

文章编号 1006-8147(2015)02-0140-03

论著

应用XELOX及FOLFOX4方案治疗进展期胃癌疗效及安全性评价

刘嘉, 刘彤

(天津医科大学总医院普通外科, 天津 300052)

摘要 目的: 比较奥沙利铂联合卡培他滨(XELOX方案)与奥沙利铂、亚叶酸钙联合氟尿嘧啶(FOLFOX4方案)治疗进展期胃癌的疗效及安全性。方法: 58例进展期胃癌患者分别采用XELOX及FOLFOX4方案进行化疗, 化疗后比较两组的临床疗效, 包括血清肿瘤标志物浓度及不良反应发生率。结果: 在临床有效方面, 接受XELOX方案化疗组有效率更高, 与接受FOLFOX4方案化疗组比较具有统计学差异($P < 0.05$); 两组化疗后血清肿瘤标志物浓度值较化疗前均有所下降, 两组间比较无统计学差异($P > 0.05$)。在不良反应发生率方面, 应用XELOX方案化疗组胃肠道反应发生率明显低于应用FOLFOX4方案化疗组, 其差异具有统计学意义($P < 0.05$)。在骨髓抑制、肝肾功能损害及神经毒性发生率方面, 两化疗方案无显著统计学差异($P > 0.05$)。结论: 对于进展期胃癌的治疗, XELOX方案较FOLFOX4方案疗效更好, 安全性更高。

关键词 进展期胃癌; 奥沙利铂联合卡培他滨; 奥沙利铂、亚叶酸钙联合氟尿嘧啶; 疗效; 安全性

中图分类号 R735.2

文献标志码 A

Curative effect and safety assessment of XELOX and FOLFOX4 chemotherapy regimens for patients with advanced gastric cancer

LIU Jia, LIU Tong

(Department of General Surgery, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

Abstract Objective: To compare the effects and safety of XELOX and FOLFOX4 chemotherapy regimens in the treatment of patients with advanced gastric cancer. **Methods:** Fifty-eight patients with advanced gastric cancer were treated with XELOX and FOLFOX4 chemotherapy respectively. The clinical efficacy, the concentration of the various tumor makers and safety were compared. **Results:** Compared with the group of FOLFOX4, the group of XELOX showed much better clinical effects, with significant statistical difference ($P < 0.05$). The serum tumor marker concentration of the two groups was decreased after the neoadjuvant chemotherapy and no significant difference between the two groups was found ($P > 0.05$). For the adverse reactions, the incidence of the gastrointestinal reactions showed significant difference ($P < 0.05$) between the two groups, with lower reactions in the group of XELOX; and no significant differences in the incidence of bone marrow depressions, hepatic and renal functional lesion and neurotoxicity were discovered. **Conclusion:** In the treatment of advanced gastric cancer, the XELOX chemotherapy regimen is more effective with higher safety than FOLFOX4 chemotherapy.

Key words advanced gastric cancer; XELOX; FOLFOX4; curative efficacy; safety

胃癌是国内常见的恶性肿瘤, 其发病率及病死率均居各类恶性肿瘤的首位^[1]。据不完全统计, 每年死于胃癌的人数高达16万, 占恶性肿瘤全部死亡人数的25%左右^[2]。由于国人健康意识不强, 相当一部分患者发现时常常已失去手术机会, 只能采取内科保守治疗, 探索适宜的化疗方案是临床重要课题。奥沙利铂联合5-Fu或其前体药最初是治疗结直肠癌的常用方案, 近年来发现这一方案对胃癌也具有一定疗效, 且其与紫杉类药物不具有交叉耐药性, 是目前较常用的胃癌化疗方案。本研究对奥沙利铂联合卡培他滨(XELOX方案)与奥沙利铂、亚叶

