

新辅助 mFOLFIRINOX 联合/不联合大分割放疗对临界可切除胰腺癌患者 II 期随机对照临床研究:A021501 研究解读

蒋培城¹, 周昌明², 韩宇³

(1. 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;

2. 复旦大学附属肿瘤医院, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032;

3. 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要: A021501 是一项前瞻性、多中心、随机的 II 期临床试验, 旨在评估 mFOLFIRINOX 联合/不联合大分割放疗的新辅助治疗对临界可切除胰腺癌(BRPC)患者的疗效。该研究共纳入了 126 例患者, 其中 A 组(mFOLFIRINOX 组)70 例, B 组(mFOLFIRINOX-RT 组)56 例。研究的主要终点是 18 个月的总生存率, 次要研究终点包括无事件生存期(EFS)和不良反应发生率。研究结果显示, A 组 18 个月生存率为 66.1%, 高于预先设定的历史对照数据(50%), 中位生存时间为 29.8 个月, EFS 为 15.0 个月; 而 B 组在期中分析后关闭, 不满足得出疗效结论的统计学要求, Kaplan-Meier 估计的 18 个月生存率为 47.3%, 中位生存时间为 17.1 个月, EFS 为 10.2 个月。此研究结果提示, mFOLFIRINOX 方案的新辅助化疗与 BRPC 患者良好的生存时间相关, 但 mFOLFIRINOX 联合大分割放疗的作用仍有待进一步探究。

关键词: 临界可切除胰腺癌; 新辅助化疗; mFOLFIRINOX 方案

中图分类号: R735.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2023)01-0081-07

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2023.01.B015

Phase II Randomized Clinical Trial of Neoadjuvant mFOLFIRINOX With/Without Hypofractionated Radiotherapy for Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Interpretation of A021501 Study

JIANG Pei-cheng¹, ZHOU Chang-ming², HAN Yu³

(1. Zhejiang Cancer Hospital, Institute of Basic Medicine and Cancer(IBM), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China; 2. Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Shanghai 200032, China; 3. Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China)

Abstract: A021501 study is a preoperative, multicenter, randomized phase II clinical trial for evaluating the efficacy of neoadjuvant treatment with mFOLFIRINOX with/without hypofractionated radiotherapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer (BRPC). The study enrolled 126 patients, of whom 70 in arm A (mFOLFIRINOX group) and 56 in arm B (mFOLFIRINOX-RT group). The primary endpoint was the 18-month overall survival (OS) rate, and secondary endpoints included event-free survival (EFS) and rate of adverse events. The results demonstrated that the 18-month OS rate in arm A was 66.1%, which was over the historical control rate of 50%, with a median OS of 29.8 months and EFS of 15 months. In contrast, the 18-month OS in arm B was 47.3% (closed after mid-term analysis for failing to meet the statistical requirements of drawing efficacy conclusions), with a estimated median OS of 17.1 months and EFS of 10.2 months. It suggested that neoadjuvant mFOLFIRINOX was associated with favorable OS in patients with BRPC, but the role of mFOLFIRINOX in combination with hypofractionated radiotherapy remained undefined.

Subject words: borderline resectable pancreatic cancer; neoadjuvant chemoradiotherapy; mFOLFIRINOX protocol

1 研究背景

原发肿瘤侵及较大面积肠系膜血管的胰腺癌患

者, 在未进行新辅助治疗的情况下行胰腺切除术, 存在较高的疾病复发风险^[1]。NCCN 指南建议对临界可切除胰腺癌 (borderline resectable pancreatic cancer, BRPC) 患者行新辅助化疗和/或放疗, 有利于边缘阴性(R0)切除, 根除隐匿性疾病, 延长总生存期,

通信作者: 韩宇; E-mail: hanyu_2017@126.com

收稿日期: 2023-01-09; 修回日期: 2023-01-15



蒋培城(临床解读)

减少进展性转移者不必要的手术^[2]。

BRPC 最佳新辅助治疗方案尚未达成共识。系统化疗 2~6 个月,然后在 5~6 周内进行长程放疗是目前的常规方案^[3]。此方案应用初期采用标准化疗药物吉西他滨,但胰腺癌对该方案的有效率低于 10%。因此,术前放疗是实现 R0 切除所必需的^[4-5]。

