

白蛋白结合型紫杉醇联合吉西他滨治疗晚期转移性胰腺癌的疗效和安全性

田悦, 肖辛瑶, 李玉峰, 赵新斐, 沈华

南京医科大学附属逸夫医院肿瘤内科, 江苏 南京 211112

摘要: **目的** 探讨传统 AG 方案[吉西他滨(1 000 mg/m², d1、d8)+白蛋白结合型紫杉醇(125 mg/m², d1、d8), 21 d为1个周期]与吉西他滨为主的其他方案(吉西他滨单药/联合替吉奥/联合奥沙利铂/联合安罗替尼)治疗晚期转移性胰腺癌的疗效及安全性。**方法** 回顾性收集2017年1月至2022年1月南京医科大学附属逸夫医院晚期转移性胰腺癌64例患者的临床资料,接受传统 AG 方案治疗的患者33例,接受以吉西他滨为主的化疗方案患者31例,根据随访数据进行生存分析,研究终点为总生存期(OS)和无进展生存期(PFS),次要研究终点为3/4级不良反应发生率。**结果** AG 方案组和吉西他滨组中位 OS 分别为12.2个月和7.9个月,差异无统计学意义($\chi^2=1.517, P=0.218$)。AG 方案组和吉西他滨组中位 PFS 分别为7.0个月和3.3个月($\chi^2=8.683, P=0.003$)。两组患者3/4级不良反应事件发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 晚期胰腺癌患者选择白蛋白结合型紫杉醇联合吉西他滨方案一线治疗具有显著的临床效果,明显控制了疾病进展,延长了患者的PFS。

关键词: 白蛋白结合型紫杉醇; 吉西他滨; 胰腺癌, 晚期; 替吉奥; 奥沙利铂; 安罗替尼

中图分类号: R735.9 R453 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2023)09-1291-06

Efficacy and safety of albumin-bound paclitaxel combined with gemcitabine in the treatment of advanced and metastatic pancreatic cancer

TIAN Yue, XIAO Xinyao, LI Yufeng, ZHAO Xinfei, SHEN Hua

Department of Oncology, Sir Run Run Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 211112, China

Corresponding author: SHEN Hua, E-mail: medshenhua@126.com

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of traditional AG regimen [gemcitabine (1 000 mg/m², d1, d8) + albumin-bound paclitaxel(125 mg/m², d1, d8), 21 days as a cycle] and other gemcitabine-based regimen [gemcitabine alone or combined with S-1 (tegafur, gimeracil and oteracil potassium)/oxaliplatin/arotinib] in the treatment of advanced and metastatic pancreatic cancer. **Methods** From January 2017 to January 2022, 64 patients with advanced and metastatic pancreatic cancer were retrospectively collected from Sir Run Run Hospital of Nanjing Medical University. There were 33 patients received traditional AG therapy and 31 patients received chemotherapy mainly with gemcitabine. Survival analysis was conducted based on follow-up data, with the study endpoints being overall survival (OS) and progression free survival (PFS), and the secondary study endpoint being the incidence of grade 3/4 adverse reactions. **Results** The median OS of the AG regimen group and the gemcitabine group were 12.2 months and 7.9 months, respectively, and there was no significant difference between two groups ($\chi^2=1.517, P=0.218$). The median PFS of the AG regimen group and the gemcitabine group was 7.0 months and 3.3 months, respectively ($\chi^2=8.683, P=0.003$). There was no significant difference in the incidence of grade 3/4 adverse events between the two groups of patients ($P>0.05$). **Conclusion** The first-line treatment of albumin-bound paclitaxel combined with gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer has significant clinical effects, which significantly controls the disease progress and extends the PFS of patients.

Keywords: Albumin-bound paclitaxel; Gemcitabine; Pancreatic cancer, advanced; Tegafur, gimeracil and oteracil potassium; Oxaliplatin; Anlotinib

胰腺癌作为临床常见的消化系统恶性肿瘤,是全球致命的恶性肿瘤之一^[1]。尽管胰腺癌的治疗水平有所提高,广泛应用手术切除、化疗和放疗,但患者的长期预后仍然很差,中位生存时间<6个月,5年生存率<5%^[2]。在对欧洲国家进行的一项流行病学研究中,预计到2025年胰腺癌将超过乳腺癌,成为癌症死亡的第三大原因^[3]。

