

奥沙利铂联合多西他赛与联合 5-氟尿嘧啶和亚叶酸 治疗原发性肝癌的疗效比较

王小文¹, 谢金龙¹, 李 伟¹, 朱晓云¹, 彭 瑞²

(1. 中国人民解放军第 169 医院肿瘤科 湖南师范大学附属湘南医院肿瘤科, 湖南 衡阳 421002;

2. 广州军区总医院肿瘤科, 广东 广州 510010)

【摘要】 目的 比较奥沙利铂联合多西他赛(TOMOX)与奥沙利铂联合 5-氟尿嘧啶和亚叶酸(FOLFOX4)两种方案作为原发性肝癌一线化疗药物的疗效。方法 采用奇偶数随机分组方法, 将 183 例患者随机分为 FOLFOX4 组 91 例, TOMOX 组 92 例。FOLFOX4 组在治疗的第 1~2 天用亚叶酸 200 mg/m²、5-FU 片剂 400 mg/m² 联合静脉持续注射 600 mg/m² 5-FU, 以后每天 85 mg/m² 奥沙利铂, 每 2 周为一个疗程。TOMOX 组每天注射 3 mg/m² 多西他赛 15 min, 45 min 后注射 130 mg/m² 奥沙利铂, 3 周为一个疗程。本研究治疗终止时间为出现进展性疾病(PD), 患者死亡或不可耐受的毒性。主要观察指标为肿瘤反应率(ORR)、完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。次要目标有生存期(OS)、无时进展生存期(PFS)和药物毒性反应等。结果 FOLFOX4 组的 ORR 为 36.3%, TOMOX 组为 45.6%, 两组比较差异有统计学意义($\chi^2=3.046, P=0.032$)。药物毒性发生率方面, FOLFOX4 组发生白细胞减少和中性粒细胞减少的比例明显高于 TOMOX 组, 差异均有统计学意义($\chi^2=6.397, P=0.028$; $\chi^2=8.906, P=0.032$)。结论 TOMOX 疗法具有安全稳定等特点, 可以作为氟尿嘧啶一种很好的替代方案。

【关键词】 原发性肝癌; 奥沙利铂; 多西他赛; 5-氟尿嘧啶; 亚叶酸

【中图分类号】 R735.7 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2015)03-0329-04

Comparison on the clinical efficacy of docetaxel combined with oxaliplatin, docetaxel combined with 5-fluorouracil and folinic acid in the treatment of primary hepatic carcinoma. WANG Xiao-wen¹, XIE Jin-long¹, LI Wei¹, ZHU Xiao-yun¹, PENG Rui². 1. Department of Oncology, the 169th Hospital of Chinese PLA (Xiangnan Hospital Affiliated to Hunan Normal University), Hengyang 421002, Hunan, CHINA; 2. Department of Oncology, the General Hospita of Guangzhou Military Command of PLA, Guangzhou 510010, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Objective To compare the clinical efficacy of docetaxel combined with oxaliplatin (TOMOX), docetaxel combined with 5-fluorouracil and folinic acid (FOLFOX4) as first-line chemotherapy drugs for primary liver cancer. **Methods** Based on odd/even randomized method, 183 patients were divided into FOLFOX4 group of 91 cases and TOMOX group of 92 cases. FOLFOX4 group was treated with 200 mg/m² folinic acid, 400 mg/m² 5-FU tablets combined with continuous intravenous injection of 600 mg/m² 5-FU on day 1~2, followed by 85 mg/m² oxaliplatin every day, with 2 weeks as a course of treatment. TOMOX group applied daily injections of 3 mg/m² docetaxel for 15 min, followed by injection of 130 mg/m² oxaliplatin 45 min later, with 3 weeks as a course of treatment. Time for termination was progressive disease (PD), death or intolerable toxicity. Main indicators observed were tumor response rate (ORR), complete remission (CR), partial remission (PR), stable disease (SD) and progressive disease (PD). The secondary indicators include overall survival (OS), progression free survival (PFS) and drug toxicity reactions. **Results** ORR was 36.3% in FOLFOX4 group and 45.6% TOMOX group, with statistically significant difference between the two groups ($\chi^2=3.046, P=0.032$). For drug toxicity reactions, the incidence of leukopenia and neutropenia in the FOLFOX4 group were significantly higher than TOMOX group ($\chi^2=6.397, P=0.028$; $\chi^2=8.906, P=0.032$). **Conclusion** TOMOX therapy has good security and stability, which can be used as an alternative to fluorouracil.