然而,放疗的效果,特别是 FOLFIRINOX 治疗后的放疗效果至今尚无定论^[6-7]。A021501 研究旨在评估 mFOLFIRINOX 联合/不联合大分割放疗的新辅助治疗对 BRPC 患者的疗效^[8]。

2 研究方案

A021501 研究是一项在美国开展的前瞻性、多中心、随机的 II 期临床试验。

2.1 入组标准

①影像学诊断为 BRPC;②既往无胰腺癌化疗或放疗史;③无胰腺癌切除术史;④无 CYP3A4 强抑制剂或诱导剂长期服用史;⑤无 ≥ 2 级神经病变;⑥无已知 Gilbert 综合征或 UGT1A1*28 纯合子突变;⑦在 28 d 内无难以控制的胃溃疡;⑧非孕期或哺乳期;⑨ ECOG 评分 0 或 1;⑩初始实验室检测指标:中性粒细胞绝对计数 $\geq 1\,500/\text{cm}^3$,血小板计数 $\geq 100\,000/\text{mm}^3$,肌酐 $\leq 1.5 \times$ 正常上限(ULN)或肌酐清除率 $>45\text{ mL/min}$,总胆红素 $\leq 2.0\text{ mg/dL}$,AST/ALT $< 2.5 \times$ ULN。

2.2 治疗计划

2.2.1 术前化疗

两组患者接受 mFOLFIRINOX(奥沙利铂 8 mg/m^2 ;伊立替康 180 mg/m^2 ;亚叶酸钙 400 mg/m^2 ,均静脉注射,氟尿嘧啶 $2\,400\text{ mg/m}^2$,46~48 h 内静脉注射)治疗,2 周为 1 个周期,共 4 个周期。随后进行 CT 或 MRI 评估,若无临床或放射学的疾病进展证据,A 组和 B 组再分别进行 4 个或 3 个周期 mFOLFIRINOX 方案治疗。

2.2.2 术前放疗(仅 B 组)

在完成 mFOLFIRINOX 治疗 7 个周期后,A 组不接受放疗,仅 B 组接受放疗。有条件的情况下,推荐立体定向放疗(stereotactic body radiotherapy, SBRT)治疗;在没有实施 SBRT 条件的中心,允许使用影像引导的大分割放疗(hypofractionated image-guided radiation therapy, HIGRT)。SBRT 治疗剂量 33~40 Gy/5 F, HIGRT 剂量 29 Gy/5 F。

2.2.3 手术切除

新辅助治疗后,患者通过 CT 或 MRI 重新分期。非晚期、ECOG 评分为 0 或 1 的患者在 4~8 周内接受手术。

2.2.4 术后治疗

ECOG 评分为 0 或 1、影像学无肿瘤残留或复发证据的患者接受 4 个周期 FOLFOX6(奥沙利铂 85 mg/m^2 ,亚叶酸钙 400 mg/m^2 ,氟尿嘧啶 400 mg/m^2 推注,氟尿嘧啶 $2\,400\text{ mg/m}^2$ 静脉注射,时间 $>46\text{ h}$)治疗,2 周为 1 个周期,于术后 4~12 周实施。

2.2.5 评估与随访

放射性反应采用 RECIST 1.1 版进行评估。手术标本依据美国病理学家协会(College of American Pathologists, CAP)推荐评估。切除状态分为 R0(无肿瘤残留)、R1(任何边缘的微观肿瘤)或 R2(宏观上不完全切除)。不良反应(adverse events, AEs)采用 CTCAE 4.0 版分级。

治疗结束后,每 4 个月随访,直到注册后 24 个月或疾病进展。此后,在注册后 5 年内,每 6 个月随访。随访内容包括病史、体格检查、实验室检查以及胸腹部 CT 或 MRI。

2.2.6 研究终点

主要研究终点:18 个月生存率,定义为随机 18 个月后仍然存活的患者人数除以每组可评估患者的总数。

次要研究终点:无事件生存期(event-free survival, EFS)、不良反应发生率。

2.3 统计学处理

2.3.1 期中分析

两组入组后的前 30 例患者,若某组实现 R0 切除的患者数 ≤ 11 ,则该组停止入组。

2.3.2 最终分析

研究者对 2004—2015 年期间发表的关于接受

过术前治疗 BRPC 患者的研究进行了文献回顾,分析得到18个月生存率作为历史对照。以18个月生存率 $\leq 50\%$ (即中位生存时间为18个月)作为无效假设,在此基础上以中位生存时间提高50%,达到27个月(即18个月生存率为63%)为备择假设。