80%的胰腺癌患者初诊即为晚期,晚期转移性胰腺癌的最佳管理仍然是一个悬而未决的问题,因为在这种情况下缺乏对最新多药化疗方案的前瞻性研究^[4]。对于晚期转移性胰腺癌患者,通常推荐前期全身化疗,以控制或延缓肿瘤进展症状,延长生存期,并保证生活质量^[5]。目前胰腺癌的化疗方案包括单药治疗或联合治疗。吉西他滨是临床上主要的治疗药物,并具有一定的治疗效果,但多数患者会出现耐药反应,导致了患者的预后较差,因此,寻求有效、确切的治疗方法是医学上迫切需要解决的难题^[6]。

最近,在关键的Ⅲ期临床试验中,FOLFIRINOX方案(亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶、奥沙利铂和伊立替康)和AG方案(吉西他滨+白蛋白结合型紫杉醇)作为一线治疗,与吉西他滨单药治疗相比,临床结果显著改善^[7-8]。但FOLFIRINOX方案的毒副反应及不良反应发生率较高,超过45%的患者出现≥3级的不良事件^[9],限制其临床的广泛使用。基于MPACT试验的结果,2013年AG方案被批准用于转移性胰腺癌患者的一线治疗。这种联合化疗被证明可以延长生存期[AG组中位总生存期(overall survival, OS)为8.5个月,而吉西他滨单独组中位OS为6.7个月]并延缓疾病传播^[10]。因此,本研究回顾性分析AG方案对比吉西他滨为主的其他方案在晚期转移性胰腺癌一线治疗中的安全性及有效性。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取2017年1月至2022年1月在南京医科大学附属逸夫医院64例接受一线治疗晚期不可切除进展期胰腺癌患者的资料。男性43例,女性21例,中位年龄62岁。其中AG方案33例(AG组),吉西他滨为主的其他化疗方案31例(吉西他滨组)。所有患者治疗前均已了解化

疗可能出现的不良反应,并签署治疗知情同意书。纳入标准:(1)均经病理组织学或细胞病理学确诊为胰腺癌;(2)临床分期为Ⅲ期或Ⅳ期;(3)化疗方案≥1个周期;(4)治疗前血常规、肝功能和心电图在正常范围;(5)年龄20~85岁;(6)美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分≤3分。本研究经南京医科大学附属逸夫医院伦理委员会审查通过。

1.2 治疗方法 吉西他滨组患者给予以吉西他滨为主的治疗,具体为:给予吉西他滨1000 mg/m²静脉滴注,d1、d8,辅助给予替吉奥、或奥沙利铂、或安罗替尼等药物,21 d为1个周期。AG组患者给予白蛋白结合型紫杉醇联合吉西他滨治疗,具体为:白蛋白结合型紫杉醇125 mg/m²静脉滴注,d1、d8,吉西他滨的用法用量同吉西他滨组。各药物用法、用量严格按照说明书进行,或遵医嘱。21 d为1个周期。

1.3 观察指标及判断标准 本研究主要终点为OS和无进展生存期(progression free survival, PFS),OS定义为一线化疗开始至患者死亡或未次随访时间,PFS定义为一线化疗开始至患者疾病进展、死亡或未次随访时间,以最先发生事件为准。采用电话和电子病历记录进行随访,随访截止时间为2022年7月31日。次要研究终点为3/4级不良反应发生率。通过血常规及肝肾功能等检查以及临床观察,参照美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准(NCI-CTCAE)5.0版标准^[11]评价联合治疗过程中的毒副反应,记录治疗过程中出现的3/4级不良反应事件次数。但该研究多数病例为回顾性观察性研究,可能存在复查时间点不统一、疗效评价方法不统一等情况,因此对其他观察指标未作硬性规定。

1.4 统计学方法 采用SPSS 26.0软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示并行成组 t 检验,计数资料采用例(%)表示并行 χ^2 检验及Fisher确切概率检验,生存分析采用Kaplan-Meier法并行Log-rank检验,用Cox回归分析预后相关的预测因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征 共纳入符合标准病例64例,AG方案组33例,吉西他滨组31例。两组患者转移部位比

较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 其余临床特征比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 有效性分析 AG 方案组和吉西他滨组中位 OS 分别为 12.2 个月 (95%CI: 7.4~17.0) 和 7.9 个月 (95%CI: 4.2~11.7), 两组比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.517, P =$

0.218) (图 1A)。AG 方案组和吉西他滨组中位 PFS 分别为 7.0 个月 (95%CI: 4.8~9.1) 和 3.3 个月 (95%CI: 2.5~4.0), 两组比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 8.683, P = 0.003$) (图 1B), 接受 AG 方案化疗的患者 PFS 显著优于吉西他滨组。

