

结直肠癌肝转移术后 mFOLFOX6 方案与 XELOX 方案辅助化疗的疗效观察

魏哲威¹, 何裕隆^{1,2}, 余捷¹, 吴菁¹, 张常华^{1,2} (1. 中山大学附属第一医院胃肠外科中心, 广东 广州 510080; 2. 中山大学附属第七医院胃肠外科, 广东 深圳 518000)

【摘要】 目的 探讨 mFOLFOX6 与 XELOX 辅助化疗方案对于结直肠癌肝转移术后患者的临床价值。方法 回顾性分析 2004 年 1 月至 2013 年 12 月期间在中山大学附属第一医院行根治性手术的 66 例结直肠癌肝转移患者临床病理资料和预后, 其中 29 例患者行 mFOLFOX6 化疗方案, 37 例患者接受 XELOX 化疗方案, 探讨根治性手术后 mFOLFOX6 和 XELOX 方案对于结直肠癌肝转移患者的生存及预后的影响。结果 mFOLFOX6 组的 3 年无复发生存率(disease free survival, DFS)为 50.1%, XELOX 组的 3 年无复发生存率 29.4% ($P=0.043$)。两组之间的总生存率之间差异没有统计学意义 ($P=0.104$)。Cox 多因素回归分析显示术后行 mFOLFOX6 方案是结直肠癌肝转移根治术后患者的独立保护因素 ($HR=0.706$, 95%CI: 0.501~0.994, $P=0.047$)。结论 在结直肠癌可切除肝转移患者中, mFOLFOX6 辅助化疗方案较 XELOX 方案疗效更好。

【关键词】 结直肠癌肝转移; 辅助化疗; 奥沙利铂; 预后

mFOLFOX6 compared with XELOX as adjuvant therapy for colorectal cancer with resectable liver metastases WEI Zhe-Wei¹, HE Yu-long^{1,2}, YU Jie¹, WU Jing¹, ZHANG Chang-hua^{1,2}. 1. Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China. 2. Gastrointestinal Surgery, the Seventh Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Shenzhen 518000, China
Corresponding author: HE Yu-long, E-mail: heyulong@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 **Objective** We evaluated the effect of mFOLFOX6 and XELOX after radical resection of colorectal liver metastases (CLMs). **Methods** Between June 2004 to December 2013, 66 patients received radical resection of CLMs were reviewed retrospectively and evaluable for overall survival (OS) and disease-free survival (DFS). **Results** The 3-year DFS rates were 50.1% for patients in the mFOLFOX6 group and 29.4% for patients in the XELOX group, respectively ($P=0.043$). mFOLFOX6 regimen was shown by univariate and multivariate analyses to be an independent factor predicting a better DFS ($HR=0.706$; 95%CI: 0.501-0.994, $p=0.047$). There was no significant difference in OS between the two groups. **Conclusion** Adjuvant treatment with mFOLFOX6 was associated with better DFS compared to adjuvant treatment with XELOX for patients with resectable colorectal cancer and synchronous liver metastases.

【Key words】 colorectal liver metastases; adjuvant chemotherapy; oxaliplatin; prognosis

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的恶性肿瘤, 2012 年全球新发结直肠癌约 136 万例, 居于第 3 位^[1]。近年来, 我国结直肠癌的发病率和病死率均保持上升趋势^[2]。肝脏是结直肠癌最常见的转移部位, 结直肠癌肝转移(colorectal cancer liver metastases)是结直肠癌治疗的重点和难点。目前, 手术是结直肠癌肝转移的主要治疗手段, 据报

道结直肠癌肝转移患者接受根治性手术后 5 年生存率 20%~50%^[3, 4]。然而肝转移根治术后复发率高达 75%^[5]。目前普遍认为辅助化疗可以降低肝转移术后复发风险, 改善预后。对于 II/III 期结直肠癌, 术后辅助化疗现已成为标准治疗方案^[6, 7]。结直肠癌常见的化疗方案是铂类联合氟尿嘧啶类药物。奥沙利铂作为第三代新型铂类抗癌药物, 有学者报道在 II/III 期结直肠癌中, 含奥沙利铂的 mFOLFOX6 方案与 XELOX 方案效果相当。然后在结直肠癌肝转移的辅助治疗中, mFOLFOX6 和

