

XELOX 方案和 FOLFOX 方案治疗晚期 结直肠癌随机对照试验的 Meta 分析

邹佳华,余昭胜^①,汪飞,王嫻,余胜年,王文彬,宋建林,韩秀文,汪井龙

(湖北省黄冈市中医医院肿瘤中心,湖北 黄冈 438000 E-mail:767046026@qq.com)

摘要:目的 评价 XELOX 方案和 FOLFOX 方案治疗晚期结直肠癌的临床疗效和不良反应。方法 计算机检索万方数据库、维普数据库、CNKI 数据库和 PubMed 数据库上公开发表的 XELOX 方案和 FOLFOX 方案治疗大肠癌的随机对照试验,并进行筛选,提取实验设计、研究对象特征、干预措施和研究结果,采用 ReMan 5.3 软件进行统计分析。结果 共纳入 18 篇合格文献,Meta 分析结果提示 XELOX 组有效率为 43.50%(311/715),与 FOLFOX 组有效率 47.37%(351/741)比较,两组总有效率差异无统计学意义[OR=0.87,95%CI(0.71,1.07),P=0.19]。白细胞减少两组比较差异有统计学意义[OR=0.41,95%CI(0.29,0.58),P<0.001]。两组恶心和呕吐情况比较差异无统计学意义[OR=0.86,95%CI(0.74,1.01),P=0.07]。两组腹泻比较差异无统计学意义[OR=1.05,95%CI(0.82,1.35),P=0.68]。两组口腔黏膜炎比较差异无统计学意义[OR=0.84,95%CI(0.52,1.34),P=0.01]。两组神经毒性比较差异有统计学意义[OR=0.89,95%CI(0.85,0.93),P<0.00001]。两组手足综合征比较差异有统计学意义[OR=3.77,95%CI(2.29,6.21),P<0.001]。结论 XELOX 方案治疗晚期结直肠癌的疗效和 FOLFOX 方案近期疗效相当,在白细胞减少和神经毒性上 XELOX 组较 FOLFOX 组低,在手足综合征上 XELOX 组较高,在经济学指标上有一定优势。
关键词: XELOX 化疗方案;FOLFOX 化疗方案;结直肠肿瘤;卡培他滨;Meta 分析
中图分类号: R735.37 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2016)03-0258-05
doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2016.03.005

XELOX protocol and FOLFOX protocol for patients with advanced colorectal cancer: a Meta analysis of randomized controlled trial

Zou Jiahua, Yu Zhaosheng, Wang Fei, Wang Xian, Yu Shengnian,
Wang Wenbin, Song Jianlin, Han Xiuwen, Wang Jinglong

(Tumor Center of Hubei Huanggang Traditional Chinese Medicine Hospital,
Huanggang 438000, Hubei, China E-mail: 767046026@qq.com)

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy and adverse reaction of XELOX protocol and FOLFOX protocol in treatment of patients with advanced colorectal cancer. **Methods** We collected and screened data of randomized controlled trials of XELOX protocol and FOLFOX protocol for patients with colorectal cancer through computer retrieval of published literatures on WanFang database, WeiPu database, CNKI database and PubMed database; and two researchers drew the details of research design, characteristics of patients, intervention measures and outcomes from the studies included. Data statistical analysis was performed by using ReMan 5.3 software. **Results** Eighteen qualified literatures were included. Meta-analysis results showed that the total response rate of XELOX group was compared with that of FOLFOX group [43.50% (311/715) versus 47.37% (351/741)], there was no statistical difference[OR=0.87,95%CI(0.71,1.07),P=0.19]. There was statistical difference in comparison of leukopenia incidence between the two protocols[OR=0.41,95%CI(0.29,0.58),P<0.001]. There was no statistical difference in comparison of nausea and vomiting incidence between the two protocols [OR=0.86,95%CI(0.74,1.01),P=0.07]. There was no statistical difference in comparison of diarrhea incidence between the two protocols [OR=1.05,95%CI(0.82,1.35),P=0.68]. There was no statistical difference in comparison of mucositis incidence between the two protocols [OR=0.84,95%CI(0.52,1.34),P=0.01]. There was statistical difference in comparison of neurotoxicity incidence between the two protocols [OR=0.89,95%CI(0.85,0.93),P<0.00001]. There was statistical

^① 通讯作者,E-mail:767046016@qq.com

difference in comparison of hand—foot syndrome incidence between the two protocols [$OR = 3.77, 95\% CI (2.29, 6.21), P < 0.001$]. **Conclusion** The efficacy of XELOX protocol for patient with colorectal cancer was equivalent to FOLFOX protocol, but it had some advantages in lower leukopenia, neurotoxicity and economy and disadvantage in higher hand—foot syndrome.

