

吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇与 FOLFIRINOX 用于晚期胰腺癌姑息性一线治疗:倾向评分分析解读

张娜,王锦毓,应杰儿

(中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院),中国科学院基础医学与肿瘤研究所,浙江 杭州 310022)

摘要:通过比较真实世界接受 FOLFIRINOX(亚叶酸+奥沙利铂+伊立替康+氟尿嘧啶)或 GN(吉西他滨+白蛋白结合型紫杉醇)方案治疗的晚期胰腺癌患者的临床结果来指导临床实践。该研究为三中心的回顾性队列研究,采用倾向评分逆概率加权法调整研究组之间的混杂因素。FOLFIRINOX 组和 GN 组的主要研究终点(OS)和次要研究终点(PFS, DCR, ORR)在倾向评分矫正前后差异均无统计学意义。FOLFIRINOX 组粒缺性发热和腹泻患者发生比例显著高于 GN 组,而出现中性粒细胞减少、周围神经病变、胆管炎和疲劳症状的比例两组相近。目前尚不能证明 FOLFIRINOX 方案和 GN 方案的疗效差异,在临床实践过程中应考虑患者临床特征选择合适的治疗方案。

关键词:胰腺导管癌;FOLFIRINOX;吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇;一线治疗;倾向评分

中图分类号:R735.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2022)02-0155-07

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2022.02.B014

Study Interpretation: Gemcitabine/nab-Paclitaxel Versus FOLFIRINOX for Palliative First-line Treatment of Advanced Pancreatic Cancer: A Propensity Score Analysis

ZHANG Na, WANG Jin-yu, YING Jie-er

(The Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital), Institute of Basic Medicine and Cancer(IBM), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China)

Abstract: The study was published in May 2021 in *Eur J Cancer* written by Riedl JM, Posch F, Horvath L, et al, which compared the clinical outcomes of patients with advanced pancreatic cancer who received FOLFIRINOX (leucovorin+oxaliplatin+ irinotecan+fluorouracil) or GN(gemcitabine/nab-paclitaxel). This was a three-center retrospective cohort study in which propensity score inverse probability weighting was used to adjust for confounding factors in study groups. There was no statistically significant difference in primary end points (OS) and secondary end points (PFS, DCR, ORR) between the FOLFIRINOX and GN groups before and after adjustment. The incidence rates of febrile neutropenia and diarrhea were higher in FOLFIRINOX group, while the rates of any neutropenia, any neuropathy, cholangitis and fatigue symptoms were similar between two groups. There was no evidence of superiority between FOLFIRINOX and GN. The study suggests that clinical characteristics of patients with advanced pancreatic cancer should be considered for choosing appropriate protocols in clinical practice.

Subject words: pancreatic ductal adenocarcinoma cancer; FOLFIRINOX; gemcitabine/nab-paclitaxel; first-line treatment; propensity score

本期分享的是 2021 年 5 月发表在《欧洲肿瘤学杂志》(*European Journal of Cancer, EJC*)的“吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇与 FOLFIRINOX 用于晚期胰腺癌姑息性一线治疗:倾向评分分析”^[1]。该研究是由奥地利研究者发起的一项回顾性队列研究,旨在通过对真实世界接受 FOLFIRINOX[亚叶酸+奥沙利铂+伊立替康+氟尿嘧啶(5-FU)]或 GN(吉西他

滨+白蛋白结合型紫杉醇)方案治疗的晚期胰腺癌患者的临床结果进行倾向评分比较,来弥补随机对照研究数据的缺乏。

1 研究背景

胰腺癌是恶性程度最高的消化系统肿瘤,发病率在全球范围呈上升趋势。在欧美国家,每年约 5 万人死于胰腺癌,其在癌症相关死亡原因中排列第三。局限期、局部进展期及晚期胰腺癌患者的 5 年生存率分别为 37%、13%、3%。手术是唯一可能根治的

通信作者:应杰儿,科主任,主任医师,教授,硕士研究生导师,博士;中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院)肝胆胰胃内科,浙江省杭州市拱墅区半山东路 1 号(310022); E-mail:jieerying@aliyun.com

收稿日期:2022-01-28



张娜(临床解读)

