

·临床研究·

改良 FOLFIRINOX 方案一线治疗晚期转移性胰腺癌

农天文, 覃涛, 李文竹, 任潇凡, 李志花
(中山大学孙逸仙纪念医院肿瘤科, 广东广州 510120)

摘要:【目的】探讨改良 FOLFIRINOX(mFOLFIRINOX)方案为一线治疗晚期转移性胰腺癌的疗效和毒副反应。【方法】回顾性收集 2012 年 12 月至 2016 年 12 月在中山大学孙逸仙纪念医院接受 mFOLFIRINOX 方案化疗的 20 例晚期转移性胰腺癌患者资料,每 3 个化疗周期后进行影像学检查评估疗效,并观察相关毒副反应。mFOLFIRINOX 方案为奥沙利铂 60 mg/m²,伊立替康 150 mg/m²,5-FU400 mg/m² 静脉推注、2 400 mg/m² 持续静脉输注。主要研究终点为中位生存时间,次要研究终点为客观缓解率以及不良反应发生率(中性粒细胞减少、恶心呕吐、腹泻、周围神经病)。【结果】20 例患者中,4 例患者因不符合入组标准被排除,共有 16 例患者可评价疗效。全组中位年龄为 55 岁(43~67 岁),男性 7 例,女性 9 例。中位化疗周期为 4.5 个(3~15 个)。5 例获得部分缓解,9 例稳定,2 例进展,客观反应率为 31.3%(5/16)。中位随访时间为 14.1(2.7~24.5)个月,中位生存时间为 16.6 个月(95%CI, 11.36~21.84),6 个月、12 个月的生存率分别为 80% 和 55.6%。3 例患者出现 3~4 级不良反应。【结论】mFOLFIRINOX 方案一线治疗晚期转移性胰腺癌效果好,不良反应发生率较低。

关键词:转移性胰腺癌;化疗;mFOLFIRINOX 方案

中图分类号:R735.9 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-3554(2018)02-0233-05

A New Modified FOLFIRINOX(mFOLFIRINOX) Regimen as First-Line Chemotherapy for Patient with Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma (MPC)

NONG Tian-wen, QIN Tao, LI Wen-zhu, REN Xiao-fan, LI Zhi-hua

(Department of Medical Oncology, Sun Yan-sen Memorial Hospital, Sun Yan-sen University, Guangzhou 510120, China)

Corresponding to: LI Zhi-hua, E-mail: lzhdact@163.com

Abstract: 【Objective】 To investigate efficacy and toxicity of a new modified FOLFIRINOX regimen (mFOLFIRINOX) as first-line chemotherapy for the patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPC). 【Methods】 20 patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPC) accepted mFOLFIRINOX arm (oxaliplatin 60 mg/m², irinotecan 150 mg/m², bolus of 5-FU 400 mg/m², continuous infusion of 5-FU 2 400 mg/m²) first-line treatment and evaluated the curative effect and side effect after 3 cycles by imaging and laboratory at Sun Yat-sen Memorial Hospital from December 2012 to December 2016. The primary endpoint was overall survival (OS). The second endpoint was response rate (ORR) and toxicity. 【Results】 Four patients were excluded according to exclusion criteria. A total of 16 patients were enrolled including 7 males and 9 females. The median age is 55 years (ranging from 43 to 67 years). The median cycle of chemotherapy was 4.5 (3-15). The ORR was 31.3% including 5 patients with partial response, 9 patients with stable disease and 2 patients with progression disease. The median follow-up duration was 14.1 (2.7-24.5) months. The median OS was 16.6 months (95%CI, 11.36-21.84). Overall survival rates at 6, 12 months were 80% and 55.6%, respectively. Three patients were presented grade 3-4 adverse events. 【Conclusion】 The new mFOLFIRINOX regimen improved survival of patients with MPC with tolerated toxicity as first line treatment.