Key words: XELOX chemotherapy protocol; FOLFOX chemotherapy protocol; colorectal cancer; capecitabine; Meta—analysis

近十年以来,XELOX 方案治疗晚期结直肠癌的临床实验较多,同时也有许多 XELOX 方案和 FOLFOX 方案治疗晚期结直肠癌的随机对照实验报道,基本说明两方案的各自优势和差别。为了进一步说明两方案治疗结直肠癌的疗效,特对该问题作一系统评价。

1 资料与方法

1.1 资料检索 计算机检索万方数据库、维普数据库、CNKI 数据库和 PubMed 数据库,选择 XELOX 方案和 FOLFOX 方案治疗晚期大肠癌的随机对照试验。中文检索词:卡培他滨、希罗达、奥沙利铂、结直肠癌;英文检 colorectal cancer、capecitabine、oxaliplatin、controlled experiment。阅读摘要后,下载可能合格文献阅读全文筛选。

1.2 方法

1.2.1 文献纳入标准 ①试验设计:中外文期刊上公开发表的随机对照试验,有全文;②研究对象:经病理学明确诊断为结直肠癌;③干预措施:XELOX 方案和 FOLFOX 方案;④重复发表的文献以文献质量最高 1 篇纳入研究;⑤遵循意向性分析原则。

1.2.2 文献排除标准 ①回顾性研究;②数据不完整或者缺失的文献;③文献评价 Jadad 评分低于 3 的文献;④违反意向性分析原则。

1.2.3 文献评价和数据提取 文献质量评价采用改良的 Jadad 评分量表进行,小于 3 分为低质量文献,大于或等于 3 分为高质量文献。提取的研究文献的数据包括研究时间、作者、研究对象样本量、基线资料、干预措施等基本数据,以及完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)、总生存时间(OS)、疾病进展时间(TTP)和不良反应方面的数据。文献质量评价和数据提取均由 2 名研究人员独立完成,存在分歧时讨论解决。

1.2.4 统计学方法 应用 ReMan 5.3 软件分析数据,对于计数资料用优势比(odds risk,OR)及其 95% 可信区间(95% confidence intervals,CI)表示。对于生存分析的截尾数据通过对危险比(Hazard ratio,HR)的进行一般倒方差法分析,并根据异质性大小选用分析模型, $P > 0.10$ 且 $I^2 < 50\%$ 时选用固定效应模型,否则选用随机效应模型。发表偏倚采用漏斗图分析。

2 结果

2.1 文献检索情况 按照文献纳入标准和排除标准最终纳入 18 篇文献,其中 2 篇英文文献,16 篇中文文献。详细情况见表 1。

表 1 纳入文献基本特征和质量评价

研究文献	研究对象	实验组	对照组	病例(实验组/对照组)	中位年龄/岁 (实验组/对照组)	观察指标	Jadad 评分
于丹 ^[1]	肠癌	XELOX	FOLFOX4	31/31	56.5/57.6	CR/PR/SD/PD、不良反应	3
张茹霞 ^[2]	肠癌	XELOX	FOLFOX4	21/21	59/62	CR/PR/SD/PD、不良反应	3
张迦维 ^[3]	肠癌	XELOX	FOLFOX6	31/67	65/62	CR/PR/SD/PD、不良反应	4
罗永忠 ^[4]	肠癌	XELOX	FOLFOX6	31/31	59/61	CR/PR/SD/PD、不良反应	3
吴福红 ^[5]	肠癌	XELOX	FOLFOX4	20/23	55/53	CR/PR/SD/PD、不良反应	4
黄海欣 ^[6]	肠癌	XELOX	FOLFOX4	25/23	54/54	CR/PR/SD/PD、不良反应	3
杨廷旭 ^[7]	肠癌	XELOX	FOLFOX4	24/24	54.1/52.2	CR/PR/SD/PD、不良反应	3
杨钰贤 ^[8]	肠癌	XELOX	FOLFOX4	37/38	57.5/56.8	CR/PR/SD/PD、不良反应	4
李剑萍 ^[9]	肠癌	XELOX	FOLFOX6	30/34	51.0/58.8	CR/PR/SD/PD、不良反应	4
杨兰 ^[10]	肠癌	XELOX	FOLFOX4	47/48	68.4/66.8	CR/PR/SD/PD、不良反应	4
乌云高娃 ^[11]	肠癌	XELOX	FOLFOX4	25/21	57/58	CR/PR/SD/PD、不良反应	3
张希 ^[12]	肠癌	XELOX	FOLFOX4	30/28	57.8/56.3	CR/PR/SD/PD、不良反应	3
杨进山 ^[13]	肠癌	XELOX	FOLFOX6	30/28	59/61	CR/PR/SD/PD、不良反应	3
盛莉莉 ^[14]	肠癌	XELOX	FOLFOX4	30/36	61/59	CR/PR/SD/PD、不良反应	3
胡薛莉 ^[15]	肠癌	XELOX	FOLFOX4	28/26	66.3/67.1	CR/PR/SD/PD、不良反应	4
张华 ^[16]	肠癌	XELOX	FOLFOX4	28/28	62/63	CR/PR/SD/PD、不良反应	3
Andrea ^[17]	肠癌	XELOX	FOLFOX4	62/56	56/62	CR/PR/SD/PD、不良反应	4
Eduardo ^[18]	肠癌	XELOX	FOLFOX4	171/171	—	CR/PR/SD/PD/TTP/OS、不良反应	5

