

FOLFIRI 与 FOLFOX4 方案一线治疗晚期大肠癌的疗效观察

梁永君, 井小会, 刘玉刚, 郭运杰, 王 粉
(平顶山市第一人民医院, 河南 平顶山 467000)

摘要: [目的] 比较 FOLFIRI 方案与 FOLFOX4 方案一线治疗晚期大肠癌的疗效和不良反应。[方法] 将 56 例晚期大肠癌患者随机分为两组: FOLFIRI 方案组 (n=28) 和 FOLFOX4 方案组 (n=28), 2 个周期后观察疗效和不良反应。[结果] FOLFIRI 组有效率 (RR) 为 35.7%, 中位肿瘤进展时间 (TTP) 为 7.5 个月, 中位总生存期 (mOS) 为 15 个月, 1、2、3 年生存率分别为 89.29%、73.08% 和 40.00%; FOLFOX4 组 RR 为 39.3%, TTP 为 7.5 个月, mOS 为 16 个月, 1、2、3 年生存率分别为 89.29%、72.00% 和 45.45%; 两组比较各项指标差异无统计学意义 ($P>0.05$)。不良反应中 FOLFIRI 组腹泻发生率高于 FOLFOX4 组, 神经毒性发生率明显低于 FOLFOX4 组。[结论] FOLFIRI 方案与 FOLFOX4 方案的疗效相当, 都可作为晚期大肠癌的一线标准方案。

关键词: 奥沙利铂; 氟尿嘧啶; 亚叶酸钙; 一线治疗; 大肠癌

中图分类号: R735.34 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2013)03-0232-03

The Response of FOLFIRI Versus FOLFOX4 Regimens in the First-line Treatment for Advanced Colorectal Cancer

LIANG Yong-jun, JING Xiao-hui, LIU Yu-gang, et al.

(The First People's Hospital of Pingdingshan, Pingdingshan 467000, China)

Abstract: [Purpose] To compare the efficacy and toxicity of FOLFIRI and FOLFOX4 regimens in the first-line treatment for advanced colorectal cancer. [Methods] Fifty-six patients with advanced colorectal cancer were randomly divided into two groups: FOLFIRI group (n=28) and FOLFOX4 group (n=28). The response and toxicity were evaluated after 2 cycles of chemotherapy. [Results] In FOLFIRI group the response rate (RR), median time to tumor progression (TTP), median overall survival (mOS) and 1-, 2-, 3- survival rates were 35.7%, 7.5 months, 15 months, 89.29%, 73.08% and 40.00%, respectively; while in FOLFOX4 group those were 39.3%, 7.5 months, 16 months, 89.29%, 72.00% and 45.45% respectively. There was no significant difference between the 2 groups ($P>0.05$). The incidence rate of diarrhea in FOLFIRI group was higher than that in FOLFOX4 group; while the incidence of neurotoxicity was significantly lower than that in FOLFOX4 group. [Conclusion] FOLFIRI and FOLFOX4 regimens have similar treatment response, which can be used as a first-line regimen for advanced colorectal cancer.

Key words: oxaliplatin; fluorouracil; calcium folinate; first-line treatment; colorectal cancer

大肠癌包括结肠癌和直肠癌, 是临床上常见的胃肠道恶性肿瘤。大肠癌一经确诊需采取以手术为主的综合治疗, 化疗有助于延长患者的生存期及提高生活质量。氟尿嘧啶/亚叶酸钙 (5-Fu/LV) 为公认的大肠癌基本化疗方案, 但疗效有限, 目前高效新药奥沙利铂 (L-OPH)、伊立替康 (CPT-11)、吉西他滨 (GEM) 等广泛应用, 使大肠癌的治疗有了长足的进步。本文应用 CPT-11、L-OPH 与 5-Fu/LV 联合组成的化疗方案, 一线治疗 56 例晚期大肠癌患者, 就其疗效及不良反应作比较和分析。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2008 年 10 月至 2011 年 12 月平顶山第一人民医院肿瘤一科收治的 56 例晚期大肠癌患者, 其中结肠癌 35 例, 直肠癌 21 例。男性 35 例, 女性 21 例。年龄 35~75 岁, 中位年龄 57.5 岁。入选标准: ①经影像学、病理学或细胞学检查确诊的转移性大肠癌患者 (临床 TNM 分期为 IIIb~IV 期首次治疗的患者或根治术后 6 个月复发转移的患者); ②具有可进行疗效评价的肿瘤靶病灶; ③体力状况尚好: KPS 评分 ≥ 70 分; ④预计生存期 ≥ 6 个月; ⑤年龄 18 岁以