酸钙联合氟尿嘧啶(FOLFOX4方案)治疗进展期胃癌的临床疗效及其毒副作用进行了比较分析, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择2010年1月-2013年12月收治的58例进展期胃癌患者作为研究对象, 入选标准: (1) 经临床症状体征、体格检查、影像学检查和内镜取活检病理诊断确诊。(2) 根据国际抗癌联盟(UICC)胃癌TNM分期标准, 均为IV期, 无法进行手术治疗。(3) 初治患者, 既往均未接受过放疗及针对胃癌的其他治疗。(4) KPS评分 ≥ 70 分, 无化疗禁忌。(5) 无心、肝、肾与造血功能障碍, 全身功能状态较好。其中接受XELOX方案化疗共29例, 包括

作者简介 刘嘉(1983-), 男, 主治医师, 硕士在读, 研究方向: 胃肠外科; 通信作者: 刘彤, E-mail: liutonga@126.com。

男性13例,女性16例,年龄35~76岁,中位年龄62岁;接受FOLFOX4方案化疗共29例,包括男性15例,女性14例,年龄38~75岁,中位年龄64岁。两组患者在年龄及性别构成上无统计学差异($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 XELOX方案 奥沙利铂 130 mg/m^2 , d 1; 卡培他滨 1000 mg/m^2 , 口服, 2次/d, d 1~14, 21 d为1个化疗周期。

1.2.2 FOLFOX4方案 奥沙利铂 100 mg/m^2 , d 1; 亚叶酸钙 200 mg/m^2 , d1~2; 氟尿嘧啶 400 mg/m^2 , d1~2, 14 d为1个化疗周期。

1.2.3 辅助治疗 两组患者化疗前后均给予止吐、护肝、护胃等支持对症治疗,同时复查肝肾功能。

1.2.4 血清肿瘤标记物 CEA、CA19-9、CA72-4 检测 58例患者均于第1周期化疗前及观察所需周期化疗后取血。患者空腹12 h,取桡静脉血5 mL,立即注入凝胶干燥管内,混匀,4℃以下3000 r/min离心10~15 min,取上层血清,放入-20℃冰箱内,1周内应用化学发光免疫分析测定CEA、CA19-9、CA72-4浓度值。

1.3 观察指标及评价方法 XELOX完成3个周期,FOLFOX4完成4个周期后进行评价。每位患者在化疗前及所用方案需观察周期化疗结束后进行增强CT及血液相关指标检查。(1)临床疗效:采用实体瘤的疗效评价标准(RECIST)。完全缓解(CR):肿瘤完全消失,肿瘤指标下降到正常;部分缓解(PR):单一或数个最长直径总数减少 $\geq 30\%$;病情稳定(SD):肿瘤缩小但未到PR程度,或肿瘤长大但未到疾病进展(PD)程度;PD:单一或数个肿瘤最长直径总数增加 $\geq 20\%$ 或有新的肿瘤出现。有效率为(CR+PR+SD)%。同时对比应用两种方案化疗前后肿瘤标记物的变化。(2)安全性:化疗不良反应参照WHO抗癌药急性及亚急性毒性分级标准,选取胃肠道反应、骨髓抑制、肝肾功能损害及神经毒性作为观察指标。症状、体征或实验室检查符合诊断标准,不论分级如何,记为“发生不良反应”,否则记为“未发生不良反应”。

1.4 统计学方法 应用SPSS19.0统计学软件对数据进行分析,计数资料采用 χ^2 检验,组间比较采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 接受XELOX方案化疗组与接受FOLFOX4方案化疗组在临床治疗有效率上存在统计学差异($\chi^2=4.42, P<0.05$)。两组在化疗后血清肿

瘤标记物CEA、CA19-9、CA72-4的浓度值较化疗前均有所下降,但两组间比较无统计学差异($P>0.05$)。见表1、2。

表1 两组临床疗效比较[n(%)]

Tab 1 The comparison of clinical effects between the two groups [n(%)]

组别	CR	PR	SD	PD	(CR+PR+SD)/%	χ^2	P
XELOX	0(0)	6(20.7)	12(41.4)	11(37.9)	62.1		
FOLFOX4	0(0)	4(13.8)	6(20.7)	19(65.5)	34.5	4.42	<0.05