基金项目: 国家自然科学基金项目(81401307, 81702325)和广东省自然科学基金项目(2017A030310565)
通信作者: 何裕隆, E-mail: heyulong@mail.sysu.edu.cn

XELOX 方案之间的效果还未明确。本文回顾性分析中结直肠癌肝转移根治术后 mFOLFOX6 和 XELOX 辅助治疗方案的临床效果和价值。

1 资料与方法

1.1 纳入和排除标准 本研究纳入标准包括:①术前影像学检查、术中探查发现肝转移,经术后病理证实为结直肠癌并有肝转移;②结直肠癌原发灶以及肝转移灶均切除;③未合并肝外转移;④心肾功能正常,未合并其他严重的系统性疾病。⑤接受了 mFOLFOX6 或 XELOX 方案辅助治疗。排除标准包括:①合并肝外其他部位转移;②姑息性切除或未手术,行短路或造瘘术;③近 5 年内有其他肿瘤病史者;④术前接受新辅助化疗;⑤病人基线资料不完整者;⑥随访失访者。

1.2 一般资料 2004 年 1 月至 2013 年 12 月期间在中山大学附属第一医院行根治性手术且符合研究标准的病人共 66 例,其中 29 例患者行 mFOLFOX6 方案(mFOLFOX6 组)化疗,37 例患者接受 XELOX 方案(XELOX 组)化疗。mFOLFOX6 组男性 18 例,女性 11 例,平均年龄(55.5±12.3)岁。XELOX 组男性 29 例,女性 8 例,平均年龄(54.5±12.8)岁。两组的临床资料见表 1。

1.3 化疗方案 XELOX 方案:奥沙利铂 130 mg/m² 持续静脉滴注,第 1 天;卡培他滨 2000 mg/m²,第 1 天至第 14 天,每 3 周为 1 周期。mFOLFOX6 方案:奥沙利铂 85mg/m²,第 1 天,亚叶酸(LV)350 mg/m²/天,第 1 天,氟尿嘧啶(5-FU)400 mg/m²/天静脉推注,第 1 天,氟尿嘧啶(5-FU)2400 mg/m² 微泵持续泵入 46 小时,每两周为一周期。

1.4 观察指标及随访 主要观察指标为总生存期、无复发生存期。所有病人均接受系统随访,随访内容包括 CT、胸片、肠镜及肿瘤标记物,术后第 1~2 年每 3 个月随访一次,第 2 年后每 6 个月随访一次。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析。组间率的比较采用卡方经验,均数比较采用 *t* 检验,采用 Kaplan-Meier 模型的 Log-rank 检验比较生存率之间的差异,生存的多因素分析采用 Cox regression (Backward Wald) 方法,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组生存期比较 本次研究中 66 例患者的

中位随访时间为 37.4 月。mFOLFOX6 组的中位无复发生存期是 40 个月,3 年无复发生存率为 50.1%。XELOX 组中位无复发生存期为 22.7 个月,3 年无复发生存率为 29.4%。经 Log-Rank 检验,mFOLFOX6 与 XELOX 组之间的无复发生存率差异有统计学意义(*P*=0.043)(见图 1)。

mFOLFOX6 组的中位总生存期是 44.5 个月,XELOX 组的中位总生存期为 37.2 个月。经 Log-Rank 检验,两组之间的总生存率差异没有统计学意义(*P*=0.104)。(见图 2)

2.2 两组无复发生存期的单因素、多因素分析 将年龄,T 分期,N 分期,辅助化疗方案等因素纳入 Cox 模型针对无复发生存期进行单因素分析和多因素分析,结果详见表 2。多因素分析结果显示,mFOLFOX6 的辅助化疗方案和肝转移灶数量是无