手段,但大部分胰腺癌患者就诊时已为局部晚期或晚期,失去手术机会。

晚期胰腺癌的治疗手段非常有限。在1997年前,以5-FU为基础的化疗统治了晚期胰腺癌的一线治疗领域长达几十年,但治疗应答率普遍低于20%。1997年,单药吉西他滨凭借微弱的生存优势(5.65个月 vs 4.41个月)成为晚期胰腺癌的一线标准推荐^[2]。此后数十年,晚期胰腺癌治疗陷入瓶颈,各种化疗方案及靶向药物的尝试基本以失败告终。直到2011年,因为在PRODIGE4/ACCORD11研究中的优异表现,FOLFIRINOX方案替代吉西他滨成为晚期胰腺癌新的一线标准推荐方案[中位总生存时间(overall survival, OS):11.8个月 vs 6.8个月,中位无进展生存期(progression-free survival, PFS):6.4个月 vs 3.3个月]^[3]。2年后,MPACT研究中,GN方案对比单药吉西他滨,OS从6.7个月提高到8.5个月,也因此GN方案成为继FOLFIRINOX后,另一个晚期胰腺癌一线推荐化疗方案^[4]。

然而,迄今为止,尚无大样本头对头的前瞻性随机对照临床研究来对比上述两个方案的优劣。为此,奥地利学者开展了此项三中心的回顾性研究,希望通过入组病例数据采用逆概率处理加权(inverse probability of treatment weighting, IPTW)方法处理后进行倾向评分(propensity score, PS)分析,来更好地平衡组间基线特征差异,获得更可信的对比结果,以此来弥补随机对照研究的缺乏。这是目前同类研究

中样本量最大的一项研究(Table 1)。

2 研究方法

2.1 设计概况

该研究是一项三中心回顾性队列研究,主要研究终点为OS,定义为从一线化疗的第一天起到因任何原因死亡的时间。次要研究终点包括:①PFS:从一线化疗的第一天到疾病放射学确认进展或任何原因导致的死亡的时间;②客观缓解率(objective response rate, ORR):完全缓解或部分缓解;③疾病控制率(disease control rate, DCR):完全、部分缓解或稳定疾病的总和。结局指标均由治疗医师根据实体瘤反应评估标准(RECIST)1.1版评估确定。

2.2 研究对象

纳入2010年8月至2019年10月之间在三个研究中心进行全剂量或改良剂量FOLFIRINOX或者GN的姑息性一线治疗的晚期胰腺导管腺癌患者。纳入标准包括:①年龄18岁或以上;②组织学确诊或放射学确认的晚期胰腺导管腺癌;③2010年8月至2019年10月期间接受至少1个周期姑息性一线治疗方案。排除标准:接受FOLFIRINOX或GN诱导或者新辅助治疗的局部晚期可切除或临界可切除肿瘤患者。研究对象的基线数据和结局数据从电子健康档案及全死因登记系统回顾性收集。

2.3 统计分析方法

数值变量用中位数(第25、75百分位)描述,组间差异用秩和检验比较;计数资料描述用构成比(%),组间差异用 χ^2 检验或Fisher确切概率法比较。GN组和FOLFIRINOX组患者之间基线变量潜在差异的大小采用标准化平均差异(SMD)进行量化,

Table 1 First-line standard treatment protocols for advanced pancreatic cancer

First author	Patient recruitment	Design	Group	Primary study endpoint		Secondary study endpoint	
				Index	P	Index	P
Burris, et al. (1997) (N=130) ^[2]	1992—1994	Phase III	Arm A: 63 cases G→G Arm B: 63 cases G→5-FU	Response, Arm A: 23.8% vs Arm B: 4.8%	0.0022	OS, Arm A: 5.65 months vs Arm B: 4.41 months	0.0025
Conroy, et al. (2011) (N=342) ^[3]	2004—2010	Phase III	Arm A: 171 cases FOLFIRINOX Arm B: 171 cases GN	OS, Arm A: 11.8 months vs Arm B: 6.8 months	<0.001	PFS, Arm A: 6.4 months vs Arm B: 3.3 months	<0.001
Daniel, et al. (2013) (N=861) ^[4]	2009—2013	Phase III	Arm A: 431 cases GN Arm B: 430 cases G	OS, Arm A: 8.5 months vs Arm B: 6.7 months	<0.001	PFS, Arm A: 5.5 months vs Arm B: 3.7 months	<0.001

SMD \geq 0.2 则认为两个研究组之间存在相关的协变量不平衡。

随机对照试验(randomized controlled trial,RCT)在收集到研究人群之后采用随机化的方法,使试验组和对照组间的基本特征可比性比较好。而在观察性研究中,由于无法像 RCT 一样进行随机化,所以试验组和对照组间的基本特征可比性比较差。在这种情况下直接比较效应值是不符合实际情况的,可以利用传统的分层、匹配以及回归来调整混杂因素的影响,但是随着混杂因素的增加,这些传统方法实施的难度会大大增加,所以统计学家提出了倾向评分法。