【Key words】 Primary hepatic carcinoma; Oxaliplatin; Docetaxel (TOMOX); 5-Fluorouracil; Folinic acid (FOLFOX4)

原发性肝癌是世界范围内第二大流行肿瘤,每年有超过 1 000 000 的新发病例,占有所有肿瘤的 9.4%。我国原发性肝癌占新发肿瘤的 13%,其中有 20%~30% 的病例为晚期肿瘤,这类患者预后不佳^[1]。研究发现^[2],采用姑息性化疗仍能增加晚期原发性肝癌患者的总体生存期(OS)、无进展生存期(PFS),并改善患者的生活质量(QoL)。最近几年出现了一些新的治疗晚期原发性肝癌的药物,包括奥沙利铂、多西他赛等,这些药物血清内的半衰期更长,因而能延长用药间隔期,每 3 周一次即可。相关试验表明^[3]多西他赛联合用药能有效治疗晚期原发性肝癌,并且患者能很好地耐受该药,但目前国内还没有类似的研究。同时奥沙利铂联合多西他赛(TOMOX)作为晚期原发性肝癌一线治疗药物是否与奥沙利铂联合 5-氟尿嘧啶和亚叶酸(FOLFOX4)方案具有相同的疗效也缺少临床资料,为此我们对这两种方案进行了比较,为临床合理地联合应用化疗药物,发挥最大疗效并尽可能减少其不良反应提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 3 月至 2014 年 4 月在我院肿瘤科治疗的晚期原发性肝癌患者 183 例。纳入标准^[4]:①患者 ≥ 18 岁,组织学或细胞学证据显示有晚期不可切除的转移原发性肝癌,生命预期 ≥ 3 个月;②骨髓造血功能正常(血小板 ≥ 100 000 个/L,中性粒细胞 ≥ 2 000 个/L,血红蛋白 ≥ 9.0 mg/dl);③肾功能[血清肌酐浓度 < 1.25 × 正常上限肌酐清除率(ULN)(原发性肝癌) > 65 ml/min],肝功能(血清胆红素水平 ≤ 1.5 × ULN,谷草、谷丙转氨酶 ≤ 2.5 × ULN,碱性磷酸酶 ≤ 5 × ULN)。排除标准:①有既往化疗或晚期疾病病史(或在进入试验前 6 个月内辅助化疗);②进入试验前 4 周内使用试验药物,伴有无法控制的肿瘤并发症,有骨转移。所有患者都签署了知情同意书,并经过我院的伦理委员会批准。

1.2 治疗方法 对所有患者在治疗前进行完整评估,包括临床症状、病史、体检、身体状况、血细胞计数、血清检查、心电图和 CT。患者被随机以 1:1 比例分别接受 FOLFOX4 或 TOMOX 治疗。对研究对象采用奇偶数法进行随机分组,并对患者集中用药。按下列方法进行化疗:FOLFOX4 组在第 1~2 天予亚叶酸 200 mg/m²、5-FU 片剂 400 mg/m²联合静脉持续注射 600 mg/m² 5-FU,以后每天 85 mg/m² 奥沙利铂,每 2 周为一个疗程。TOMOX 组患者每天注射 3 mg/m² 多西他赛 15 min,45 min 后注射 130 mg/m² 奥沙利铂,3 周为一个疗程。多西他赛的剂量和用药

方案根据每疗程中肌酐清除率水平进行调整(肌酐清除率 > 65 ml/min: 每 3 周 100% 按原定剂量治疗;肌酐清除率 = 55~65 ml/min: 每 4 周按原定剂量的 75% 治疗;肌酐清除率 = 25~54 ml/min: 每 4 周按原定剂量的 50% 治疗)。在基础水平(试验开始前)和每个疗程中评估患者的耐药性。根据 NCI-CTC 2.0 版评估药物毒性反应及分级标准(G₁~G₄),周围神经病变要使用 Sanofi 分类标准进行评估。治疗中根据患者严重的毒性反应来调整用药剂量和用药延迟期,具体方案如下:在 FOLFOX4 治疗组,如果出现中性粒细胞减少、血细胞减少、腹泻、口腔炎或其他毒性等级为 3~4 级的症状,则将片剂和持续注射 5-FU 的剂量分别降到 300 mg/m² 和 500 mg/m²。如果患者连续 7~14 d 出现疼痛感异常或功能缺失则将剂量降到 65 mg/m²,如果症状持续更长时间则停止用药。在 TOMOX 治疗组,如果患者出现中性粒细胞减少或 G₃/G₄ 血小板减少症,则将剂量分别降到 75% 或 50%,奥沙利铂剂量降到 100 mg/m²。对于非血液学药物毒性,在患者出现腹泻或 G₂/G₃/G₄ 口腔炎时,将多西他赛剂量分别降到 75% 或 50% 停止用药。在患者出现连续 7~14 d 的疼痛感异常或功能缺失时,将奥沙利铂剂量降到 100 mg/m²,持续时间更长则停止用药。