收稿日期: 2012-08-24; 修回日期: 2013-01-08
通讯作者: 梁永君, E-mail: liangyj700608@163.com

上,性别不限;⑥既往未接受过化学治疗;⑦符合化疗的指征和基本要求,包括外周血象基本正常,心、肝、肾功能无明显异常,心电图基本正常,机体上没有未愈合的创伤。入选患者随机分为两组:FOLFIRI 方案组(A组)及 FOLFOX4 方案组(B组)。

1.2 化疗方案

A组:CPT-11:150mg/m²,避光静滴 90min,d₁;LV:200mg/m²,静滴 2h,d₁₋₂;5-Fu:400mg/m²,静推,d₁₋₂;此后 600mg/m²,持续静滴 22h,d₁₋₂;每 2 周重复,2 次为 1 周期。B组:L-OPH:85mg/m²,避光静滴 2h,d₁;LV:200mg/m²,静滴 2h,d₁₋₂;5-Fu:400mg/m²,静推,d₁₋₂;此后 600mg/m²,持续静滴 22h,d₁₋₂;每 2 周重复,2 次为 1 周期,2 个周期后判定疗效,病灶缩小或稳定则继续用药。奥沙利铂只可用葡萄糖液配制,用药期间忌冷饮冷食及触摸凉物。化疗前均给予 5-HT₃拮抗剂止吐,如化疗后出现Ⅲ度以上白细胞下降给予人粒细胞集落刺激因子治疗,并给予对症支持治疗。

1.3 疗效及不良反应评价

患者至少完成 2 个周期化疗后,进行疗效评价和不良反应分析。近期疗效按世界卫生组织(WHO)标准制定:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),以 CR+PR 为有效。不良反应按照 WHO 抗癌药物急性和亚急性毒性表现和分级标准进行观察和判定。不良反应分为 0~Ⅳ度,神经毒性反应按 L-OHP 专用 Levin 分级评定神经毒性。

1.4 统计学处理

运用 SPSS10.0 统计软件中的 Kaplan-Meier 法统计。两组有效率和不良反应发生率的差异显著性用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 近期疗效

56 例患者均完成 6 个周期化疗,全部可评价疗效。A 组有效率为 35.7%;B 组有效率为 39.3%,两组无显著性差异($P=0.62$)(Table 1)。

2.2 远期疗效

随访至 2011 年 12 月,平均随访时间 15 个月

Table 1 Comparison of effect between two groups

Groups	n	CR	PR	SD	PD	Response rate(%)	P
A	28	1	9	13	5	35.7	0.62
B	28	1	10	11	6	39.3	

(7~38 个月),两组的中位肿瘤进展时间(TTP)均为 7.5 个月;中位有效时间:A 组 10 个月,B 组 10.5 个月;中位总生存期(mOS):A 组 15 个月,B 组 16 个月。截止随访结束时,A 组死亡 9 例,B 组死亡 11 例,1、2、3 年生存率:A 组为 89.29%、73.08%、40.00%;B 组为 89.29%、72.00%、45.45%。两组生存情况比较均无统计学差异($P>0.05$)。