表 1 mFOLFOX6 组与 XELOX 组患者的临床病理特征比较(例)

	mFOLFOX6 组 (n=29)	XELOX 组 (n=37)	<i>P</i> value
年龄(岁)	55.5±12.3	54.5±12.8	0.754
性别(no.)			0.146
男性	18	29	
女性	11	8	
病理 T 分期			0.070
T ₁₋₂	0	4	
T ₃₋₄	29	33	
病理 N 分期			0.111
N ₀	12	17	
N ₁	14	10	
N ₂	3	10	
CEA 浓度			0.384
<5 ng/ml	11	18	
≥5 ng/ml	18	19	
分化程度			0.912
中分化	24	31	
低分化	5	6	
肿瘤原发部位			0.513
直肠	11	17	
结肠	18	20	
肝转移灶数量			0.192
单个	25	27	
多个	4	10	
肝转移灶分布			0.747
单叶	24	31	
双叶	4	7	
最大转移瘤直径(cm)			0.513
≤3	21	24	
>3	8	13	

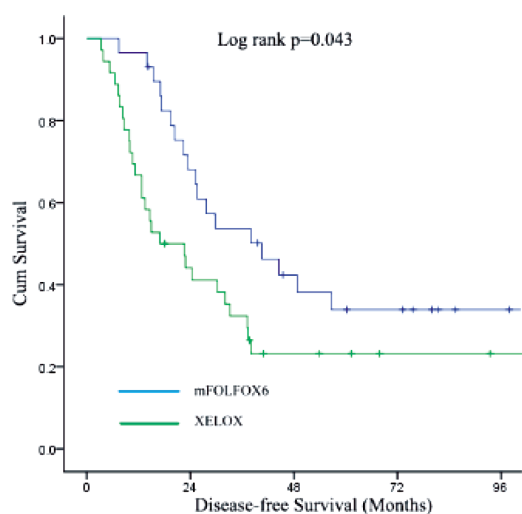


图1 mFOLFOX6组与XELOX组无疾病生存期(DFS) Kaplan-Meier曲线

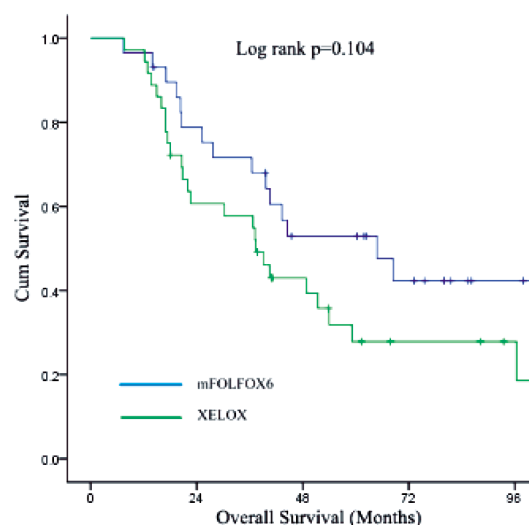


图2 mFOLFOX6组与XELOX组总生存期(OS)Kaplan-Meier曲线

表2 mFOLFOX6组与XELOX组患者DFS的单因素及多因素COX回归分析

	HR (95%CI)	P 值	HR (95%CI)	P 值
年龄	0.993 (0.972-1.015)	0.532		
性别	0.947 (0.496-1.808)	0.869		
T 分期		0.995		
T ₁₋₂	-			
T ₃₋₄	0.996 (0.241-4.120)	0.995		
N 分期		0.091		0.188
N ₀	-		-	
N ₁	1.155 (0.590-2.264)	0.674	1.188 (0.606-2.330)	0.616
N ₂	2.034 (1.062-4.890)	0.034	2.391 (0.940-4.405)	0.072
辅助化疗方案		0.043		0.047
XELOX	-		-	
mFOLFOX6	0.672 (0.459-0.982)	0.043	0.706 (0.501-0.994)	0.047
肝转移灶数量		0.004		0.008
单个转移	-		-	
多个转移	2.638 (1.372-5.076)	0.004	2.449 (1.257-4.768)	0.008