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 有效率 按 WHO 通用的实体瘤疗效评价标准,总有效率(RR)=CR+PR。共有 18 个研究报告了有效率数据,XELOX 组有效率为 43.50%(311/715),FOLFOX 组有效率为 47.37%(351/741)。两组异质性检验 $I^2=0\%$,两组具有同质性,采用固定效应模型分析,两组总有效率差异无统计学意义[$OR=0.87,95\%CI(0.71,1.07),P=0.19$]。

2.2.2 TTP 共有 11 个研究报告了 TTP 和中位 TTP(mTTP)^[4,6-9,11,14-18],但只有 Eduardo 等^[18]的研究进行了统计学比较,提供了 HR 和 CI,对该指标暂不行 Meta 分析,见表 2。

表 2 TTP 和 mTTP (月)

研究文献	XELOX 组		FOLFOX 组	
	TTP	mTTP	TTP	mTTP
吴福红	7.1	13.1	7	13.8
黄海欣	7.1	13.8	7.3	14.0
杨廷旭	6.06	—	5.51	—
杨钰贤	6.12	13.7	5.91	13.9
李剑萍	5.5	—	6.0	—
乌云高娃	6.27	—	5.8	—
杨进山	7	14.1	7.2	13.8
盛莉莉	6.0	—	6.5	—
张华	7.0	—	6.8	—
Andrea	9.0	—	7.0	—
Eduardo	8.9	—	9.5	—

2.2.3 不良反应

2.2.3.1 白细胞减少 共有 17 个研究报告了化疗后白细胞减少情况,XELOX 组白细胞降低发生率为 39.84%(255/640),FOLFOX 组白细胞降低发生率为 54.93%(373/679)。两组异质性检验 $I^2=36\%$,两组有同质性,采用固定效应模型分析,XELOX 组白细胞降低发生率较 FOLFOX 组低,两组白细胞减少比较差异有统计学意义[$OR=0.46,95\%CI(0.36,0.58),P<0.001$]。

2.2.3.2 恶心和呕吐 共有 16 个研究报告了化疗后恶心和呕吐情况,XELOX 组恶心和呕吐发生率为 59.54%(362/608),FOLFOX 组恶心和呕吐发生率为 63.83%(413/647)。两组异质性检验 $I^2=64\%$,两组有中度的异质性,采用随机效应模型分析,两组恶心和呕吐情况比较差异无统计学意义[$OR=0.86,95\%CI(0.74,1.01),P=0.07$]。

2.2.3.3 腹泻 共有 18 个研究报道了化疗后腹泻情况,XELOX 组腹泻发生率为 29.70%(199/670),FOLFOX 组腹泻发生率为 28.59%(193/675)。两组

异质性检验 $I^2=49\%$,两组有较小的异质性,采用固定效应模型分析,两组腹泻发生率比较差异无统计学意义[$OR=1.05,95\%CI(0.82,1.35),P=0.68$]。