Key words: metastatic pancreatic adenocarcinoma, chemotherapy, mFOLFIRINOX

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2018, 39(2): 233-237]

收稿日期: 2017-12-01

基金项目: 国家自然科学基金(81672395); 广东省自然科学基金(2016A030313296)

作者简介: 农天文, 硕士研究生, E-mail: pxuql7@163.com; 李志花, 通信作者, 主任医师, 硕士生导师, E-mail: lzhdact@163.com

胰腺癌发病率与死亡率逐年升高^[1],是肿瘤死亡原因的第4位。胰腺癌是一组异质性疾病,由于胰腺位置隐蔽,难以早期诊断,一旦确诊其分期较晚,恶性程度较高,手术切除率极低,分子分型复杂,预后差^[2]。研究报道,转移性胰腺癌5年生存率低于5%^[1],全身化疗是治疗晚期胰腺癌的主要方法。在过去,以吉西他滨为主的化疗方案成为治疗晚期胰腺癌的主要治疗方法。2011年,Conroy等^[3]发表的一项多中心随机Ⅲ期临床试验结果显示,FOLFIRINOX方案较吉西他滨单药能显著提高转移性胰腺癌患者生存率和反应率。2016年ASCO推荐^[4],对于晚期胰腺癌治疗,FOLFIRINOX方案成为PS<1分的转移性胰腺癌患者的一线化疗首选方案。然而,标准的FOLFIRINOX方案化疗所带来的相关不良反应如中性粒细胞减少性发热、腹泻、周围神经病变等发生率较高,使部分患者因毒性而降低化疗剂量,甚至中断化疗^[5]。近年来,国外研究者对FOLFIRINOX方案进行改良(mFOLFIRINOX),如减少伊立替康剂量和/或取消氟尿嘧啶静脉推注。结果显示,与标准FOLFIRINOX方案相比,改良(mFOLFIRINOX)方案与原方案客观缓解率疗效相当,且化疗相关不良反应下降^[6-7]。然而Mahaseth等^[6]研究表明,取消5-FU推注后,总生存时间为9个月,横向比较短于标准的FOLFIRINOX方案的总生存时间。既往研究结果显示,由于东西方人种DPD酶存在差异^[8-10]以及奥沙利铂限制性毒性反应(迟发型周围神经病变)发生率不同^[11],故改良FOLFIRINOX方案剂量差异较大。结合国人的体质情况,我们的研究所采用mFOLFIRINOX方案为奥沙利铂60 mg/m²(原方案剂量的70%),伊立替康150 mg/m²(原方案剂量的83%),亚叶酸钙及氟尿嘧啶维持标准方案剂量,一线治疗进展期胰腺癌,主要评估该治疗方案的疗效和毒性,现将疗效和不良反应报告如下。

1 材料与方法

1.1 患者一般特征

自2012年12月至2016年12月中山大学孙逸仙纪念医院肿瘤科收治转移性胰腺癌20例,患者一般特征见表1。

表1 患者一般特征
Table 1 Patients' characteristics at baseline

| Characteristics | Number or value (n=16) | % |
|---------------------------|---------------------------|------|
| Gender | | |
| Male | 7 | 43.8 |
| Female | 9 | 56.2 |
| Age/years | | |
| Median (Range) | 55(43-67) | |
| ≤60 | 10 | 37.5 |
| >60 | 6 | 62.5 |
| Performance Score | | |
| 0 | 11 | 68.8 |
| 1 | 5 | 31.2 |
| Pancreatic tumor location | | |
| Head of pancreas | 7 | 43.8 |
| Others | 9 | 56.2 |
| Metastatic sites | | |
| Liver | 14 | 87.5 |
| Lymph node | 6 | 37.5 |
| Bone | 1 | 6.2 |
| Adrenal gland | 1 | 6.2 |
| Presenting symptom | | |
| Jaundice | 1 | 6.2 |
| Pain | 4 | 25.0 |
| Weight loss | 4 | 25.0 |
| Lab tests-Mean (Range) | | |
| CA19-9/(U/mL) | 2 689.9(61.8-11 000) | |
| Albumin/(g/L) | 39.0(34.0-49.9) | |
| Total bilirubin/(μmol/L) | 12.9(9.0-24.0) | |

1.2 方法

1.2.1 研究设计 本研究为回顾性临床研究,旨在初步评价改良方案mFOLFIRINOX方案治疗晚期转移性胰腺癌患者的疗效和安全性。本研究通过中山大学孙逸仙纪念医院伦理委员会批准。

1.2.2 入组和排除标准 入组标准:①所有患者均由组织病理学检查确诊为胰腺癌且影像学检查确定为无法行手术治疗的转移性胰腺癌;②血常规、肝、肾、心、肺功能基本正常;③ ECOG评分为≤1分;④具有影像学可测量病灶。排除标准:①凡放弃治疗者;②化疗周期小于3个者。