倾向评分(PS),该研究定义为患者选择FOLFIRINOX 的概率。Logistics 回归模型纳入所有在 GN 组和 FOLFIRINOX 组间分布 $P<0.1$ 或 SMD \geq 0.2 的基线变量,以逐步回归法筛选变量构建倾向评分模型。根据最终 Logistics 模型计算患者 PS。逆概率处理加权(IPTW)权重,定义为患者实际接受治疗概率的倒数。由于有些 PS 较低的处理组对象和较高 PS 的非处理组对象有很大的权重,会导致结果的不稳定性,根据最佳实践建议使用“修剪”IPTW,即剔除 IPTW 权重 $>$ 第 99 个百分位及 IPTW 权重 $<$ 第 1 个百分位的患者。

用 PS 综合所有可以观察到的混杂因素,降低控制多个混杂因素的难度。PS 可以跟传统的匹配、分层、回归、标准化加权法相结合调整协变量。当对照组和试验组的 PS 有足够的重叠范围时,结合匹配、分层、回归、加权法均能较好地均衡混杂。当两组的 PS 分布偏离时,PS 匹配法会删除两端 PS 不重叠的研究对象,使研究对象的代表性下降(Figure 1);

利用分层法则可能导致有的层中只有对照个体或只有试验个体,这些层不能提供有用的信息;回归将 PS 作为一个新的协变量来构建模型进行校正,PS 校正法不损失样本,但是基于模型的分析,要求建模正确;IPTW 加权法可以在不损失样本的情况下,校正混杂因素。该研究根据最佳实践建议使用“修剪”IPTW,保证结果更稳定。

在使用 IPTW 进行加权后,通过检查 SMD 的变化来进行 PS 平衡诊断,采用 Kaplan-Meier 估计 OS 和 PFS。Schoenfeld 检验显示 OS 与治疗效应违反等比例风险假设,因此采用灵活参数回归模型,该模型不要求数据资料满足等比例风险假设,可灵活地处理多种类型的生存资料。



王锦毓(统计解读)

3 研究结果

3.1 患者基线特征

根据纳入排除标准,研究纳入 455 例患者,其中 297 例接受 GN 治疗,158 例接受 FOLFIRINOX 治疗(Table 2)。患者中位年龄 67 岁。从基线特征来看,两组患者所属地区、年龄、查尔森共病指数[(Charlson comorbidity index,CCI),即除基础疾病外的其他器官或组织损伤及异常,对患者合并症情况进行积分

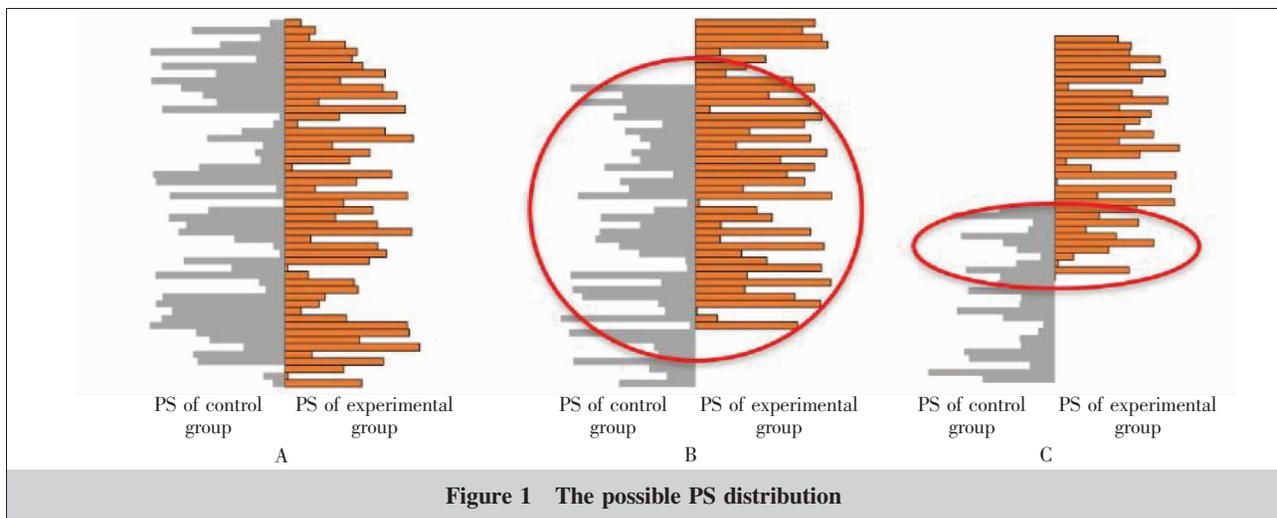


Figure 1 The possible PS distribution

评价,包括心梗、充血性心力衰竭、周围性血管病变、脑血管病变、痴呆、COPD、消化性溃疡、糖尿病、恶性肿瘤等]、ECOG评分、肿瘤位置、初始姑息治疗手段、原发灶是否手术、血红蛋白水平均具有统计学差异。总体来说,FOLFIRINOX组患者基线似乎更优。