本研究计划纳入每组62例患者,考虑到退出研究,最终计划每组各增加5例,即每组67例,合计134例。只有当两个治疗组在试验结束时都被认为是有获益的情况下(即达到了全部的招募人数,且最早纳入62例患者中至少36例在随机后18个月仍存活),才会进行两组之间的生存率比较;否则,该方案被认为是无效的。如果两组都有效,则进一步通过“pick a winner”策略选择一个治疗方案推荐。

在此样本量之下,在单侧 $\alpha=0.07$ 时,有82%的效能可以检测出18个月生存率在50%的基础上提高13%。所有可评估患者的中位生存时间和18个月生存率的估计采用Kaplan-Meier方法计算。

3 研究结果

2016年12月1日开始研究,2018年8月1日进行期中分析。A组入组54例,B组入组56例,在每组前30例入组患者中,A组17例患者(57%)和B组10例患者(33%)实现R0切除。因此,B组提前关闭入组。在2019年5月31日研究结束前,A组继续入组了16例患者。最后研究一共入组126例患者,随机后,6例患者因故未接受治疗,最终120例可评估基线信息(Table 1)。

3.1 术前治疗

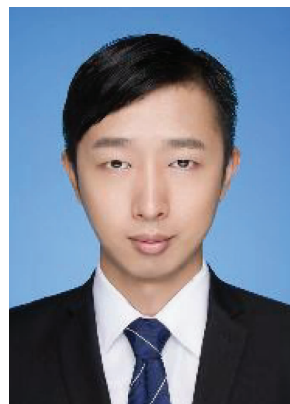
A组和B组接受治疗的患者分别为65例和55例,mFOLFIRINOX治疗周期的中位数分别为8(1~8)和7(1~7)。B组的40例患者(73%)接受了SBRT(35例)或HIGRT(5例)治疗。mFOLFIRINOX方案实施延迟:A组32例(49%),B组33例(60%);周期省略:A组9例(14%),B组8例(15%);剂量减低:A组39例(60%),B组41例

(75%)。放疗期间,B组中1例(3%)患者的放疗中断。

mFOLFIRINOX治疗期间,A组37例(56.92%)和B组35例(63.64%)发生 ≥ 3 级治疗相关不良反应(Table 2)。最常见的不良反应是腹泻(22例)、低钾血症(17例)和中性粒细胞减少症(14例)。

3.2 胰腺切除术

末次mFOLFIRINOX治疗(A组)或放疗(B组)与手术之间的中位时间分别为42(28~67)d和44(26~62)d。A组32例(49.23%)和B组19例(34.55%)接受了胰腺切除术,其中,A组28例(87.50%)、B组14例(73.68%)达到R0切除,2例获得pCR的患者来自B组(Table 3)。



周昌明(统计解读)

Table 1 Baseline clinicopathologic profile of all evaluable patients[n(%)]

Characteristic	Arm A mFOLFIRINOX (n=65)	Arm B mFOLFIRINOX-RT (n=55)	P
Age[median(range)](years old)	62(37~83)	66(40~80)	0.09
Female	32(49.23)	28(50.91)	0.85
Race			0.39
American Indian/Alaska native	3(4.61)	0	
Asian	0	1(1.82)	
Black	3(4.61)	2(3.64)	
Native Hawaiian/Pacific islander	1(1.54)	0	
Unknown	4(6.15)	2(3.64)	
White	54(83.07)	50(90.91)	
ECOG PS score	33(50.76)	32(58.18)	0.42
Albumin levels less than LLN	7(10.76)	11(20.00)	0.16
CA199[median(range)](U/mL)	167(1~13221)	260(0~14010)	0.31

Notes: ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; LLN: lower limit of normal

Table 2 Grade 3 or higher adverse events at least possibly related to neoadjuvant therapy[n(%)]

