

infection associated with high HbA1c and type 2 diabetes [J]. *Eur J Clin Invest*, 2013, 43(9): 949-956.

[15] Chen Y, Blaser MJ. Association between gastric *Helicobacter pylori* colonization and glycosylated hemoglobin levels [J]. *J Infect Dis*, 2012, 205(8): 1195-1202.

[16] Franceschi F, Sepulveda AR, Gasbarrini A, et al. Cross-reactivity of anti-CagA antibodies with vascular wall antigens: possible pathogenic link between *Helicobacter pylori* infection and atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2002, 106(4): 430-434.

[17] Ayada K, Yokota K, Hirai K, et al. Regulation of cellular immunity prevents *Helicobacter pylori*-induced atherosclerosis [J]. *Lupus*, 2009, 18(13): 1154-1168.

[18] Birnie DH, Holme ER, McKay IC, et al. Association between antibodies to heat shock protein 65 and coronary atherosclerosis. Possible mechanism of action of *Helicobacter pylori* and other bacterial infections in increasing cardiovascular risk [J]. *Eur Heart J*, 1998, 19(3): 387-394.

[19] Figura N, Palazzuoli A, Vaira D, et al. Cross-sectional study: CagA-positive *Helicobacter pylori* infection, acute

coronary artery disease and systemic levels of B-type natriuretic peptide [J]. *J Clin Pathol*, 2014, 67(3): 251-257.

[20] Niccoli G, Franceschi F, Cosentino N, et al. Coronary atherosclerotic burden in patients with infection by CagA-positive strains of *Helicobacter pylori* [J]. *Coron Artery Dis*, 2010, 21(4): 217-221.

[21] Rogha M, Dadkhah D, Pourmoghaddas Z, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with severity of coronary heart disease [J]. *ARYA Atheroscler*, 2012, 7(4): 138-141.

[22] Schottker B, Adamu MA, Weck MN, et al. *Helicobacter pylori* infection, chronic atrophic gastritis and major cardiovascular events: a population-based cohort study [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 220(2): 569-574.

[23] Gen R, Demir M, Ataseven H. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on insulin resistance, serum lipids and low-grade inflammation [J]. *South Med J*, 2010, 103(3): 190-196.

(收稿日期: 2015-08-18 修回日期: 2015-09-26)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.01.043

FOLFOX4 方案治疗肝癌的进展

肖潇综述, 陈东风[△]审校

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所消化内科, 重庆 400042)

[关键词] 肝肿瘤; 药物治疗; FOLFOX4; 综述

[中图分类号] R735

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)01-0120-03

肝癌是临床常见的恶性肿瘤, 包括原发性肝癌 (primary liver cancer, PLC) 和继发性肝癌 (secondary liver cancer, SLC) 两种。我国是全球肝癌发病率和病死率最高的国家, 发病人数占全球 50% 以上, 肝癌相关死亡率占 45%, 居全球第一^[1]。针对 PLC, 手术是首选的治疗方式, 但大多数患者发现时, 已失去手术时机^[2]。而对于 PLC 患者, 一旦发生肝转移已属晚期, 手术切除难以实施, 对于 PLC 患者经皮肝动脉化学治疗栓塞 (TACE)、射频消融 (RFA) 及中医药治疗等手段的应用可提高患者的生存率, 改善生活质量有一定帮助, 但是远期疗效依然得不到肯定^[3]。近年来, 多个中心的多项研究结果表明, 手术前的新辅助化学治疗和术后的系统化学治疗可以较大地提高根治性切除率, 减少复发和转移, 延长患者生存期, 目前已广泛应用于临床。然而全球范围内目前都没有公认的标准化学治疗药物和方案。近年来, 以奥沙利铂 (OXA) 为主的联合化学治疗方法在临床上越来越受到关注, 2010 年美国临床肿瘤学 (ASCO) 会议上公布的多柔比星系统化学治疗 (EACH) III 期研究结果首次证明, FOLFOX4 化学治疗方案可以为晚期肝癌患者带来病情局部控制和生存获益。FOLFOX4 方案有望在未来的肝癌治疗中, 成为主流的一线化学治疗方案。为了进一步全面把握 FOLFOX4 在肝癌治疗中的作用效果, 现将近年来