3.2 治疗效应比较

该研究主要研究终点 OS、次要研究终点 PFS、DCR、ORR。未矫正前 FOLFIRINOX 组和 GN 组的中位 OS 分别为11.2 个月和 10.1 个月 (HR= 0.82,95% CI:0.61~1.11,P=0.199); 中位 PFS 分别为 4.8 个月

和 4.6 个月 (HR=0.96;95%CI:0.77~1.20,P=0.718)。经 IPTW-PS 分析后两组 OS 分别为 13.0 个月和 10.1 个月 (IPTW-weighted HR = 1.11,95%CI:0.71~1.73,P=0.651);PFS 分别为 4.6 个月和 4.4 个月(IPTW-weighted HR=1.13,95%CI:0.88~1.46,P=0.329)(Figure 2~3)。上述结果表明在 IPTW 加权前后,两组间治疗效应比较差异均无统计学意义。

在一线治疗中,研究者评估 GN 组的 ORR 和 DCR 分别为 31% 和 58%,FOLFIRINOX 组分别为 36% 和 65%(P 均 >0.05)。在未经调整的分析

Table 2 Baseline characteristics of subjects^[1]

Variable	n(% miss.)	Overall (n=455)	GN (n=297)	FOLFIRINOX (n=158)	P	SMD	SMD _{IPTW}
Demographics & comorbidity							
Center:Graz, Austria	455(0%)	140(31%)	107(36%)	33(21%)	<0.0001	0.34	0.03
- Innsbruck, Austria	-	90(20%)	78(26%)	12(8%)		0.51	0.33
- Salzburg, Austria	-	225(49%)	112(38%)	113(72%)		0.72	0.26
Age(years old)	455(0%)	67[59,72]	70[62,74]	63[53,67]	<0.0001	0.72	0.32
Female gender	455(0%)	187(41%)	123(41%)	64(41%)	0.851	0.02	0.15
BMI(kg/m ²)	447(2%)	24[21,26]	24[21,26]	23[21,27]	0.835	0.02	0.03
Charlson comorbidity index	446(2%)	9[8,10]	9[8,10]	8[7,9]	<0.0001	0.38	0.16
History of myocardial infarction	450(1%)	27(6%)	23(8%)	4(3%)	0.035	0.23	0.06
Chronic heart failure	450(1%)	17(4%)	15(5%)	2(1%)	0.065	0.21	0.14
Diabetes mellitus	454(0%)	128(28%)	90(30%)	38(24%)	0.152	0.14	0.03
ECOG							
0 point	447(2%)	186(42%)	87(30%)	99(63%)	<0.0001	0.71	0.12
1 point	-	223(50%)	170(58%)	53(34%)		0.50	0.14
2+points	-	38(9%)	34(12%)	4(3%)		0.36	0.05
Tumour variables							
Tumor location:Pancreatic head	436(4%)	249(57%)	175(61%)	74(50%)	0.024	0.22	0.21
- Corpus of pancreas	-	95(22%)	57(20%)	38(26%)		0.14	0.05
- Tail of pancreas	-	71(16%)	39(14%)	32(22%)		0.21	0.24
- Other	-	21(5%)	17(6%)	4(3%)		0.16	0.04
Grading:G3	283(38%)	109(39%)	73(37%)	36(43%)	0.330	0.13	0.45
Primary palliative setting	454(0%)	382(84%)	242(81%)	140(89%)	0.033	0.22	0.05
Surgery of primary tumour	455(0%)	83(18%)	65(22%)	18(11%)	0.006	0.28	0.11
Prior adjuvant chemotherapy	451(1%)	58(13%)	44(15%)	14(9%)	0.085	0.18	0.02
Tumor extent;locally advanced	448(2%)	96(21%)	61(21%)	35(22%)	0.282	0.04	0.09
- Metastatic(one organ)	-	233(52%)	161(55%)	72(46%)		0.18	0.28
- Metastatic(two organs)	-	88(20%)	52(18%)	36(23%)		0.13	0.20
- Metastatic(three + organs)	-	13(8%)	18(6%)	13(8%)		0.08	0.09
Laboratory parameters							
Haemoglobin(g/dL)	442(3%)	12.7[11.2,13.6]	12.5[11.1,13.6]	13.0[11.4,13.8]	0.042	0.15	0.01
Leukocyte count(G/L)	441(3%)	8.1[6.2,10.3]	8.0[6.0,10.3]	8.1[6.8,10.0]	0.228	0.09	0.32
Neutrophil count(G/L)	406(11%)	5.6[4.0,7.5]	5.4[3.9,7.5]	5.8[4.4,7.8]	0.200	0.08	0.35
Lymphocyte count(G/L)	404(11%)	1.4[1.0,1.8]	1.4[1.0,1.9]	1.4[1.1,1.8]	0.999	0.12	0.04
Platelet count(G/L)	444(2%)	251[195,320]	251[195,320]	251[199,327]	0.286	0.12	0.03
C-reactive protein(mg/L)	383(16%)	3[1,10]	3[1,10]	4[1,10]	0.572	0.08	0.22
Alkalic phosphatase(units/L)	426(6%)	123[82,234]	120[83,218]	125[82,247]	0.859	0.04	0.04
LDH(units/L)	421(7%)	203[170,260]	204[174,259]	193[163,265]	0.152	0.02	0.01
Creatinine(mg/dL)	428(6%)	0.8[0.7,0.9]	0.8[0.7,1.0]	0.8[0.7,0.9]	0.215	0.16	0.09
Albumin(g/dL)	199(56%)	4.0[3.5,4.3]	3.9[3.5,4.2]	4.1[3.7,4.4]	0.079	0.24	0.22
CEA(ng/mL)	344(24%)	7[3,25]	6[3,21]	9[3,29]	0.248	0.10	0.19
CA19-9(U/mL)	442(3%)	1086[94,8647]	959[74,6390]	1555[135,12278]	0.117	0.11	0.11