AEs during treatment	Arm A mFOLFIRINOX (n=65)	Arm B mFOLFIRINOX-RT (n=55)
Experienced more than 1 grade ≥ 3 AEs	37(56.92)	35(63.64)
During treatment with mFOLFIRINOX	37(56.92)	35(63.64)
During radiotherapy	NA	3(5.45)
Experienced more than 1 grade ≥ 4 AEs	11(16.92)	5(9.09)
During treatment with mFOLFIRINOX	11(16.92)	5(9.09)
During radiotherapy	NA	0

Notes: AE: adverse events; NA: not applicable

Table 3 Surgical and histopathologic outcomes of patients who underwent pancreatectomy[n(%)]

Characteristic	Arm A mFOLFIRINOX (n=32)	Arm B mFOLFIRINOX-RT (n=19)
Pancreatoduodenectomy	30(93.75)	18(94.73)
SMV/PV resection	12(37.5)	6(31.58)
Hepatic artery resection	1(3.13)	2(10.53)
R0	28(87.50)	14(73.68)
No	15(46.87)	9(47.36)
pCR	0	2(10.53)

Notes: SMV/PV: superior mesenteric vein/portal vein; No: negative lymph nodes; pCR: pathologic complete response; RT: radiotherapy; R0: resection to macroscopically and microscopically negative surgical margins

手术患者中, A组9例(28%)和B组9例(47%)出现了 ≥ 3 级的与治疗相关不良反应。最常见的是体重减轻(7例)、贫血(4例)、伤口感染(3例)和低蛋白血症(3例)。

3.3 术后治疗

A组22例和B组13例接受了FOLFOX术后治疗。A组和B组分别有6例(27%)和1例(5%)患者在术后出现了 ≥ 3 级与治疗相关不良反应。最常见的是中性粒细胞减少症4例(11%)、体重减轻3例(9%)和白细胞减少症2例(6%)。

总体上, A组20例(31%)和B组10例(18%)按照计划完成了所有治疗。

3.4 疾病进展、复发及生存率

中位随访时间为42.9个月(95%CI: 39.7~43.4)。A组达到计划的招募人数, 在最先达到随访超过18个月的前62例可评估患者中, 18个月生存率为66.1%(41/62), 超过无效假设的50%。因此认为A组的方案是有效的。A组患者的中位生存时间为29.8个月(95%CI: 21.1~36.6), Kaplan-Meier估计的18个月生存率为66.7%(95%CI: 56.1%~79.4%), EFS为15.0个月(95%CI: 11.2~21.9)。

由于B组在期中分析后关闭, 因此不满足得出疗效结论的统计学要求。B组患者的中位生存时间为17.1个月(95%CI: 12.8~24.4), Kaplan-Meier估计的18个月生存率为47.3%(95%CI: 35.8%~62.5%), EFS为10.2个月(95%CI: 6.7~17.3)。

A组和B组中接受胰腺切除术的患者18个月生存率分别为87.5%(95%CI: 70.0%~95.1%)和78.9%(95%CI: 53.2%~91.5%)。

4 讨论与思考

4.1 统计部分

4.1.1 为什么要设置期中分析?

期中分析(interim analysis)是监测临床试验的方法之一, 指的是在正式完成临床试验前, 按预定计划, 对各治疗组之间的疗效和安全性进行分析。该研究也设置了期中分析, 目的是在试验两个组的治疗方案疗效与历史对照进行对比, 如在期中分析时发现结果差于历史对照时可以及时终止该研究组, 以避免更多患者入组到疗效较差的研究组中。在2004—2015年期间既往接受新辅助治疗的15项研究中, 中位R0切除率为53.4%, IQR下限(即第25百分位数)为30%。因此, 该研究在两组各有30例患者的外科数据可获得后进行期中分析。如30例患者中 ≤ 11 例患者未能进行R0切除(包括所有手术和未手术的患者), 则提前终止该研究组的病例入组。A021501研究结果在前30例入组的患者中, 也确实显示了B组前30例患者中未能达到 > 11 例实现R0切除目标, 从而提前关闭了B组入组, 避免了更多的患者接受比标准治疗疗效更差的治疗。

4.1.2 什么情况下会使用 pick a winner 设计?