FOLFOX4 化学治疗方案应用于肝癌治疗的相关研究作一综述。

1 FOLFOX4 方案简介

早在 20 世纪 50 年代, 系统化学治疗就开始用于多种肿瘤的治疗, 并逐渐成为临床常用的姑息治疗手段, 在肝癌中的治疗效果也逐渐得到认可。既往的系统化学治疗中, 铂类、氟尿嘧啶类和蒽环类药物最为重要, 其中顺铂 (PDD)、5-氟尿嘧啶 (5-FU) 和阿霉素 (DOX) 是最为常用的 3 种药物, 可以单独应用, 也常相互组合或与其他药物组成不同方案联合使用。但对于晚期肝癌尤其是合并活动性肝炎或肝硬化的患者, 三者均有明显毒性, 严重影响了临床应用和治疗获益; 特别是对于心、肝、肾功能不全的患者, 其应用更是受到明显限制^[4]。OXA 的问世和广泛应用使得消化道肿瘤的化疗发展有了长足的进步, 目前已经成为胃肠癌治疗的重要药物, 因此, 也启发和推动了 OXA 用于肝癌化学治疗的研究。

近年来多项实验研究均表明, OXA 对肝癌细胞系的增殖有着明显的抑制作用, 其机制可能是通过诱导凋亡相关基因表达发挥作用。OXA 还可以与复方苦参注射液、通关藤注射液等多种重要制剂联用来提高自身的抗肿瘤作用^[5-8]。因此选择含 OXA 方案治疗晚期肝癌可能是一个不错的选择。在此基

基础上, OXA 联合 5-FU 和亚叶酸钙(LV)组成 FOLFOX4 方案是近年开始应用于临床的系统化学治疗方案, 因三者之间具有协同增效的作用, 治疗大肠癌时就取得了令人鼓舞的疗效, 后来发现这一方案在治疗肝癌方面疗效也较为显著。FOLFOX4 方案具体方法: OXA 85 mg/m² 静脉滴注 2 h, 第 1 天; LV 200 mg/m² 静脉滴注; 5-FU 400 mg/m² 静脉滴注 22 h, 第 1、2 天; 5-FU 600 mg/m² 注射泵注, 第 1、2 天, 每 2 周重复 1 次。该方案结合了 5-FU 先静脉推注后持续输注能够维持较高血药浓度的优点和与 OXA 联用协同增效的优点, 并且双周疗法提高了剂量强度, 可抑制对化学治疗耐药的肿瘤细胞的繁殖, 提高了有效率和生存时间^[9]。