Notes:n(% miss.) reports the number of patients with fully observed data for the respective variable(% missing);SMD:standardised mean difference; SMD_{IPTW}:SMD weighted by the inverse-probability-of-treatment-weight;BMI:body mass index;ECOG:Eastern Cooperative Oncology Group performance status;LDH:lactate dehydrogenase;CEA:carcinoembryonic antigen;CA19-9:carbohydrate antigen 19-9

(FOLFIRINOX ORR的OR为1.20, 95% CI:0.76~1.89, $P=0.431$) 和 IPTW 调整的分析(OR=0.82, 95% CI:0.47~1.42, $P=0.482$)中均未观察到两种治疗方法哪一种更优。与 GN(145/297, 49%)相比, 在使用 FOLFIRINOX 一线治疗后接受二线化疗的患者明显增多(120/158, 76%)。这可能与 FOLFIRINOX 组患者更年轻、体力状况更好等基线特征有关。两种最常见的二线治疗方案分别是在使用 FOLFIRINOX 一线治疗后使用 GN($n=76, 63\%$)和吉西他滨单药治疗($n=20, 17\%$), 以及在使用 GN 一线治疗后使用 5-FU 的纳米脂质体伊立替康($n=52, 36\%$)和 OFF(亚叶酸、5-FU 和奥沙利铂)($n=32, 22\%$)。

3.3 亚组分析

从森林图(Figure 4)中可以看到, 除了女性亚组 OS 的 HR 有统计学意义之外(更有利于 GN 方案), 其他亚组中 HR 差异均无统计学意义。

3.4 安全性分析

在安全性方面, FOLFIRINOX 组出现粒细胞减少和腹泻的患者比例显著高于 GN 组, 而出现中性粒细胞减少、周围神经病变、胆管炎和疲劳症状的比例相近(Table 3)。

4 讨论与思考

晚期胰腺癌 FOLFIRINOX 与 GN 均在各自的随机对照研究中击败了既往的标准治疗——吉西他滨单药治疗, 但两者孰优孰劣未有强有力的 III 期前瞻性随机对照研究来定论。虽然 PRODIGE 研究中 FOLFIRINOX 方案中位 OS 率高于 MPACT 研究中 GN 方案, 但 2 项研究入组人群基线特征有差异, PRODIGE 研究似乎有更好的患者基线特征, 因此直接对比 OS 并不可靠。为了尽量减少潜在的偏差, 并严格记录非随机处理分配, 该研究使用 IPTW-PS 模