由于目前两组都并没有现成的数据支持A组和B组新辅助治疗患者的生存情况或是R0切除率, 在设计之初, 孰优孰劣的比较并无法直接地开展。因此该研究最初的设计与常用的随机对照研究有所不同, 并不是直接开展两组之间的优效性设计比较, 而是分别提出与历史数据进行比较, 在均显示出在历史数据的结果上有一个临床意义的提高之后再行“pick a winner”的比较。在pick a winner的过程中单纯从数值上去比较两组的差异, 将数值上更高的一组列为未来优先研究的方向。然而, 在pick a winner的过程中, 对于“更优”的判断也并不是只高一点就判断为“更优”, 而是有个界值, 通常为2.5%或者5%。如果在主要研究终点上未能选择出更优的“赢家”, 则需要对其他预设的指标, 如次要研究终点、毒副作用等进行逐一“角逐”, 直到可以选择出更优的一组。而作为一个小样本的Ⅱ期临床试验, 所得出的结果也仅仅是为下一步Ⅲ期临床试验提供进一步支持。

4.1.3 基线不平所带来的后果差异如何避免和补救?

该研究中B组的基线白蛋白水平和年龄与A组存在显著性差异,可能部分解释了B组生存率显著低于A组且低于历史基线的原因。在研究结束后,可以通过倾向性评分的方法(如倾向性评分匹配、加权等)对数据进行处理,除了现有分析集以外,另外开展敏感性分析,用以控制已知的混杂因素。而作为一项随机对照研究,理论上随机化已经可以控制所有已知和未知的混杂。该研究在研究方案中未提及具体的随机化方法。在Ⅱ期随机对照试验中,确实可能会因为样本量较小从而出现个别因素上基线不平的情况。此时,在研究设计时,对可能会对结果产生重大影响的因素进行分层随机,则可有效地平衡两组间重要混杂因素之间的均衡性。

4.2 临床部分

对于BRPC,目前尚无mFOLFIRINOX与mFOLFIRINOX-RT的头对头随机对照研究,A021501研究填补了这一区域的空白,其结果肯定了mFOLFIRINOX新辅助化疗在BRPC中的作用,而新辅助放疗对BRPC的治疗效果仍未明确。该研究为以mFOLFIRINOX为基础的新辅助治疗在BRPC中的应用及后续研究提供了参考依据。

4.2.1 研究不足

两组患者基线特征存在差异:B组患者中位年龄66岁,高出A组4岁;B组患者白蛋白低于正常低值的比例为20%,比A组高出11%;B组的CA199范围大大高于A组,且远高于PREOPANC-1等几项高质量临床研究中的BRPC患者基线水平^[3,9]。而关于转移性胰腺癌的PRODIGE 4/ACCORD 11研究结果表明,年龄>65岁及白蛋白<3.5 g/dL是独立的预后不良因素^[10],CA199水平与胰腺癌的可切除性、新辅助治疗疗效、预后以及肿瘤负担等密切相关^[11]。因此,基线差异对两组结果差异的影响应该纳入考虑。

此外,两组新辅助化疗实施情况不同:虽然两组患者前7个周期mFOLFIRINOX的完成率相近,但B组的方案推迟及剂量减少程度都明显高于A组,可能是两组患者基线差异导致对化疗耐受性不同,而化疗的实施差异可能进一步扩大基线对研究结果的影响。

值得注意的是,A021501研究没有提供患者的

血管受侵情况,一项包含231例BRPC患者的观察性研究发现,BRPC血管受侵情况影响BRPC患者的新辅助放化疗的获益,尤其是局部复发率^[12]。因此,由于基线信息未包含患者血管受侵的具体情况,B组较低的18个月生存率及R0切除率不能排除是主动脉受侵率更高所导致的可能。

4.2.2 BRPC新辅助治疗研究比较

A021101研究是第一个BRPC新辅助治疗的多中心的前瞻性研究,在新辅助治疗阶段,患者完成4个周期mFOLFIRINOX后,再接受卡培他滨为基础的化疗同步长程放疗,最终68%患者进行了手术,R0切除率达到98%^[3]。Murphy等^[13]开展的多中心Ⅱ期研究中,患者先接受8个周期mFOLFIRINOX后重新进行影像学评估,根据血管受侵情况行长程或SBRT放疗,研究结果显示,65.0%患者完成了手术,R0切除率为96.9%。A021501研究的手术率及R0切除率均低于上述研究,考虑到几项研究方案的差异,新辅助化疗后,同步放化疗效果或许优于单纯化疗;此外,BRPC患者的血管受侵情况可能对新辅助治疗的疗效有着不可忽视的作用。