2 治疗晚期 PLC

2005 年, 秦叔逵等^[10]首次在国内报道 FOLFOX4 方案治疗中晚期肝癌疗效较好, 安全性较高, 毒副反应相对较轻, 患者易于耐受。在此基础上, 该研究小组继续组织开展了一项 FOLFOX4 方案治疗晚期肝癌的开放、单臂、国内多中心的 II 期临床研究^[11], 疗效评价显示疾病控制率(DCR)高达 57.7%。之后, 该研究小组又牵头开展了一项随机对照的国际多中心 III 期临床研究^[12], 对比 FOLFOX4 与单药 DOX 用于不适于手术或局部治疗的晚期肝细胞癌(HCC)患者姑息性化学治疗的疗效, 两者相比较, FOLFOX4 方案的中位生存时间(mOS)、中位无进展生存期(mPFS)、总有效率(RR)、疾病控制率(DCR)等评价指标均显示出 FOLFOX4 方案具有明显的优势。之后, 多个研究小组针对 FOLFOX4 治疗 PLC 进行了跟进研究。2011 年龚新雷等^[13]开展了前瞻性、单臂、开放性、多中心的 II 期临床研究, 应用 FOLFOX4 方案对 22 例发生远处转移不可切除的 PLC 患者进行化学治疗, 结果依然显示该方案具有较好的客观疗效和一定的生存获益。2013 年 Qin 等^[14]的一项临床 III 研究表明, FOLFOX4 方案或可为亚洲肝癌患者带来临床获益。2013 年杨柳青等^[15]报道了历时 8 年 77 例中晚期 PLC 患者接受 FOLFOX4 方案的系统化学治疗, 观察疾病进展时间(TTP)和总生存时间(OS), 结果显示 FOLFOX4 对中晚期 PLC 患者具有良好的病情控制和生存获益, 且不良反应较轻。2014 年王峰等^[16]的一项回顾性分析表明, 对于索拉非尼耐药的晚期 PLC 患者, FOLFOX4 或 XELOX 方案具有一定疗效, 毒副反应可以耐受, 值得进一步研究。也有研究证实, FOLFOX4 与其他抗癌药物联合使用, 可以进一步提高 FOLFOX4 方案的疗效。2012 年程宏文等^[17]采用艾迪注射液联合 FOLFOX4 全身化学治疗, 结果显示与单纯 FOLFOX4 方案的对照组相比, 联合治疗组的疗效较好, 且可减轻不良反应, 提高机体的免疫功能, 改善患者生存质量。FOLFOX4 方案用于 PLC 术后辅助化学治疗, 效果也较为满意。2011 年陈捷等^[18]回顾了 115 例 PLC 患者, 采用根治性切除术联合 FOLFOX4 化学治疗的 27 例, 与单纯行根治性切除的 88 例患者相比, 前者联合治疗的肿瘤复发时间中位数(TTR)明显降低, 1、2、3、5 年总体生存率明显改善。2012 年李科等^[19]开展的术后联合 FOLFOX4 辅助化学治疗的前瞻性随机对照研究显示 PLC 根治术后行 FOLFOX4 方案辅助化学治疗能降低复发率, 延长生存时间。不仅如此, FOLFOX4 在联合介入治疗 PLC 时, 也体现出了较好的疗效。2013 年丁德权等^[20]比较了 FOLFOX4 方案联合 TACE 治疗与 FOLFOX4 单独静脉化学治疗的疗效, 结果显示联合方案在 1 年生存率、TTP 方面改善更为明显, 而

两者的毒副反应均较轻且可以治疗和改善。2014 年李东升等^[21]通过临床研究发现, 对于肿瘤直径为 3~5 cm 的多个病灶结节合并门脉癌栓的 PLC 患者, FOLFOX4 方案化学治疗联合 RFA 治疗的疗效优于单纯 RFA。2012 年李斯锐等^[22]的一项回顾性分析表明, 内支架植入联合 FOLFOX4 方案治疗肝癌并下腔静脉及右心房癌栓, 有效且安全。

据此, FOLFOX4 方案为主的系统化学治疗已被中华医学会, 中国抗癌学会肝癌专业委员会和中国临床肿瘤学会(CSCO)共同制订的《中国原发性肝癌规范化诊疗专家共识》和国家卫生部颁发的《原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)》所认可并收录, 推荐用于治疗国人晚期 PLC。

3 治疗结直肠癌肝转移

有研究显示, 结直肠癌肝转移患者经手术治疗后 5 年生存率可达 25%~40%, 未经手术治疗者仅为 0~5%^[23]。然而, 仅有 10%~20% 的结直肠癌肝转移患者适合进行根治性手术切除, 大多数患者由于多方面原因, 难以行手术切除。但辅助化学治疗可降低复发率, 提高手术有效率。通过辅助化学治疗缩小转移病灶后, 可提高肿瘤手术完全切除率, 延长患者生存期。FOLFOX4 在提高肿瘤切除率, 提高患者生存期上也具有一定的优势。2011 年白东晓等^[24]对 116 例结直肠癌肝转移患者新辅助化学治疗的临床资料进行回顾性总结分析, 客观有效率(ORR)达到 45.7%, OS 达 29.2 个月。2012 年孙晴等^[25]通过比较 FOLFOX4 方案和 FOLFIRI 方案, 发现两者在用于不可切除结直肠癌肝转移患者时, 均可一定程度提高患者 PFS、OS 和手术根治性切除率(RO), 而前者效果优于后者。更多的研究也发现, 联合应用分子靶向治疗, 可进一步提高 FOLFOX4 的化学治疗效果。2008 年 Fisher 等^[26]报道 45 例未经化学治疗的结肠癌肝转移患者行吉非替尼联合 FOLFOX4 方案治疗, 有效率达 72%, 中位总生存期 20.5 个月, 中位无进展生存期 9.3 个月, 同时其毒副反应也明显降低。2010 年张益军等^[27]将同样具有抗癌作用的亚砷酸与 FOLFOX4 联用进行常规化学治疗, 发现可以取得较好的疗效, 亚砷酸不会增加常规化学治疗的毒副反应。2013 年张斌等^[28]通过采用 FOLFOX4 方案联合利妥昔单抗辅助治疗结肠癌肝转移的 18 例患者, 发现该方案安全有效, 能够提高手术切除率, 延长生存期, 其中 OS 为 30.4 个月, PFS 为 21.2 个月。