1.2.3 化疗方案 mFOLFIRINOX方案(表2)化疗,每2周1次,具体为奥沙利铂60 mg/m²静脉滴

注 2 h d1, 伊立替康 150 mg/m² 静脉滴注 1.5 h d1, 亚叶酸钙 400 mg/m² 静脉滴注 2 h d1, 氟尿嘧啶

400 mg/m² d1 静脉推注, 氟尿嘧啶 2400 mg/m² 静脉持续输注 46 h。

表 2 本方案的 mFOLFIRINOX 化疗方案与原方案的比较

Table 2 Comparison of the mFOLFIRINOX chemotherapy regimen and the original regimen

| Medicine | The original regimen (Every 2 weeks) | The modified regimen (Every 2 weeks) |
|--------------|--|--|
| Oxaliplatin | 85 mg/m ² infused over 120 min | 60 mg/m ² infused over 120 min |
| Folinic acid | 400 mg/m ² infused over 120 min | 400 mg/m ² infused over 120 min |
| Irinotecan | 180 mg/m ² infused over 90 min | 150 mg/m ² infused over 90 min |
| Fluorouracil | 400 mg/m ² IV bolus, followed by 2 400 mg/m ² continuous infusion for 46 h | 400 mg/m ² IV bolus, followed by 2 400 mg/m ² continuous infusion for 46 h |

1.2.4 分期 按第七版 AJCC 癌症分期手册标准分期, 所有患者均为 IV 期。治疗前行体格检查, 血常规、生化指标检测, 胸、腹盆 CT 检查。

1.2.5 不良反应评价 根据美国国立癌症研究所常见毒性分级标准 4.0 版^[12] (CTCAE 4.0) 对治疗相关不良反应进行分级。每周期开始前、每周期结束后即刻及每周期完成后每隔 3 天进行血常规、肝肾功、生化检查。

1.2.6 疗效评价及随访 按照 RECIST1.1 疗效评价标准^[13], 分为完全缓解 (complete response, CR), 部分缓解 (partial response, PR), 稳定 (stable disease, SD) 及进展 (progression disease, PD), 以 CR+PR 为客观缓解率 (response rate, RR)。治疗中每 3 周期复查胸及腹盆 CT, 评价为 CR、PR 或 SD 者可继续化疗。通过电话随访、门诊随访等方法获取相关资料, 随访时间截至 2017 年 2 月 28 日。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析。总生存

期 (overall survival, OS) 自化疗首日开始计算, OS 截止至死亡或末次随访时间。生存分析采用 Kaplan-Meier 法, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗完成情况

全组 20 例患者, 其中 16 例患者可参与疗效评估, 中位化疗 4.5 (3~15) 个周期。

2.2 疗效评价

治疗反应为 PR 者 5 例 (31.3%), SD 为 9 例 (56.3%), 客观反应率 RR 为 31.3%。治疗反应为 PD 者 2 例 (肝转移) (12.5%), 均在化疗 3 个周期后肿瘤指标 (CA19-9) 升高, 影像学评估病灶 (肝转移灶) 增大, 患者放弃化疗, 改为对症支持治疗。图 1 展示的是 1 例患者经过 mFOLFIRINOX 方案治疗 12 周期后的疗效对比图。

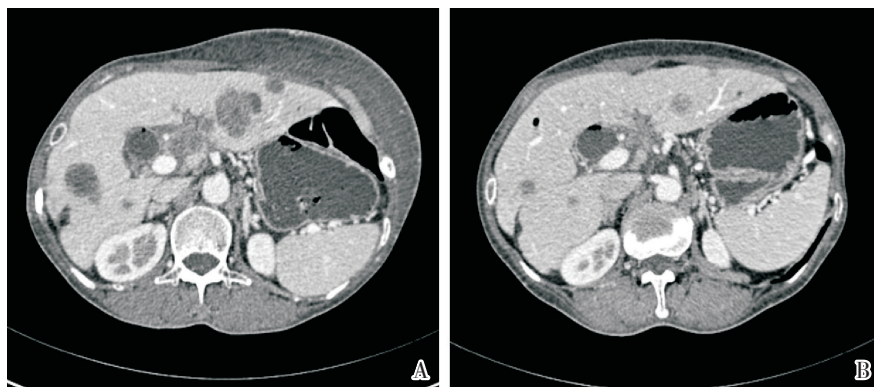


图 1 胰腺癌患者经过 12 周期 mFOLFIRINOX 方案化疗前 (A) 后 (B) 的 CT 图像

Fig.1 CT showing patient baseline (A) and after administration (B) with 12 cycles of mFOLFIRINOX regimen