1.3 观察指标 本研究治疗终止时间为出现进展性疾病(PD),患者死亡或不可耐受的毒性。观察主要观察目标是 TOMOX 的肿瘤反应率(ORR),按实体瘤客观疗效评价标准进行分类,包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),ORR = CR + PR。次要指标有生存期(OS)、无时进展生存期(PFS)、药物毒性反应。

1.4 评价方法 从随机化分组到出现进展性疾病(PD)、死亡,或最后一次随访期间要评估患者的 OS 和 PFS。反应时间定义为首次反应到出现 PD、死亡或最后一次随访。

1.5 统计学方法 使用正态渐进单侧 Z 检验比较独立样本(非劣效性)组间的 ORR ± 95% 可信区间(CI)。使用 Kaplan-Meier 对两组患者的 OS 和 PFS 进行单变量分析。使用 Cox 比例风险模型回归,风险比(HR)和 95% CI 比较生存分布。对两组研究对象的一般情况、疗效及药物毒性统计分析时采用 *t* 检验和 χ^2 检验。统计学软件为 SPSS18.0, *P* < 0.05 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 总共有 183 例病例符合要

求进行了研究,其中 FOLFOX4 组 91 例, TOMOX 组 92 例。FOLFOX4 组患者平均接受 8 个疗程的治疗, TOMOX 组平均接受 6 个疗程的治疗。终止治疗的原因主要有毒性作用(分别为 27.5% 和 33.7% 的患者)、PD (分别为 28.6% 和 28.3% 的患者)。FOLFOX4

组中 5-FU 和奥沙利铂的平均相对剂量强度为 84%。在 TOMOX 组,多西他赛的平均相对剂量强度为 92%,而奥沙利铂组为 93%。两组研究对象一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,具体见表 1。

表 1 研究对象的一般情况[例(%)]

组别	男女比例	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	ECOG 得分(身体状态)			受累器官数(个)			
			0	1	2	0	1	2	≥ 3
FOLFOX4 组	48:43	61.5 \pm 12.6	48 (52.7)	39 (42.9)	4 (4.4)	1 (1.1)	59 (64.8)	23 (25.3)	8 (8.8)
TOMOX 组	56:36	65.8 \pm 13.7	51 (55.4)	39 (42.4)	2 (2.2)	0 (0.0)	64 (69.6)	20 (21.7)	8 (8.7)
检验值	2.367	1.305	2.041	1.892	3.055	1.027	2.113	1.993	3.052
P 值	0.264	0.652	0.236	0.310	0.134	0.106	0.176	0.069	0.430

2.2 疗效比较 FOLFOX4 组 ORR 为 36.3%, TOMOX 组为 45.6% ($P=0.032$) (表 2),就主要终点比较, TOMOX 组与 FOLFOX4 组相当。FOLFOX4 组和 TOMOX 组的疾病控制率相似(分别为 69.3% 和 74.9%)。FOLFOX4 组和 TOMOX 组的平均随访期为 12.2 个月, OS 分别为 17.2 个月和 15.7 个月[HR 0.975 (95% CI 0.655, 1.451; $P=0.475$)] (图 1), PFS 分别为 8.7 个月和 7.7 个月[HR 0.927 (95% CI 0.65, 1.292; $P=0.292$)] (图 2), 反应时间分别为 7.6 个月和 6.4 个月 ($P=0.372$)。

表 2 两组患者疗效比较[例(%)]

组别	疗效				
	完全有效	部分有效	稳定疾病	进展性疾病	不可评估
FOLFOX4 组($n=91$)	7 (7.7)	26 (28.6)	30 (33.0)	16 (17.6)	12 (13.1)
TOMOX 组($n=92$)	4 (4.3)	38 (41.3)	27 (29.3)	12 (13.1)	11 (12.0)
χ^2 值	5.631	6.256	3.046	6.891	7.056
P 值	0.018	0.035	0.032	0.019	0.036

2.3 药物安全性比较 表 3 概括了最常见的 3~4 级副作用(AEs)。FOLFOX4 组比 TOMOX 组更常见 3~4 级血液学 AEs [中性粒细胞减少: 34.1% vs 5.4% ($P<0.001$); 白细胞减少: 7.7% vs 1.1% ($P=0.028$); 血小板减少: 6.6% vs 1.1% ($P=0.064$)。TOMOX 组肝脏病变 (25.0% vs 14.3%) 和体质下降 (19.6 vs 11.0%) 的发生率比 FOLFOX4 组更高,但差异并无统计学意义。在神经毒性方面,感觉异常>2 级的发生率在两组中相差不大(FOLFOX4 和 TOMOX 组分别为 7.7% 和 6.5%)。