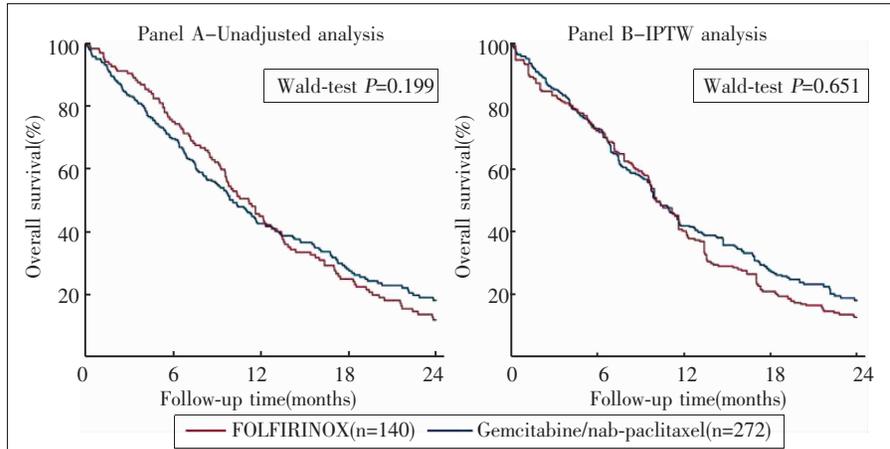


Figure 2 The unadjusted OS and IPTW adjusted OS^[1]

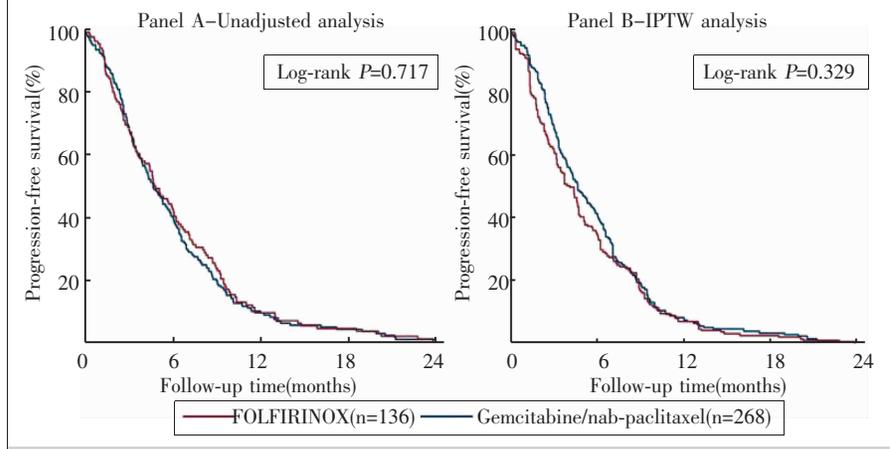


Figure 3 The unadjusted PFS and IPTW adjusted PFS^[1]

型。在调整后的倾向分析中, 两个治疗组的生存结果具有高度的可比性。

4.1 研究设计

该研究属于回顾队列研究, 由于研究对象选择治疗方案以及整个治疗过程都是在自然状态下进行, 所以混杂偏倚不可避免。该研究中选择 FOLFIRINOX 方案的患者更年轻, 其他基线状态更好, 所以年龄和其他既影响预后又会影响治疗方案选择的因素是一些重要的混杂因素。研究者采取了倾向评分法, 利用 IPTW 加权调整混杂因素, 达到“事后随机化”的目的, 得到的效应值能更好地代表真实效应。

基于循证医学证据等级, 队列研究的循证证据等级低于 RCT, 但是目前尚无 RCT 证据可以说明 FOLFIRINOX 三药化疗方案和 GN 方案的优劣, 可以以 PS 设计的队列研究证据指导临床实践。但是相较于 RCT, PS 设计的观察性研究有以下特点: ①PS