2.2.3.4 口腔黏膜炎 共有 17 个研究报告了化疗后口腔黏膜炎情况,XELOX 组口腔黏膜炎发生率为 23.36%(142/608),FOLFOX 组口腔黏膜炎发生率为 29.59%(179/605)。两组异质性检验 $I^2=50\%$,两组有中度的异质性,采用随机效应模型分析,两组口腔黏膜炎发生率比较差异无统计学意义[$OR=0.84,95\%CI(0.52,1.34),P=0.46$]。

2.2.3.5 神经毒性 共有 17 个研究报告了化疗后神经毒性情况,XELOX 组神经毒性发生率为 28.46%(142/499),FOLFOX 组神经毒性发生率为 42.52%(199/468)。两组异质性检验 $I^2=56\%$,两组有中度的异质性,采用随机效应模型分析,XELOX 组神经毒性发生率较 FOLFOX 组低,两组比较差异有统计学意义[$OR=0.89,95\%CI(0.85,0.93),P<0.00001$]。

2.2.3.6 手足综合征 共有 17 个研究报告了化疗后手足综合征情况,XELOX 组手足综合征发生率为 31.53%(192/609),FOLFOX 组神经毒性发生率为 8.60%(52/605)。两组异质性检验 $I^2=55\%$,两组有中度的异质性,采用随机效应模型分析,XELOX 组手足综合征发生率较 FOLFOX 组高,两组比较差异有统计学意义[$OR=3.77,95\%CI(2.29,6.21),P<0.001$]。

2.3 发表偏倚的评价 对各分析指标进行倒漏斗图分析,评价发表偏倚情况。其中有效率、白细胞减少和神经毒性倒漏斗图基本对称,发表偏倚较小。恶心和呕吐、腹泻、手足综合征、口腔黏膜炎倒漏斗图不对称,发表偏倚较大。

3 讨论和结论

5-氟尿嘧啶是治疗大肠癌的经典化疗药物,20 世纪 90 年代奥沙利铂、卡培他滨出现后,XELOX 方案一度成为大肠癌化疗领域的研究热点。国外相继发表了一些大样本 XELOX 方案治疗大肠癌的临床随机对照实验,国内的相关研究也相继展开。2004 年上海中山医科大学肿瘤医院管忠震等学者^[19]组织了国内多中心的卡培他滨单药治疗一线晚期或复发结肠癌的临床实验,初步证实该药的有效性和安全性。2012 年 NCCN 结直肠癌指南明确指出 FOLFOX 和 XELOX 方案为进展期结直肠癌术后辅助化学治疗的一线方案,可延长患者的无进展生存时间(PFS),提高总生存率,但不良反应不可忽视。为了进一步说明该问题,国内也有相关的系统评价发表,如江小梅等^[20]对该问题进行了系统评价,反映两治疗方案治疗转移性结直肠癌疗效相当,但未对两方案毒副反应作出评价。周俊

翔等^[21]的系统评价指出 I/II 级不良反应中 XELOX 方案的手足综合征、白细胞减少的发生率高于 FOLFOX 方案; III/IV 级不良反应中 XELOX 方案的腹泻、手足综合征、血小板减少的发生率高于 FOLFOX 方案。但该系统评价重点评价了生存方面的指标,未评价肿瘤治疗的有效率这一临床常用的指标。

为追踪国内 XELOX 方案治疗结直肠癌的临床进展,对该方案做进一步评估,该系统评价重新补充纳入最新国内外研究而经行该 Meta 分析。本系统评价结果表明,XELOX 组和 FOLFOX 组治疗晚期转移或复发结直肠癌的临床有效率比较差异无统计学意义,但在白细胞减少和神经毒性上 XELOX 组较 FOLFOX 组低,在手足综合征上 XELOX 组较高。对于此点同既往的结论基本一致。但在白细胞减少的不良反应上同其它研究存在一定的差异,可能有必要按照白细胞减少分级的不同做进一步的亚组分析。同时本系统评价纳入的文献在某些方面存在一定改进空间,如对临床疗效评价方面侧重于短期临床疗效,对 OS、TTP 和 PFS 等反映长期疗效的指标评价不足。虽然部分研究对相关的长期疗效指标进行了统计,但存在统计方法不科学、统计数据缺失的问题。并且部分研究对照组干预措施为 FOLFOX6 方案,部分为 FOLFOX4 方案,还有部分研究对标准化疗方案做了一定的剂量调整^[6,11,15],部分研究没有说明两组干预措施完成的周期数^[1-2,4,6-7,11-13],这些都可成为本次系统评价的异质性的来源。同时还存在研究发表的偏倚,所检索纳入的外文研究较少,这些都会影响本系统评价结论的可靠性。