病生存期的独立危险因素。

3 讨论

手术目前仍是治疗结直肠癌可切除肝转移的最佳手段,但是肿瘤常存在微小转移灶和游离癌细胞从而导致术后复发和远处转移。化疗作为一种全身性治疗手段,对亚临床转移灶及游离癌细胞有杀伤作用,降低术后复发率,改善结直肠癌肝转移预后^[8]。辅助化疗的作用在结直肠癌肝转移治疗中日益被重视,已发展成为以手术为主的多学科综合治疗的重要组成部分^[9, 10]。有研究报道结直肠癌肝转移患者能从5-FU为基础的术后辅助化疗中获益,在欧洲FFCD9002试验中,171例

结直肠癌肝转移术后患者被随机分入5-FU/LV辅助化疗组或对照组,FFCD9002试验显示术后辅助化疗能提高结直肠癌肝转移患者的无复发生存期(HR=0.66; P=0.028),但总生存期无明显差异(HR=0.73; P=0.13)^[11]。随后,有学者将应用了5-FU/LV辅助化疗的两项临床试验进行荟萃分析后发现,术后辅助化疗能提高患者的无复发生存期及总生存期^[12]。基于以上研究,术后辅助化疗似乎有益于转移灶切除术后患者,但目前仍缺少有关结直肠癌肝转移术后辅助化疗的随机对照试验支持上述结论。结直肠癌肝转移辅助化疗运用的合理性主要是基于Ⅲ期结直肠癌中的研究结果,并且其方案的选择仍存在争议。

铂类联合氟尿嘧啶类药物是结直肠癌常见的化疗方案^[13]。XELOX方案与FOLFOX6方案作为结直肠癌一线化疗方案,在转移性结直肠癌中疗效相当^[14]。与FOLFOX6方案相比,XELOX方案中口服卡培他滨代替了氟尿嘧啶,不良反应较少,患者依从性较好。有研究报道围手术期FOLFOX方案延长结直肠癌可切除肝转移患者的无复发生存期^[15]。然而,在结直肠癌可切除肝转移中,mFOLFOX6和XELOX方案作为辅助化疗方案效果还未明确。我们的研究显示,术后接受mFOLFOX6方案的患者无复发生存期优于XELOX方案。然而我们的研究没有发现mFOLFOX6和XELOX在影响结直肠癌肝转移根治术后患者总生存期方面存在差异,这可能与样本量较小,且随访时间短有关。

综上所述,在合并可切除肝转移的结直肠癌辅助化疗中,mFOLFOX6组的无复发生存期优于XELOX组,然而两组之间的总生存期之间的差异没有统计学意义。本研究样本量有限,尚需进一步多中心的前瞻性研究以补充完善。

参考文献

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2):87-108.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.
- [3] Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases [J]. Ann Surg, 1999, 230(3):309-318; discussion 318-321.
- [4] Penna C, Nordlinger B. Colorectal metastasis (liver and lung) [J]. Surg Clin North Am, 2002, 82(5):1075-1090, x-xi.
- [5] Adam R, de Gramont A, Figueras J, et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus[J]. Cancer Treat Rev, 2015, 41(9):729-741.
- [6] Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07 [J]. J Clin Oncol, 2007, 25 (16):2198-2204.
- [7] Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(11):1465-1471.
- [8] Vassos N, Piso P. Metastatic Colorectal Cancer to the Peritoneum: Current Treatment Options[J]. Curr Treat Options Oncol, 2018, 19(10):49.
- [9] Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(7):1209-1214.
- [10] Liu JH, Hsieh YY, Chen WS, et al. Adjuvant oxaliplatin- or irinotecan-containing chemotherapy improves overall survival following resection of metachronous colorectal liver metastases [J]. Int J Colorectal Dis, 2010, 25(10):1243-1249.
- [11] Portier G, Elias D, Bouche O, et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(31):4976-4982.
- [12] Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(10):1797-1806.
- [13] Chau I, Cunningham D. Adjuvant therapy in colon cancer--what, when and how? [J]. Ann Oncol, 2006, 17 (9):1347-1359.
- [14] Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results[J]. Br J Cancer, 2011, 105(1):58-64.
- [15] Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(12):1208-1215.