另外,A021501研究中的患者在新辅助治疗期间,16.7%(21/126)出现了疾病进展,仅有23.8%(30/126)患者完成了全程治疗,治疗完成度远低于其他几项研究。结合患者的基线情况,该研究对象或许不具备很好的代表性。

总之,A021501研究结果进一步确认了mFOLFIRINOX作为BRPC新辅助化疗方案的地位,但mFOLFIRINOX联合新辅助放疗能否为BRPC患者带来更多获益?放疗模式如何选择?新辅助放疗是否需要同步化疗?都需要更多令人信服的临床数据,或许可以期待正在进行PRODIGE 44研究的结果。

参考文献:

- [1] Varadhachary GR,Tamm EP,Abbruzzese JL,et al. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions,management,and role of preoperative therapy[J]. Ann Surg Oncol,2006,13(8):1035-1046.
- [2] Khorana AA,Mangu PB,Berlin J,et al. Potentially curable pancreatic cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update[J]. J Clin Oncol,2017,35(20):2324-2328.

- [3] Katz MH, Shi Q, Ahmad SA, et al. Preoperative modified FOLFIRINOX treatment followed by capecitabine-based chemoradiation for borderline resectable pancreatic cancer: alliance for clinical trials in oncology trial A021101 [J]. JAMA Surg, 2016, 151(8): e161137.
- [4] Abrams RA, Lowy AM, O'reilly EM, et al. Combined modality treatment of resectable and borderline resectable pancreas cancer: expert consensus statement[J]. Ann Surg Oncol, 2009, 16(7): 1751-1756.
- [5] Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, et al. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement[J]. Ann Surg Oncol, 2009, 16(7): 1727-1733.
- [6] Koay EJ, Katz M, Wang H, et al. Computed tomography-based biomarker outcomes in a prospective trial of preoperative FOLFIRINOX and chemoradiation for borderline resectable pancreatic cancer[J]. JCO Precis Oncol, 2019, 3:P0.1900001.
- [7] Thanikachalam K, Damarla V, Seixas T, et al. Neoadjuvant phase II trial of chemoradiotherapy in patients with resectable and borderline resectable pancreatic cancer[J]. Am J Clin Oncol, 2020, 43(6): 435-441.
- [8] Katz MHG, Shi Q, Meyers J, et al. Efficacy of preoperative mFOLFIRINOX vs mFOLFIRINOX plus hypofractionated radiotherapy for borderline resectable adenocarcinoma of the pancreas: the A021501 phase 2 randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2022, 8(9): 1263-1270.
- [9] Versteijne E, Suker M, Groothuis K, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: results of the Dutch randomized phase III PREOPANC trial [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(16): 1763-1773.
- [10] 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.
- [11] Luo G, Jin K, Deng S, et al. Roles of CA199 in pancreatic cancer: biomarker, predictor and promoter[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2021, 1875(2): 188409.
- [12] Fujii T, Satoi S, Yamada S, et al. Clinical benefits of neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreatic head: an observational study using inverse probability of treatment weighting[J]. J Gastroenterol, 2017, 52(1): 81-93.
- [13] Murphy JE, Wo JY, Ryan DP, et al. Total neoadjuvant therapy with FOLFIRINOX followed by individualized chemoradiotherapy for borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: a phase 2 clinical trial [J]. JAMA Oncol, 2018, 4(7): 963-969.

简评专家韩宇教授简介



韩宇, 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 主任医师、教授、博士研究生导师。

学术兼职: 中国抗癌协会大肠癌专业委员会委员; CSCO 生物统计学专委会委员; CSCO 青年专家委员会委员; 中国老年学学会老年肿瘤专业委员会委员; 中国研究型医院学会精准医学与肿瘤 MDT 专业委员会常委; 中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会结直肠癌肝转移专委会委员; 黑龙江省医学会肝胆胰分会常委; 黑龙江省医学会肿瘤营养代谢与治疗专委会委员; 黑龙江省医学会肿瘤化疗分会肠癌学组组长, 青委会主委。