2.3 不良反应

A 组常见不良反应(Table 2)为腹泻(82.1%)、恶心呕吐(85.7%)和血液学毒性(白细胞减少 32.1%),2 例出现Ⅲ度白细胞下降,对症治疗症状缓解。B 组主要不良反应(Table 3)为神经毒性、恶心呕吐、白细胞下降,发生率分别为 85.7%、82.1%、28.6%。神经毒性停药后可恢复。两组骨髓抑制、恶心呕吐反应,以 I~Ⅱ度为主,差异无统计学意义($P>0.05$);B 组末梢神经毒性发生率(85.7%)明显高于 A 组(14.3%),差异有统计学意义($P<0.05$);A 组迟发性腹泻和胆碱能神经综合征的发生率(82.1%和 10.7%)明显高于 B 组(17.9%和 0)($P<0.05$)。56 例患者均未出现肝肾功能 and 心脏等损害。无 1 例因不能耐受不良反应而延迟或停止化疗。

3 讨 论

大肠癌在全球的发病率和死亡率呈上升趋势,我国的大肠癌也是由低发趋向于高发。早期患者手术切除是主要的治疗手段,术后 5 年生存率约为 70%^[1],但 1/3~1/4 大肠癌患者就诊已属于晚期,对这些病例实行辅助化疗非常必要^[2]。目前对于晚期大肠癌主要以 5-Fu 联合生化调节剂 LV,5-Fu 是被临床广泛应用的化疗药物,其机制是抑制癌细胞的生长并能诱导细胞凋亡,当短时间单药静脉注射时主要抑制 RNA 的合成,当持续注射时可抑制 DNA 的合成,而且随着注射时间的延长可增加其有效率,5-Fu 联合 LV 持续滴注是临床普遍接受的晚期大肠癌化疗的标准方案^[3]。大量的临床实践证明,FOLFIRI 方案及 FOLFOX4 方案与单纯的 5-Fu/LV 相比,对晚期大肠癌的治疗具有明显的优势^[4,5]。

L-OPH 的药理特性与其他铂类药物相似,均以 DNA 为靶点,易于 DNA 链上的 G 键共价结合,使 DNA 损伤,破坏 DNA 的合成和复制,造成细胞毒作用,使细胞死亡。奥沙利铂破坏 DNA 结构和功能,与阻碍 DNA 合成的 5-Fu 联合形成互补抑制的协同效

Table 2 Toxicity of FOLFIRI regimen

Side effects	I	II	III	IV	Incidence rate(%)
Nausea and vomiting	11	9	3	1	85.7
Leukocyte reduction	4	3	2	0	32.1
Thrombocytopenia	2	0	0	0	7.1
Reduced hemoglobin	3	2	0	0	17.9
Diarrhea	8	10	5	0	82.1
Oral mucositis	5	1	0	0	21.4
Cholinergic syndrome	3	0	0	0	10.7
Neurotoxicity	2	2	0	0	14.3

Table 3 Toxicity of FOLFOX4 regimen

Side effects	I	II	III	IV	Incidence rate(%)
Nausea and vomiting	10	11	2	0	82.1
Leukocyte reduction	5	3	0	0	28.6
Thrombocytopenia	1	0	0	0	3.6
Reduced hemoglobin	4	0	0	0	14.3
Diarrhea	3	2	0	0	17.9
Oral mucositis	6	1	0	0	25.0
Cholinergic syndrome	0	0	0	0	0.0
Neurotoxicity	6	16	2	0	85.7

果,而且对 5-Fu 耐药的肿瘤仍然有效,与 5-Fu 之间没有交叉耐药,而有显著协同作用。CPT-11 为半合成喜树碱衍生物,为 TopoI 抑制剂。临床研究证明,CPT-11 及其活性代谢产物 SN-38 对多种实验肿瘤有明显的抗肿瘤活性,抗癌谱广。CPT-11 特殊的不良反应延迟性腹泻,系 CPT-11 随胆汁排出后在肠腔内形成活性物质 SN-38 所致,后者又在 UGT1A1 酶作用下失去活性。研究显示 UGT1A1 的遗传多态性与 CPT-11 毒性有关^[6,7]。