如此同时也有一些相关的研究也对两方案的其它方面差异进行了深入的研究。如 Madi A^[22]的研究表明 XELOX 方案对患者肾功能要求较高,OxFU 方案对肾功能要求较低。还有一些研究也对两方案经济学指标进行比较,结论证实住院时间和住院费用上,XELOX 组较 FOLFOX 组低^[23]。

综上所述,XELOX 方案治疗结直肠癌的疗效和 FOLFOX 方案近期疗效相当,在白细胞减少和神经毒性发生率上 XELOX 方案较 FOLFOX 方案低,在手足综合征发生率上 XELOX 方案较高,在经济学指标上 XELOX 方案有一定优势。

参考文献:

- [1] 于丹,戴红,严冬. XELOX 与 FOLFOX4 方案治疗晚期结直肠癌的近期疗效及毒副反应比较[J]. 中国实用医药, 2009,4(19):69-70.
- [2] 张茹霞,陶敏,段卫明,等. XELOX 与 FOLFOX4 方案一线治疗晚期结直肠癌的近期疗效及毒副反应比较[J]. 苏

州大学学报:医学版,2006,26(6):1011-1012,1018.

- [3] 张迦维,缪建华,赵帆,等. 卡培他滨联合奥沙利铂治疗晚期转移性结、直肠癌疗效分析[J]. 现代医学,2008,36(1):37-39.
- [4] 罗永忠,欧阳周. XELOX 与 FOLFOX6 方案一线治疗晚期结直肠癌的近期疗效不良反应比较[J]. 现代肿瘤医学,2010,18(1):125-127.
- [5] 吴福红,孙元珏. XELOX 与 FOLFOX4 方案治疗晚期结直肠癌的临床研究[J]. 医学信息,2011,24(8):3-5.
- [6] 黄海欣,陈绍俊,李桂生. XELOX 方案与 FOLFOX4 方案治疗转移性结直肠癌的临床观察[J]. 现代肿瘤医学,2009,17(9):1736-1739.
- [7] 杨廷旭,夏铭,苗龙,等. XELOX 与 FOLFOX4 方案治疗晚期结直肠癌的近期疗效对比[J]. 临床合理用药杂志,2010,3(20):91-92.
- [8] 杨钰贤,赵树林,陈志明,等. XELOX 方案与 FOLFOX4 方案治疗晚期结直肠癌 75 例[J]. 中国新药杂志,2010(13):1149-1152.
- [9] 李剑萍,缪宇锋,陈平,等. XELOX 方案和 mFOLFOX6 方案治疗转移性结直肠癌的疗效与毒副反应观察[J]. 湘南学院学报:医学版,2014,16(3):14-18.
- [10] 杨兰,邓颖,胡洪林,等. XELOX 方案与 FOLFOX4 方案治疗晚期结直肠癌疗效比较[J]. 武警医学,2014(3):221-223.
- [11] 乌云高娃,李文新,沙如拉,等. 晚期结直肠癌化疗的临床观察[J]. 内蒙古医科大学学报,2013,35(5):396-398.
- [12] 张希,贾勋超. 草酸铂联合氟尿嘧啶/亚叶酸钙与草酸铂联合卡培他滨治疗晚期结直肠癌的疗效[J]. 华西医学,2013(3):373-376.
- [13] 杨进山,齐保聚. XELOX 方案与 FOLFOX6 方案治疗转移性结直肠癌的临床观察[J]. 现代中西医结合杂志,2012,21(27):2972-2974.
- [14] 盛莉莉,朱益平,吉兆宁. FOLFOX4 和 XELOX 一线方案治疗晚期结直肠癌的疗效分析[J]. 皖南医学院学报,2011,30(6):464-467.
- [15] 胡薛莉,张航,汪舸,等. FOLFOX4 与 XELOX 方案治疗晚期结直肠癌的临床观察[J]. 实用临床医药杂志,2011,15(15):43-45.
- [16] 张华,翟福林,王小军,等. XELOX 方案治疗晚期结直肠癌临床观察[J]. 中国肿瘤临床与康复,2011,18(1):53-55.
- [17] Martoni AA,Pinto C,Di Fabio F,et al. Capecitabine plus oxaliplatin (xelox) versus protracted 5-fluorouracil venous infusion plus oxaliplatin (pvifox) as first-line treatment in advanced colorectal cancer: A GOAM phase II randomised study (FOCA trial)[J]. European Journal of Cancer,2006,42(18):3161-3168.