表 3 两组患者药物毒性发生率比较[例(%)]

组别	血小板减少	白细胞减少	中性粒细胞减少	腹泻	恶心/呕吐	虚弱	肝脏疾病	感觉异常
FOLFOX4 组	6 (6.6)	7 (7.7)	35 (34.1)	10 (10.9)	10 (10.9)	10 (10.9)	13 (14.3)	7 (7.7)
TOMOX 组	1 (1.1)	1 (1.1)	5 (5.4)	9 (9.8)	6 (6.5)	19 (19.6)	24 (26.1)	6 (6.5)
χ^2 值	2.379	6.397	8.906	2.156	3.047	1.530	1.235	2.356
P 值	0.064	0.028	0.000	0.216	0.435	0.542	0.068	0.393

FOLFOX4 组的 16 例病例 (18.6%) 以及 TOMOX 组的 12 例病例 (13.0%) 出现严重 AEs (SAEs)。SAEs 发生率的差异无统计学意义 ($P=0.393$)。FOLFOX4 组有 2 例治疗相关死亡 (1 例死于中性粒细胞减少的败血症, 1 例死于 Pancitopenia 合并败血性休克), TOMOX 组中有 1 例治疗相关死亡 (死于败血性休克)。

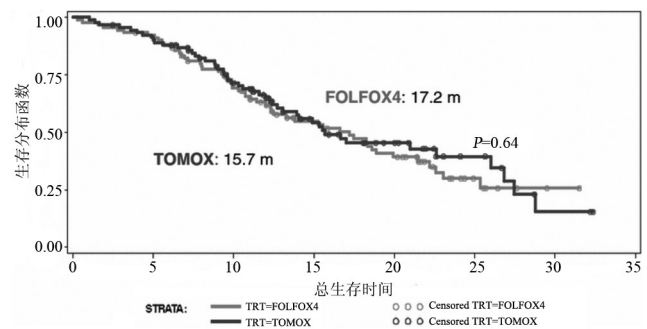


图 1 两组患者的生存期比较

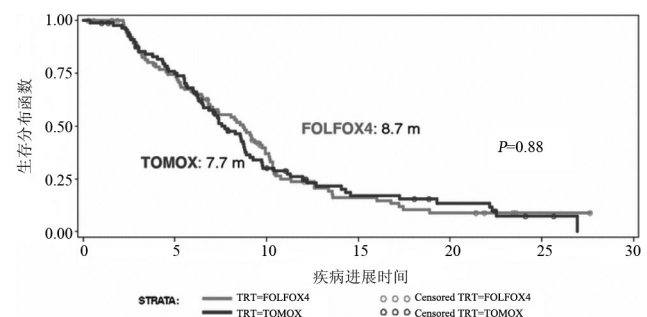


图 2 两组患者的无进展生存期比较

3 讨论

对于消化系统的肿瘤,传统的化疗药物主要是 5-FU,但随着临床药物技术的发展,越来越多新的抗肿瘤药物已经问世,其中最主要的用于消化系统肿瘤的药物包括奥沙利铂、多西他赛、多西他赛等^[4]。FOLFOX4 包括了奥沙利铂联合 5-氟尿嘧啶和亚叶酸三种药物,作为主要药物之一的奥沙利铂是第 3 代铂类抗癌药物,以 DNA 作为靶作用部位,铂原子可以与 DNA 形成交叉联结,阻断其复制和转录,与 5FU 联合应用具有协同作用^[5],已成为晚期原发性肝癌的标准化疗方案。而 TOMOX 方案的主要药物之一,多西他赛是一种半合成的紫杉烷类抗肿瘤药物,主要作用在细胞微管,单药一线治疗胃癌有效率在 17%~24% 之间,与奥沙利铂无交叉反应。与 5-FU(需要每 2 周连续 2 d 注射 22 h 以上及中心静脉设备)不同,多西他赛只要每 3 周静脉注射 15 min 即可。这使得 TOMOX 成为一种比较优秀的晚期原发性肝癌治疗的一线药物,特别是对于那些难以按时接受 FOLFOX4 注射,或无法耐受 5-FU 治疗,或不能接受中央静脉插管的患者^[6]。近来一些评估 TOMOX 治疗原发性肝癌的试验指出 TOMOX 治疗有较高的 ORR、生存期和良好的耐受性,但都没有和其他方案进行比较。而临床医生和患者最为关心的核心问题是三药联合与两药联合方案相比,尽管方便了临床用药,可能提高了客观有效率,但是否能达到同样的有效率,并延长患者生存率^[7]。