简 评

临界可切除胰腺癌(BRPC)约占初诊胰腺癌患者的 20%,介于可切除与不可切除之间,具有高度的解剖学、生物学、一般状况等方面的异质性。关于 BRPC 患者新辅助治疗的临床研究相继发表,均显示新辅助治疗可使 BRPC 患者受益。MD Anderson 的 Katz 等报道新辅助治疗 BRPC 的前瞻性、多中心、单臂临床研究结果中,22 例 BRPC 患者采用 mFOLFIRINOX 方案 4 个周期后再予以卡培他滨为基础的化放疗方案,最终 15 例患者行手术治疗,14 例为 R0 切除,22 例患者的中位生存时间为 21.7 个月。韩国的 Jang 等报道新辅助治疗 BRPC 的前瞻性、随机、开放、多中心的 II~III 期临床试验结果中,50 例患者中,27 例纳入新辅助治疗组予以吉西他滨为基础的化放疗方案,23 例纳入直接手术组,24 例在完成新辅助治疗后手术,R0 切除率为 51.8%,直接手术组中 R0 切除率为 26.1%;新辅助治疗组的 2 年总体生存率和中位生存时间高于直接手术组 (40.7% vs 26.1%,21 个月 vs 12 个月)。美国麻省总医院 Murphy 等报道新辅助治疗 BRPC 的 II 期临床研究,给予 FOLFIRINOX 方案为基础的化放疗,48 例患者入组,32 例患者在接受新辅助治疗后行手术切除,其中 R0 切除率为 97%;中位无进展生存时间为 48.6 个月,2 年无进展生存率为 55%,2 年总体生存率为 72%。目前学者对 BRPC 患者行新辅助治疗已达成了共识,自 2016 年至今,NCCN 指南对 BRPC 建议先行新辅助治疗。

由于缺乏高级别的循证医学证据,胰腺癌的新辅助治疗方案暂无明确共识,主要参照晚期胰腺癌的化疗方案。NCCN 指南指出,对于 BRPC 患者推荐的首选方案:FOLFIRINOX/mFOLFIRINOX 或联用序贯化放疗(仅用于 ECOG 0/1 患者),或者吉西他滨+白蛋白结合型紫杉醇或联用序贯化放疗;在存在 BRCA1/2 或 PALB2 突变的情况下使用 FOLFIRINOX/mFOLFIRINOX 或者联用序贯化放疗(仅用于 ECOG 0/1 患者),或者吉西他滨+顺铂(2~6 个周期)或联用序贯化放疗。

A021501 研究是一项在美国开展的前瞻性、多中心、随机的 II 期临床研究,旨在评估 mFOLFIRINOX 联合/不联合大分割放疗的新辅助治疗对 BRPC 患者的疗效。A021501 研究结果显示,单纯化疗组的 18 个月生存率为 66.1%,高于预先设定的历史对照数据(50%),中位生存时间为 29.8 个月,EFS 为 15.0 个月;而联合放疗组的 18 个月生存率为 47.3%,中位生存时间为 17.1 个月,EFS 为 10.2 个月。该研究存在如下问题,可能会影响研究结论的分析:①入组例数较少,对于 BRPC 这类异质性较为明显的人群,难免存在较大偏倚。②B 组由于切除率低于 50%,提前关闭。而之后 A 组继续入组了 16 例患者,会造成两组在基线特征上的差异,降低了两组的可比性。基线特征的差异对于化疗的耐受性、持续疗程、手术恢复、后续辅助化疗的实施有影响,势必会继续造成更大的差异。③B 组中放疗的方式包括 SBRT(治疗剂量 33~40 Gy/5 F)和 HIGRT(剂量 29 Gy/5 F),两种放疗方式的疗效也存在区别。因此,通过 A021501 研究得出 mFOLFIRINOX-RT 的新辅助治疗模式对于 BRPC 没有优势的结论,尚为时过早。

对于 BRPC,目前尚无 mFOLFIRINOX 与 mFOLFIRINOX-RT 头对头的随机对照研究,A021501 研究填补了这一领域的空白,其结果肯定了 mFOLFIRINOX 新辅助化疗在 BRPC 中的作用,但新辅助放疗的价值仍未明确。关于化放疗联合治疗中放疗的时机、方式、剂量、疗效评估方式、分子标记优势人群的筛选等问题的明确,仍需要进一步探讨。目前 MDT 对于这类人群治疗策略的多次讨论和制定,具有更加重要的临床意义。