不仅如此, FOLFOX4 在介入治疗结直肠癌肝转移中也显示出了较好的疗效。2007 年马建仓等^[10]经肝动脉灌注并同时全身应用 FOLFOX4 药物治疗 20 例结直肠癌肝转移患者, 结果表明联合灌注与单纯使用 FOLFOX4 相比, 可以显著提高患者的近期疗效。同样, Ohnishi 等^[29]联合应用肝动脉灌注及 FOLFOX4 对根治性切除术后的结直肠癌肝转移患者进行化学治疗, 通过 6~8 个周期的疗程, 可为患者提供较好的生存获益。2012 年 Guan 等^[30]的研究也证实, 肝动脉灌注联合 FOLFOX4 化学治疗对于结直肠癌肝转移的治疗是有效而安全的。

4 展 望

综上所述, 以 OXA 为主的 FOLFOX4 方案, 结合了 3 种常用抗癌药物的优点, 具有协同增效的作用, 不仅是肠道肿瘤的一线化学治疗方案, 其在肝癌中的应用疗效也逐渐得到大家的肯定。晚期肝癌患者, 其手术切除难度非常大, 远期疗效不理想, FOLFOX4 方案的出现, 让制订标准化的肝癌化学治疗方案成为可能。该方案不仅可以应用于肝癌的单纯系统化学治

疗,也能用于术前、术后辅助化学治疗,还能联合 TACE、分子靶向治疗等其他治疗方法一起使用,增强治疗的综合效果。作者认为,随着肝癌的诊断水平不断提高和对 FOLFOX4 方案的进一步优化改进,其在治疗肝癌中的应用会越来越广,疗效也将更加显著。