A 组及 B 组一线治疗晚期大肠癌均有较好的疗效,本文就两种化疗方案的临床疗效和不良反应进行比较。结果表明,总有效率 A 组为 35.7%,B 组为 39.3%,两组的 TTP 中位值(均为 7.5 个月)、中位有效时间(A 组 10 个月,B 组 10.5 个月)及 mOS 中位值(A 组 15 个月,B 组 16 个月)均无显著差异,与国外报道相近^[8]。

不良反应方面,两组病例耐受性均较好,恶心呕吐及血液学毒性相仿,不同的是,A 组腹泻发生率 82.1%(CPT-11 主要不良反应)明显高于 B 组(17.9%)。腹泻多在 24h 后发生,中位时间为用药后第 5 天,平均持续 4 天。CPT-11 所致的迟发性腹泻是临床医师及患者均较担心的不良反应,一旦处理不及时可能致命。我们制订了详细的治疗方案,密切观察,及时干预,并加强对患者及家属进行宣教,出

现稀便后及时给予易蒙停治疗。本研究在应用 CPT-11 前预防使用阿托品针 0.5mg,皮下注射,故胆碱能综合征发生率较低(10.7%);B 组神经毒性发生率为 85.7%(L-OPH 主要不良反应)明显高于 A 组(14.3%),主要表现为肢端麻木及感觉异常,对冷刺激敏感,遇冷加重,临床症状会随奥沙利铂的累积剂量增加而加重,停药后症状逐渐缓解。

因此,本研究认为一线治疗大肠癌患者,CPT-11 联合 5-Fu/LV 的 FOLFIRI 方案和 L-OPH 联合 5-Fu/LV 的 FOLFOX4 方案的疗效相当,都可以作为晚期大肠癌的一线治疗标准方案。这两种联合方案的差异主要是不良反应的类型有所不同,可根据患者情况来选择。

参考文献:

- [1] Chu DT. Contemporary tumor department of internal medicine therapy regimens evaluation[M]. Beijing: Peking University Press, 2011.212-214. [储大同.当代肿瘤内科治疗方案评价[M].北京:北京大学医学出版社, 2011. 212-214.]
- [2] Liu XQ, Dong ZQ, Wu CG. Oxaliplatin plus capecitabine in treatment for advanced colorectal cancer: report of 35 cases[J]. China Modern Doctor, 2012, 50(10):129-132. [刘晓青,董柱清,吴传高.奥沙利铂联合卡培他滨治疗晚期大肠癌 35 例[J].中国现代医生, 2012, 50(10):129-132.]
- [3] Pang HS. Oxaliplatin and irinotecan in the treatment for advanced colorectal cancer in the recent observation of clinical effect[J]. Strait Pharmaceutical Journal, 2012, 24(6): 94-95. [庞洪双.奥沙利铂和伊立替康治疗晚期大肠癌的近期临床疗效对比观察[J].海峡药学, 2012, 24(6):94-95.]
- [4] Bleiberg H, Vandebroek A, Deleu I, et al. A phase II randomized study of combined infusional leucovorin sodium and 5-FU versus the leucovorin calcium followed by 5-FU both in combination with irinotecan or oxaliplatin in patients with metastatic colorectal cancer[J]. Acta Gastroenterol Belg, 2012, 75(1):14-21.
- [5] Douillard JY, Sobrero A, Carnaghi C, et al. Metastatic colorectal cancer: integrating irinotecan into combination and sequential chemotherapy[J]. Ann Oncol, 2003, 14(Suppl 2): ii7-ii12.
- [6] Zhan LF, Xu S, Cai YP, et al. Effects of FOLFIRI regimen in first-line treatment for metastatic colorectal cancer[J]. Journal of Modern Oncology, 2012, 20(3):567-570. [詹丽芬,许慎,蔡友鹏,等.FOLFIRI 方案一线治疗晚期大肠癌的临床观察[J].现代肿瘤医学, 2012, 20(3):567-570.]
- [7] Cecchin E, Innocenti F, D'Andrea M, et al. Predictive role of the UGT1A1, UGT1A7, and UGT1A9 genetic variants and their haplotypes on the outcome of metastatic colorectal cancer patients treated with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(15):2457-2465.
- [8] Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(22):4866-4875.