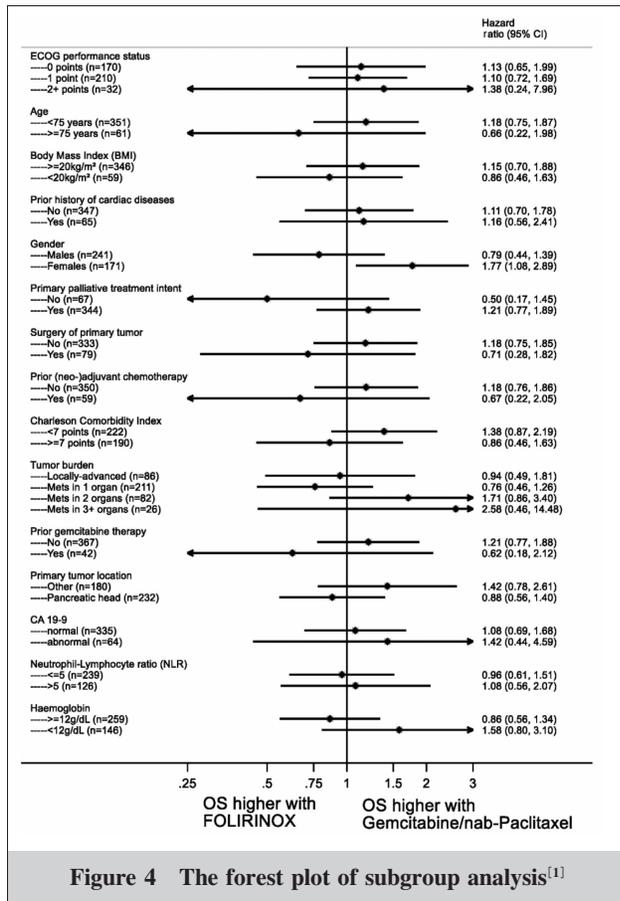


Figure 4 The forest plot of subgroup analysis^[1]

Table 3 Adverse events in advanced cancer according to treatment in GN and FOLFIRINOX group^[1]

Toxicity	n(% miss.)	Overall (n=455)	GN (n=297)	FOLFIRINOX (n=158)	P
Any grade neuropathy	452(1%)	153(34%)	92(31%)	61(39%)	0.101
Any grade neutropenia	452(1%)	112(25%)	77(26%)	35(22%)	0.372
Febrile neutropenia	452(1%)	24(5%)	11(4%)	13(8%)	0.040
Cholangitis	452(1%)	27(6%)	21(7%)	6(4%)	0.159
Diarrhoea	452(1%)	120(27%)	65(22%)	55(35%)	0.003
Fatigue	452(1%)	192(42%)	118(40%)	74(47%)	0.144

Note: n (% miss.) reports the number of patients with fully observed data for the respective variable(% missing)

Table 4 Comparison of characteristics of RCT and observational study with PS

Item	RCT	Observational study with PS
Purpose	The end of the ideal design	Whether it works in its natural state
Design	Randomized controlled, designed interventions	Observation and randomized after the event
Bias	Equalize almost all potential confounding facts	Balance the confounding facts in the PS model
Data	Designed for research, is prospective and rigorous	Data sources are various, and based on existing resources, forward-looking/retrospective
Sample size	According to statistical formula calculation, and strongly controlled	Poor controlled based on real world data
Condition	A highly standardized ideal world	Environment in natural state
Time	Spend long time	Spend short time
Result	Better in internal consistency	Better in external extensibility
Evidence-based level	Grade I	Grade II

只能平衡目前已知并且在研究中可以收集到的混杂变量,而对目前尚不了解或者无法获取数据的混杂变量的调整则无能为力;②PS数据来源多样,基于现有的资料和数据库,数据容易缺失,存在信息偏倚;③研究对象通过真实的数据库获取,样本量没有严格的控制;④研究在自然状态下评估治疗效应,更符合临床实践,外推性比较好;⑤消耗较少的人力物力,所需的时间也较短。总的来说,RCT的循证医学等级高于观察性研究,经过PS处理之后的观察性研究结果的可信度高于传统的观察性研究结果,但是如果有相应的RCT,仍然应该以RCT的结果为金标准(Table 4)。

4.2 研究对象

总共有 902 例局部晚期或晚期胰腺癌患者纳入初筛;在 448 例局限期患者中,有 352 例因评估为可切除或临界可切除而被排除,该研究最终纳入了 96 例不可切除的局部晚期胰腺癌患者,其中 2/3 患者使用了 GN 方案,1/3 患者采用了 FOLFIRINOX 方案。两组的研究者评估治疗反应率相似,与近期发表的 LAPACT 研究结果相符;但研究中并未说明是否由独立影像评估机构对患者的可切除性进行评估,由于本身是回顾性研究,很可能会产生选择偏倚。在既往的研究中,MD Anderson 的回顾性分析显示 FOLFIRINOX 组较 GN 组患者有更高的部分缓解率,以及手术转化率(27% vs 16%)^[5];德国的前瞻性 NEOLAP-AIO-PAK-0113 研究显示,FOLFIRINOX 组较 GN 组有获得更高的手术转化率的趋势(35.9% vs 43.9%,OR=0.72,95%CI: 0.35~1.45,P=0.38)^[6]。在上述研究结果的提示下,临床实践中研究者可能更倾向于选择 FOLFIRINOX 方案作