参考文献

- [1] 吴力乐,苗雄鹰,文字. 肝癌辅助化疗的研究[J]. 中南药学,2009,7(2):129-131.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)[J]. 临床肝胆病杂志,2011,27(11):1141-1159.
- [3] 李华,李宇飞. 结直肠癌肝转移治疗的研究进展[J]. 世界华人消化杂志,2012,20(36):3754-3760.
- [4] 杨朝旭,秦叔逵. 奥沙利铂治疗原发性肝癌的临床研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志,2010,15(9):845-855.
- [5] Wang Z, Zhou J, Fan J, et al. Oxaliplatin induces apoptosis in hepatocellular carcinoma cells and inhibits tumor growth[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2009, 18(11): 1595-1604.
- [6] 孙新臣,钱晓萍,刘宝瑞,等. 小剂量奥沙利铂抗肿瘤血管生成作用的体内实验研究[J]. 实用临床医药杂志,2009,13(2):33-36.
- [7] 华海清,姜子瑜,杨爱珍,等. 复方苦参注射液联合奥沙利铂对人肝癌细胞株 SMMC-7721 增殖与凋亡的影响[J]. 临床肿瘤学杂志,2010,15(1):10-15.
- [8] 钱军. 通关藤注射液联合铂类药物治疗原发性肝癌的实验研究[D]. 南京:南京中医药大学,2009.
- [9] 秦叔逵,吴穷. 肝细胞癌系统治疗的进步[J]. 中国处方药,2013,11(5):29-33.
- [10] 秦叔逵,曹梦苒,钱军. 奥沙利铂为主的 FOLFOX4 方案治疗晚期原发性肝癌[J]. 临床肿瘤学杂志,2005,10(1):58-60.
- [11] Qin SK, Wang YJ, Wu Q, et al. Preliminary results of a phase II trial of FOLFOX4 regimen in Chinese patients with unresectable primary liver cancer[J]. J Clin Oncol, 2006,24(18Suppl):14065.
- [12] Qin SK, Bai Y, Sun Y, et al. Phase III study of oxaliplatin plus 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOX4) versus doxorubicin as palliative systemic chemotherapy in advanced HCC in Asian pts[J]. J Clin Oncol, 2010,28(15 Suppl):S4008.
- [13] 龚新雷,秦叔奎,王雅洁,等. FOLFOX4 方案治疗晚期肝细胞癌的多中心 2 期临床研究[J]. 中国新药杂志,2011,20(17):1673-1677.
- [14] Qin S, Bai Y, Lim L, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia[J]. J Clin Oncol, 2013,31(28):3501-3508.
- [15] 杨柳青,秦叔奎,赵宁莉,等. FOLFOX4 方案治疗中晚期原发性肝癌的临床研究[J]. 临床肿瘤学杂志,2013,18(2):108-113.
- [16] 王峰,秦叔奎,华海清,等. 含奥沙利铂化疗方案对索拉非尼耐药的晚期原发性肝癌的临床研究[J]. 临床肿瘤学杂志,2013,19(3):226-230.
- [17] 程宏文,骆明莲,江涛,等. 艾迪注射液联合 FOLFOX4 化疗治疗原发性肝癌疗效观察[J]. 现代肿瘤医学,2012,20(4):777-779.
- [18] 陈捷,陈涛,刘建平,等. 肝细胞癌根治性切除术后 FOLFOX4 辅助化疗的效果研究[J]. 岭南现代临床外科,2011,11(2):93-97.
- [19] 李科,马国安,孔轶. 原发性肝癌术后 FOLFOX4 方案辅助化疗的临床分析[J]. 临床应用研究论著,2012,19(17):1347-1349.
- [20] 丁德权,曹齐生,何昌霞,等. 中晚期原发性肝癌 TACE 治疗和 FOLFOX4 方案化疗疗效分析[J]. 安徽医药,2013,17(8):1388-1391.
- [21] 李东升,吴光兴,陈德雄,等. FOLFOX4 方案化疗联合射频消融治疗原发性肝癌[J]. 中国实用医药,2014,9(15):13-15.
- [22] 李斯锐,吴宁,林福煌. 内支架置入联合 FOLFOX-4 方案治疗肝癌并下腔静脉及右心房癌栓 6 例[J]. 世界华人消化杂志,2012,20(15):1354-1358.
- [23] Juez I, Rubio C, Figueras J. Multidisciplinary approach of colorectal liver metastases[J]. Clin Transl Oncol, 2011,12(10):721-727.
- [24] 白东晓,李保中,肖建安,等. FOLFOX 化疗在结直肠癌肝转移手术中的临床分析[J]. 医药论坛杂志,2011,32(8):92-94.
- [25] 孙晴,李德川. 奥沙利铂或伊立替康联合 5-氟尿嘧啶和亚叶酸钙用于不可切除的结直肠癌肝转移术前化疗的比较[J]. 实用肿瘤学杂志,2012,26(24):224-228.
- [26] Fisher GA, Kuo T, Ramsey M, et al. A phase II study of gefitinib, 5-fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in previously untreated patients with metastatic colorectal cancer[J]. Clin Cancer Res, 2008,14(21):7074-7079.
- [27] 张益军,翁永强,邱继刚. 亚砷酸联合 FOLFOX4 方案化疗在转移性肝癌中的疗效分析[J]. 中国普外基础与临床杂志,2010,4(17):348-351.
- [28] 张斌,王兵济,成远,等. FOLFOX4 方案联合西妥昔单抗新辅助治疗大肠癌肝转移的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志,2013,18(9):812-814.
- [29] Ohnishi T, Kanoh T, Tono T, et al. Adjuvant chemotherapy with FOLFOX4 regimen after curative resection of liver metastases from colorectal cancer[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2010,37(12):2554-2556.
- [30] Guan M, Chen SC, Ying HY, et al. Folfox 4 regimen administered through combined hepatic arterial and systemic infusion for treatment of colorectal cancer with unresectable liver metastases[J]. Chin Med J, 2012, 125(20):3640-3645.