表2 两组化疗前后肿瘤标记物浓度降低平均差值比较

Tab 2 The comparison of average difference of tumor maker concentrations before and after the neoadjuvant chemotherapy

标记物	XELOX(n=29)	FOLFOX4(n=29)	t	P
CEA	0.128±0.034 7	0.113±0.045 1	1.865	>0.05
CA19-9	0.032±0.010 2	0.028±0.011 4	1.937	>0.05
CA72-4	0.098±0.020 6	0.082±0.025 9	1.735	>0.05

2.2 不良反应发生率 两组在发生胃肠道反应方面具有统计学差异($\chi^2=5.59, P<0.05$),在骨髓抑制、肝肾功能损害及神经毒性方面无统计学差异($P>0.05$)。见表3。

表3 两组发生不良反应情况比较[n(%)]

Tab 3 The comparison of adverse reactions between the two groups [n(%)]

组别	胃肠道反应	骨髓抑制	肝肾功能损害	神经毒性
XELOX	10(34.5)	8(27.6)	8(27.6)	6(20.7)
FOLFOX4	19(65.5)	7(24.1)	9(31.0)	3(10.3)
χ^2	5.59	0.09	0.083	0.68
P	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05

3 讨论

进展期胃癌的总预后较差,即便是区域淋巴结扩大清扫、多脏器联合切除等方式也已证明不能带来更多的生存获益^[3]。部分进展期胃癌患者则无手术机会,全身化疗是主要的治疗手段。胃癌对化疗比较敏感,有效的全身化疗可以延长患者的生存时间,提高生活质量^[4]。选择化疗方案时不仅要考虑患者的自身身体状况和病情进展,还需要考虑该化疗方案的有效率和毒副作用^[5-6]。现今临床上针对晚期胃癌制定的化疗方案很多,但是并没有最有效的化疗方案使治疗效果实现最佳化^[7]。

进展期无法手术胃癌患者的经典治疗为奥沙利铂联合氟尿嘧啶全身化疗,报道的有效率为30%~50%,但其不良反应发生率高,极大限制了临床应用。随着对氟尿嘧啶作用机制的研究进展,口服的氟尿嘧啶前体药物卡培他滨展现出与氟尿嘧

啉的疗效,同时具有不良反应发生率低及口服方便等优点^[1]。卡培他滨口服后在体内代谢为 5-氟-2-脱氧尿苷酸单磷酸(FdUMP)和 5-氟尿苷三磷酸(FUTP),结合抑制 2'-脱氧尿(嘧啶核)苷酸形成胸核苷酸,抑制细胞分裂 DNA 复制从而发挥抗癌作用。

本研究发现,应用XELOX 方案化疗患者化疗后,临床有效率为 62.1%,与应用 FOLFOX4 方案化疗组相比,差异具有统计学意义。在降低血清肿瘤标志物浓度方面,两组间无统计学差异。而在化疗后患者不良反应发生率方面,应用 XELOX 方案化疗组有着较 FOLFOX4 化疗组更低的胃肠道副反应,可更好地提高患者的生活质量。同时,卡培他滨口服简单,可在门诊接受治疗,减少患者住院时间,耐受良好。

因此,XELOX 方案可作为进展期无法手术胃癌患者的有效化疗方案。然而,在临床工作中,医生仍

要以患者的自身情况作为选择化疗方案的重要考量指标,力争为患者制定个体化的化疗方案。

参考文献:

- [1] 郭卫红,宋宏先,尚飞燕.胃癌患者血清肿瘤坏死因子- α 及肿瘤坏死因子可溶性受体 I 检测意义[J].山西医药杂志, 2011,40(3): 244
- [2] 王海鹏,田小林.不同化疗方案治疗晚期胃癌的疗效及安全性评价[J].广西医学,2010,32(3):287
- [3] 孙震,杨肖军,程伏林,等.新辅助化疗 FOLFOX4 方案治疗进展期胃癌的临床疗效[J].肿瘤防治研究,2014,41(7):803
- [4] 郑积华,周娟,谢波,等.不同化疗方案治疗老年晚期胃癌患者的疗效和安全性比较[J].实用医学杂志,2014,30(13):2086
- [5] 陈柏芳.不同化疗方案治疗胃癌的临床研究[J].中国医药导报, 2011,8(24):30
- [6] 陈静,林源,段玉琴,等.不同化疗方案治疗老年晚期胃癌的临床研究[J].中国基层医药, 2010,17(17):2365
- [7] 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

(2014-09-16 收稿)

(上接第 135 页)

肾小管、肾盂或输尿管引起尿潴留而造成肾脏损害,因此应积极控制血尿酸。

研究表明冠心病患者中血尿酸升高和胆红素降低均与冠状动脉钙化有关,它们可能均为冠状动脉钙化的独立危险因素。本研究是单中心回顾性研究,钙化组和非钙化组比例差别较大,应进一步行多中心大样本的研究,减少偏倚。另外利尿剂对尿酸升高及冠状动脉狭窄程度有一定影响,也需进一步研究。

参考文献:

- [1] 罗玮. 冠状动脉钙化的研究进展[J]. 医学综述,2011,17(17): 2644
- [2] 周业波,陆峥飞,齐永芬.糖尿病与血管钙化[J].中国动脉硬化杂志,2009,17(3):241
- [3] Kimm H, Yun J E, Jo J, et al. Low serum bilirubin level as an Independent predictor of stroke incidence: a prospective study in Korean men and women[J]. Stroke, 2009, 40(11): 3422
- [4] Horsfall L J, Nazareth I, Petersen I. Cardiovascular events as a function of serum bilirubin levels in a large, statin-treated cohort[J]. Circulation, 2012, 126(22): 2556
- [5] Schwertner H A, Jackson W G, Tolan G. Association of low serum concentration of bilirubin with increased risk of coronary artery disease[J]. Clin Chem, 1994, 40(1): 18
- [6] De Ba ran an O, Rao M, Ferris C D, et al. Biliverdin reductase: a major physiologic cytoprotectant[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002,

99(25): 16093

- [7] 林青,熊尚全,许少锋,等.胆红素及氧化修饰低密度脂蛋白与冠心病的关系[J].临床心血管病杂志, 2002, 18(5): 204
- [8] 赵韧,李小虎,程自平,等.血清胆红素水平与冠脉病变的关系[J].安徽医学,2014,35(1): 12
- [9] Franchini M, Targher G, Lippi G. Serum bilirubin levels and cardiovascular disease risk: a Janus Bifrons[J]. Adv Clin Chem 2010,50: 47
- [10] Leopold J A, Loscalzo J. Oxidative enzymopathies and vascular disease[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25(7): 1332
- [11] Brodov Y, Behar S, Goldenberg I, et al. Usefulness of combining serum uric acid and C-reactive protein for risk stratification of patients with coronary artery disease (Bezafibrate Infarction Prevention [BIP] study)[J]. Am J Cardiol, 2009, 104(2): 194
- [12] Atar A I, Yilmaz O C, Akin K, et al. Serum uric acid level is an Independent risk factor for presence of Calcium in coronary arteries: an observational case-controlled study[J]. Anadolu Kardiyol Derg, 2013, 13(2): 139
- [13] Neogi T, Terkeltaub R, Ellison R C, et al. Serum urate is not associated with coronary artery calcification: the NHLBI family heart study[J]. J Rheumatol, 2011, 38(1): 111
- [14] Coutinho T D, Turner S T, Peyser P A, et al. Associations of serum uric acid with markers of inflammation, metabolic syndrome, and subclinical coronary atherosclerosis[J]. Am J Hypertens, 2007, 20(1): 83
- [15] Johnson R J, Kang D H, Feig D, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease[J]. Hypertension, 2003, 41(6): 1183

(2014-08-29 收稿)