为局部晚期可切除或边缘可切除胰腺癌患者的诱导或新辅助治疗方案。而这一类患者的预后较好,剔除这部分患者,可能会低估 FOLFIRINOX 方案的效应。

4.3 临床启示

该研究对临床工作给出了一些重要的启示。首先,两组研究者评估的有效率是基本一致的,这表明对于治疗反应要求高的患者比如即将发生胆道梗阻的患者,两种方案都是可以选择的;其次,从毒性反应上来看,FOLFIRINOX 方案粒缺性发热及腹泻的毒副反应发生率更高,其他常见毒副反应发生率两组相似,也提示我们在治疗开始前对患者进行风险评估,选择对患者可能有利的治疗方案。

综上所述,现有证据尚不能证明 FOLFIRINOX 方案和 GN 方案的疗效差异,在临床实践过程中应根据患者意愿和其临床特征综合考虑并加以选择。

参考文献:

[1] Riedl JM, Posch F, Horvath L, et al. Gemcitabine/nab-paclitaxel versus FOLFIRINOX for palliative first-line treat-

ment of advanced pancreatic cancer: a propensity score analysis[J]. Eur J Cancer, 2021, 151:3-13.

[2] Burris H. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial[J]. J Clin Oncol, 1997, 15(6):2403-2413.

[3] Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer [J]. N Engl J Med, 2011, 364(19): 1817-1825.

[4] Daniel D, Thomas S, Francis P, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine[J]. N Engl J Med, 2013, 369(18): 1691-1703.

[5] Perri G, Prakash L, Wei Q, et al. Response and survival associated with first-line FOLFIRINOX vs gemcitabine and nab-paclitaxel chemotherapy for localized pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. JAMA Surg, 2020, 155 (9): 832-839.

[6] Pvk A, Pjts C, Pha D, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine versus nab-paclitaxel plus gemcitabine followed by FOLFIRINOX induction chemotherapy in locally advanced pancreatic cancer (NEOLAP-AIO-PAK-0113): a multicentre, randomised, phase 2 trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2021, 6(2): 128-138.



应杰儿

简 评

该研究虽然是一项回顾性研究,但对临床工作带来了一些有意义的启示。

第一,胰腺癌是公认的“癌中之王”,晚期胰腺癌患者的5年生存率只有3%,在2011年前,胰腺癌化疗方案相当有限,以吉西他滨单药或是氟尿嘧啶类药物为主。直到 PRODIGE4/ACCORD11 研究和 MPACT 研究的成功,FOLFIRINOX 方案和 GN 方案相继成为晚期胰腺癌一线治疗的 1A 类推荐,显著改善了患者的生存。

第二,在实际工作中,因为缺乏头对头对比的前瞻性研究,FOLFIRINOX 方案和 GN 方案如何选择一直困扰着临床医生。从单独研究的数据来看,FOLFIRINOX 方案的 OS、PFS 和 ORR 似乎优于 GN 方案,但分析入组人群的基线特征发现,使用 FOLFIRINOX 方案的患者更年轻、体力状况更好、基线更优,存在人群偏倚,故可比性差。

第三,该研究巧妙地采用了倾向评分分析,从统计学上将各项混杂因素降到最低,保证了结果的稳定性,就 FOLFIRINOX 方案和 GN 方案的疗效与安全性作出了相对客观、公平的评价,为临床选择提供了一定的参考意义。

第四,该研究给我们的提示是 FOLFIRINOX 方案和 GN 方案在 OS、PFS、DCR、ORR 矫正前还是矫正后,两组间差异均无统计学意义,但数值上 FOLFIRINOX 方案有获益趋势;亚组分析显示,除了女性亚组 OS 的 HR 有统计学意义之外(更有利于 GN 方案),其他的亚组中 HR 均无统计学意义。在安全性方面,FOLFIRINOX 组出现粒缺性发热和腹泻的患者比例显著高于 GN 组,而出现中性粒细胞减少、周围神经病变、胆管炎和疲劳症状的比例相近。所以,对于较年轻、体力状态较好,需要考虑快速缩瘤的患者可以选用 FOLFIRINOX 方案,并且做好粒缺性发热和腹泻的预防与监测工作,而对于高龄、体力欠佳、PS 评分差的患者可选择 GN 方案。

第五,该研究仍然是一个回顾性研究,所以评价研究结果的时候仍然需要秉持辩证的态度,仍然希望有大型的 III 期 RCT 研究为临床工作带来更高级别的循证医学证据做支持。