(下转第 273 页)

压合并房性心律失常的发生与发展。

参考文献：

[1] Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S, et al. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation[J]. Science, 2003, 299(5604): 251—254.

[2] Tsai CT, Wang DL, Chen WP, et al. Angiotensin II increases expression of alpha1C subunit of L-type calcium channel through a reactive oxygen species and cAMP response element-binding protein-dependent pathway in HL-1 myocytes[J]. Circ Res, 2007, 100(10): 1476—1485.

[3] Gong Y, Xie F, Stein KM, et al. Mechanism underlying initiation of paroxysmal atrial flutter/atrial fibrillation by ectopic foci: a simulation study[J]. Circulation, 2007, 115(16): 2094—2102.

[4] Ellinor PT, Low AF, Macrae CA. Reduced apelin levels in lone atrial fibrillation[J]. Eur Heart J, 2006, 27(2): 222—226.

[5] Conway DS, Lip GY. Atrial fibrillation, the prothrombotic state, inflammation, and gender[J]. Am J Cardiol, 2005, 95(6): 819.

[6] Conway DS, Buggins P, Hughes E, et al. Relationship of interleukin-6 and C-reactive protein to the prothrom-

botic state in chronic atrial fibrillation [J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 43(11): 2075—2082.

[7] Montuschi P, Barnes PJ, Roberts LJ 2nd. Isoprostanes: markers and mediators of oxidative stress[J]. FASEB J, 2004, 18(15): 1791—1800.

[8] Ausma J, Dispersyn GD, Duimel H, et al. Changes in ultrastructural calcium distribution in goat atria during atrial fibrillation[J]. J Mol Cell Cardiol, 2010, 32(3): 355—364.

[9] 黄筱文. 高血压患者的房性心律失常[J]. 右江民族医学院学报, 1997, 19(1): 14—15

[10] Yue L, Melnyk P, Gaspo R, et al. Molecular mechanisms underlying ionic remodeling in a dog model of atrial fibrillation[J]. Circ Res, 2009, 84(7): 776—784.

[11] Bosch RF, Zeng X, Grammer JB, et al. Ionic mechanisms of electrical remodeling in human atrial fibrillation [J]. Cardiovasc Res, 1999, 44(1): 121—131.

[12] 何美碧. 高血压左心结构改变与心律失常的关系[J]. 右江民族医学院学报, 2000, 22(6): 887—888.

[13] van der Velden HM, Ausma J, Rook MB, et al. Gap junctional remodeling in relation to stabilization of atrial fibrillation in the goat[J]. Cardiovasc Res, 2000, 46(3): 476—486.

收稿日期: 2015—06—30; 修回日期: 2015—11—09

(上接第 261 页)

[18] Díaz-Rubio Eduardo, Tabernero Jose, Gomez-espana Auxiliadora, et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial[J]. Journal of Clinical Oncology, 2007, 25(27): 4224—4230.

[19] 管忠震, 刘冬耕, 郁宝铭, 等. 希罗达(R)一线治疗晚期或复发性结直肠癌[J]. 中华肿瘤杂志, 2004, 26(2): 119—121.

[20] 江小梅, 彭杰文, 萧剑军. 希罗达联合奥沙利铂治疗转移性结直肠癌的疗效系统评价[J]. 实用癌症杂志,

2014, 29(7): 756—759.

[21] 周俊翔, 余文韬, 徐珽. XELOX 方案与 FOLFOX 方案治疗转移性结直肠癌的系统评价[J]. 中国药房, 2013, 23(14): 1295—1299.

[22] Madi A, Fisher D, Wilson RH, et al. Oxaliplatin/capecitabine vs Oxaliplatin/infusional 5-FU in advanced colorectal cancer: the MRC COIN trial [J]. British Journal of Cancer, 2012, 107(7): 1037—1043.

[23] Perrocheau G, Bennouna J, Ducreux M, et al. Cost-minimisation analysis in first-line treatment of metastatic colorectal cancer in France: XELOX versus FOLFOX-6[J]. Oncology, 2010, 79(3-4): 174—80.

收稿日期: 2016—03—09; 修回日期: 2016—05—24