2.3 生存分析

16例患者的中位随访时间为14.1(2.7~24.5)个月,中位生存时间为16.6个月(95%CI, 11.36~21.84),6个月及12个月生存率分别为80%、55.6%(图2)。

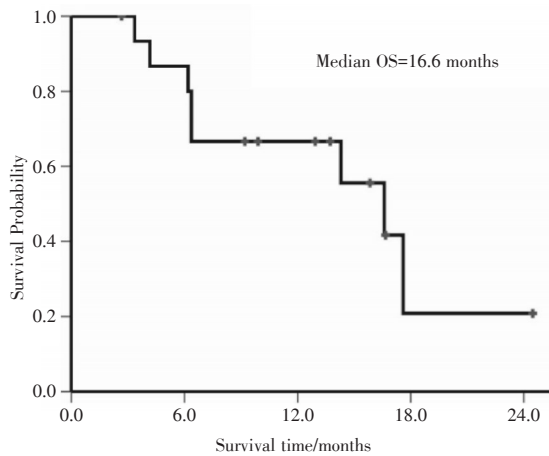


图2 用Kaplan-Meier方法绘制患者的生存曲线
Fig.2 The survival curve of patients by Kaplan-Meier method

2.4 不良反应

16例患者的化疗相关不良反应主要为血液学毒性(主要为中性粒细胞减少、血小板减少)、消化道反应(恶心、呕吐、腹泻)及周围神经病。其中,3-4级中性粒细胞减少3例(18.75%),1-2级中性粒细胞减少7例(43.75%);1-2级血小板减少4例(25%),1-2级恶心、呕吐9例(56.25%);1-2级腹泻2例(12.5%);1-2级周围神经病5例(31.25%);均无3-4级血小板减少、腹泻及周围神经病。

3 讨论

本研究的mFOLFIRINOX化疗方案治疗转移性胰腺癌的客观反应率为31.3%,中位生存时间为16.6个月,3-4级不良反应发生率18.75%。

全身化疗是转移性胰腺癌治疗的主要手段。既往转移性胰腺癌患者的中位生存时间仅为2~3个月^[14]。20世纪末,Burris等^[15]研究发现,吉西他滨单药较5-FU单药能提高临床获益率,此后吉西他滨单药成为晚期转移性胰腺癌的主要化疗方案。在2011年,Conroy等研究结果显

示,对比吉西他滨单药,三药联合的FOLFIRINOX方案将转移性胰腺癌患者的中位生存时间提高了4.7个月,然而3-4级中性粒细胞减少、腹泻、周围神经病的发生率高,分别为45.7%、12.7%、9.0%。

国内外学者尝试将FOLFIRINOX进行改良,希望相对于原FOLFIRINOX方案不仅提高生存期,而且可大大降低化疗相关不良反应。国内研究者白雪莉等将^[16]FOLFIRINOX方案进一步改良,取消5-FU静脉推注后且降低奥沙利铂和伊立替康剂量,分别降至标准方案剂量的80%、75%,其客观缓解率及中位生存时间分别为53.3%和12个月。Mahaseth等发现,取消5-FU静脉推注后,客观缓解率与原FOLFIRINOX相似,转移性胰腺癌患者的中位生存时间为9个月。

本研究结果显示,较标准FOLFIRINOX方案,毒性发生率无显著提升,但患者中位生存时间优于标准方案和既往研究结果报道。对胰腺癌而言,预后极差,联合方案化疗给患者的生存获益可能与入种有所差别。中国缺乏关于FOLFIRINOX方案治疗转移性胰腺癌的前瞻、随机、对照研究。PS状况是影响胰腺癌生存的重要因素,对于胰腺癌预后本身就是一个良性因子,ASCO指南推荐FOLFIRINOX方案用于一般状况好的患者。本研究中,所有病人都是ECOG PS评分0-1分,更好的耐受三药联合的方案化疗。此外,国内研究者白雪莉等报道MPC接受改良的FOLFIRINOX方案治疗后(去除5-FU),中位生存时间优于国际(12个月 vs. 11.1个月)。这是可能提示亚洲人与欧美人存在人种差异,体内代谢酶(DPD)的含量不同,使得对相同化疗药物的化疗反应也会有所不一样,可能国人更耐受,故疗效增加。此外,本研究保留了5-FU静脉推注,结果显示,1年生存率为55.6%,高于白雪莉报道43.3%(MPC)。这可能原因为化疗剂量调整后保留了5-FU原推注剂量;患者整体耐受性良好,在一线化疗出现进展后,可继续接受以吉西他滨为基础的二线化疗方案。