本研究观察比较 FOLFOX4 和 TOMOX 两种治疗晚期原发性肝癌的一线化疗药物方案,结果发现虽然奥沙利铂联合 5FU/LV 用药的 ORR 比文献报道要低,但 TOMOX 组的 ORR 更好, FOLFOX4 组 ORR 为 36.3%, 而 TOMOX 组为 45.6% ($P=0.032$),就主要终点而言, TOMOX 与 FOLFOX4 相当。FOLFOX4 组和 TOMOX 组的肿瘤控制率相似(分别为 69.3% 和 74.9%)。FOLFOX4 和 TOMOX 的安全性也存在差异,但患者对于两种疗法均能很好得耐受。正如人们预期中一样, FOLFOX4 组中性粒细胞减少和白细胞减少的发生率更高,而 TOMOX 组肝病和虚弱的发生率更高,但这种差异无统计学意义。两组的治疗相关死亡发生率相似,没有意外的 AEs 发生。这些数据提示多西他赛是一种可耐受的晚期原发性肝癌治疗药物,用药剂量和用药方案根据原发性肝癌的大小、血液学和非血液学毒性症状的出现进行调整,提示 TO-

MOX 能够作为晚期原发性肝癌的一种疗法。试验中 TOMOX 对于晚期原发性肝癌的相关数据疗效与先前报道基本一致^[8]。在国外近期的 3 个 II 期临床试验中,接受 TOMOX 治疗的患者的 ORRs 分别为 43%、46% 和 54%,我们试验中为 45.7%。三个试验的平均 PFS 值(分别为 6.2 个月、8.2 个月和 10.3 个月)也都与我们试验中的 7.7 个月相近^[9]。同样,我们试验的平均 OS 为 15.7 个月,与另外两个试验中的 14.6 个月和 14.5 个月相似。TOMOX 在 FOLFOX4 的基础上改善安全性和耐药性。

总之,本试验指出 TOMOX 作为一线晚期原发 II 性肝癌药物的疗效和患者的耐药性与 FOLFOX4 相似。而且,其灵活用药方案能给大多数患者带来便利,可以成为中晚期原性肝癌化疗的替代一线方案,值得在临床推广和使用。但其远期生存率有待于进一步研究观察,部分数据还需要 III 期试验进一步确定其疗效和安全性,特别是 TOMOX 与单抗联合用药仍需临床试验研究的热点之一。

参考文献

- [1] 钟俊勇,郭予武,刘锦新,等.含奥沙利铂的化疗及介入化疗方案治疗晚期原发性肝癌的临床研究[J].海南医学,2013,24(13):1887-1889.
- [2] 随义,韩杰,严鹏程,等.三种介入治疗方案对原发性肝癌的疗效分析[J].海南医学院学报,2014,20(3):421-423.
- [3] 余文昌,张孔志,陈示光,等.实体瘤反应评价标准、欧洲肝病学会和改良实体瘤反应评价标准评价原发性肝癌化疗栓塞效果一致性的比较[J].中华放射学杂志,2011,45(8):766-769.
- [4] 蒙以良,李书有,黄广优,等.三维适形放疗同步化疗方案治疗原发性肝癌的临床观察[J].中华医院感染学杂志,2012,22(21):4803-4805.
- [5] 谭勇,张涛,彭晶晶,等.肝动脉化疗栓塞联合射频消融治疗原发性肝癌 76 例疗效分析[J].西南国防医药,2013,23(8):853-855.
- [6] 孙华朋,张娜,廖晓锋.原发性肝癌自发性破裂出血选择性动脉栓塞治疗临床观察[J].海南医学,2013,24(1):76-77.
- [7] 张涛.原发性肝癌的非手术治疗[J].西南国防医药,2009,19(2):253-256.
- [8] Saeed HM, Alanazi MS, Parine NR, et al. Matrix metalloproteinase-2 (-1306 c>t) promoter polymorphism and risk of liver cancer in the Saudi population [J]. Asian pac J Cancer Prev, 2012, 14(10):6025-6030.
- [9] Boone D, Mallett S, Zhu S, et al. patients' & healthcare professionals' values regarding true- & false-positive diagnosis when colorectal cancer screening by CT colonography: discrete choice experiment [J]. PLoS One, 2013, 8(12):e80767.

(收稿日期:2014-08-28)