meta-analysis of adjuvant chemotherapy after radical surgery for advanced gastric cancer[J]. *Br J Surg*, 2009, 96(1):26-33.
- 7 Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2012, 379(9813):315-321.
- 8 Noh SH, Park SR, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin (xelox) for gastric cancer after D2 gastrectomy: final results from the CLASSIC trial[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24:iv14.
- 9 Shah MA, Schwartz GK. Treatment of metastatic esophagus and gastric cancer[J]. *Semin Oncol*, 2004, 31(4):574-587.
- 10 Hirsch BR, Zafar SY. Capecitabine in the management of colorectal cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2011, 3:79-89.
- 11 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 randomized phase III noninferiority trial[J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(4):666-673.
- 12 Alcindor T, Beauger N. Oxaliplatin: a review in the era of molecularly targeted therapy[J]. *Curr Oncol*, 2011, 18(1):18-25.
- 13 Montagnani F, Turrisi G, Marinozzi C, et al. Effectiveness and safety of oxaliplatin compared to cisplatin for advanced unresectable gastric cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Gastric Cancer*, 2011, 14(1):50-55.
- 14 Zhang RX, Yan H, Wang M, et al. A meta-analysis on the effects of regimen XELOX versus FOLFOXs for treatment of Chinese patients with metastatic gastric cancer[J]. *J Cap Med Univ*, 2013, 34(3):422-427.[张瑞雪,闫涵,王民,等.XELOX方案与FOLFOXs方案治疗中国晚期胃癌患者的Meta分析[J].首都医科大学学报,2013,34(3):422-427.]
- 15 Wu Y, Wei ZW, He YL, et al. Efficacy of adjuvant XELOX and FOLFOX6 chemotherapy after D2 dissection for gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(21):3309-3315.

(2014-05-09收稿)

(2014-07-14修回)

(本文编辑:杨红欣)



作者简介

陈晓秋 硕士,副主任医师。专业方向为消化道恶性肿瘤的综合治疗及个体化治疗。

E-mail:xqch2953@163.com