Blazer等^[17]将伊立替康降至165 mg/m²并去除5-FU静脉推注后,发现化疗相关中性粒细胞减少的发生率较标准方案明显下降,未出现3-4级骨髓抑制,3-4级腹泻的发生率降至14%。白雪莉等用的改良方案治疗进展期胰腺癌,3-4级中性粒细胞减少、3-4级血小板减少、3-4级腹泻各

1例;均未出现3-4级恶心、疲乏、周围神经病。本研究因保留了5-FU推注剂量,3-4级中性粒细胞减少较高(12.5%),但未见粒细胞缺少性发热发生。

综上所述,我们采用的mFOLFIRINOX化疗方

案一线治疗转移性胰腺癌有较好的疗效,不良反应轻,患者耐受性好。因本研究为小样本研究,应进行前瞻性随机对照临床试验进一步评价其治疗晚期转移性胰腺癌患者的疗效和安全性。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017 [J]. CA-Cancer J Clin 2017, 67(1): 7-30.
- [2] Moffitt RA, Marayati R, Flate EL, et al. Virtual microdissection identifies distinct tumor- and stroma-specific subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. Nat Genet, 2015, 47(10): 1168-1178.
- [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] Sohal DPS, Mangu PB, Khorana AA, et al. Metastatic pancreatic cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(23): 2784-2796.
- [5] Okusaka T, Ikeda M, Fukutomi A, et al. Phase II study of FOLFIRINOX for chemotherapy-naive Japanese patients with metastatic pancreatic cancer [J]. Cancer Sci, 2014, 105(10): 1321-1326.
- [6] Mahaseth H, Brucher E, Kauh J, et al. Modified FOLFIRINOX regimen with improved safety and maintained efficacy in pancreatic adenocarcinoma [J]. Pancreas, 2013, 42(8): 1311-1315.
- [7] Marks E, Saif MW, Jia Y. Updates on first-line therapy for metastatic pancreatic adenocarcinoma [J]. JOP, 2014, 15(2): 99-102.
- [8] Sohn DR, Cho MS, Chung PJ. Dihydropyrimidine dehydrogenase activity in a Korean population [J]. Ther Drug Monit, 1999, 21(2): 152-154.
- [9] Saif MW, Mattison L, Carollo T, et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency in an Indian population [J]. Cancer Chemoth Pharm, 2006, 58(3): 396-401.
- [10] Mattison LK, Fourie J, Desmond RA, et al. Increased prevalence of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency in African-Americans compared with Caucasians [J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(18): 5491-5495.
- [11] 祝敬燕,徐怀安,杜忠海,等.奥沙利铂神经毒性防治研究进展 [J]. 肿瘤基础与临床, 2008, 21(02): 177-179.
Zhu JY, Xu HA, Du ZH, et al. A review of prevention and treatment of oxaliplatin neurotoxicity [J]. J Basic Clin Oncol, 2008, 21(02): 177-179.
- [12] Dueck AC, Mendoza TR, Mitchell SA, et al. Validity and reliability of the US national cancer institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE) [J]. JAMA Oncol, 2015, 1(8): 1051-1059.
- [13] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.
- [14] Worni M, Guller U, White RR, et al. Modest improvement in overall survival for patients with metastatic pancreatic cancer [J]. Pancreas, 2013, 42(7): 1157-1163.
- [15] Burris RHA, Moore MJ, Andersen J, et al. 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): 2403-2411.
- [16] 白雪莉,苏日嘎,马涛,等.改良 FOLFIRINOX 方案治疗进展期胰腺癌单中心经验 [J]. 中华外科杂志, 2016, 54(4): 270-275.
Bai XL, Su RG, Ma T, et al. Modified FOLFIRINOX for advanced pancreatic cancer: A tertiary center experience from China [J]. Chin J Surg, 2016, 54(4): 270-275.
- [17] Blazer M, Wu C, Goldberg RM, et al. Neoadjuvant modified (m) FOLFIRINOX for locally advanced unresectable (LAPC) and borderline resectable (BRPC) adenocarcinoma of the pancreas [J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22(4): 1153-1159.

(编辑 孙慧兰)