2.3 亚组分析 在根据基线临床和人口统计学特征定义的预先指定的患者亚组和预先指定的附加协变量对 HR 估计影响的敏感性分析, 采用 Cox 多变量分析模型对 64 例患者进行了所有因素的数据检测, 在大多数患者亚组中, 倾向于白蛋白结合型紫杉醇联合吉西他滨的治疗效果优于以吉西他滨为主的其他方案的治疗效果。一致观察到白蛋白结合型紫杉醇联合吉西他滨的 OS 及 PFS 获益。尽管 OS 差异无统计学意义, 但依然可见白蛋白结合型紫杉醇联合吉西他滨方案对不同亚组患者的 PFS 优于以吉西他滨为主的其他方案。见表 2。

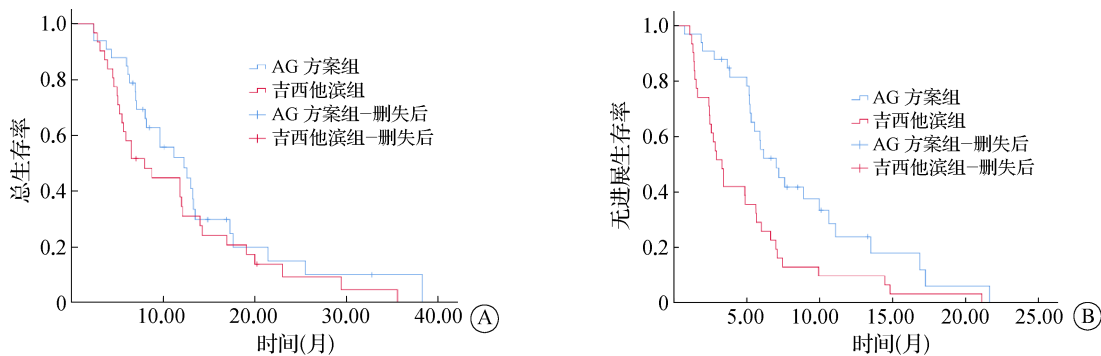
2.4 安全性分析 64 例患者均纳入不良反应的观察, 43 例出现 3/4 级不良反应, 常见的毒副反应为化疗引起的血液学毒性和消化道毒副反应。其中 AG 方案组 19 例 (60 次), 最常见的 3/4 级不良反应为白细胞减少 (24.2%)、胸腹腔积液 (24.2%)、血红蛋白减少 (21.2%)、血小板减少 (21.2%)、感染 (18.2%) 及低蛋白血症 (15.2%); 吉西他滨组有 24 例 (78 次) 出现 3/4 级不良反应, 最常见的 3/4 级不良反应为白细胞减少 (35.5%)、血小板减少 (32.2%)、血红蛋白减少 (29.0%)、感染 (25.8%)、低蛋白血症 (22.6%)、周围神经毒性 (22.6%)、胸腹腔积液 (16.1%) 及恶心呕吐 (16.1%)。两组上述各项的发生率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 1 两组临床特征比较 [例(%)]

Tab. 1 Comparison of clinical characteristics between two groups [case(%)]

临床特征	AG 方案组 (n=33)	吉西他滨组 (n=31)	χ^2 值	P 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	62.0 \pm 8.0	62.0 \pm 8.5	0.115	0.908
性别 (男性)	22 (66.7)	21 (67.7)	0.008	0.927
吸烟史	13 (39.4)	14 (45.2)	0.218	0.641
饮酒史	14 (42.4)	15 (48.4)	0.229	0.632
肿瘤部位				
胰头、颈	19 (57.6)	19 (61.3)	0.091	0.762
胰体、尾	14 (42.4)	12 (38.7)		
病理				
腺癌	27 (81.8)	21 (67.7)	1.689	0.194
其他	6 (18.2)	10 (32.3)		
ECOG 评分				
0~1	27 (81.8)	25 (80.6)	0.014	0.904
2~3	6 (18.2)	6 (19.4)		
临床分期				
III	4 (12.1)	4 (12.9)	1.000 ^a	
IV	29 (87.9)	27 (87.1)		
主要转移部位				
肝	16 (48.5)	19 (61.3)	8.676	0.034
肺	7 (21.2)	22 (6.4)		
腹膜	12 (36.4)	6 (19.4)		
淋巴结	8 (24.2)	8 (25.8)		
CA199				
≤ 30 u/mL	7 (21.2)	7 (22.5)	1.056	0.590
$> 30 \sim < 1\ 000$ u/mL	10 (30.3)	6 (19.4)		
$\geq 1\ 000$ u/mL	16 (48.5)	18 (58.1)		

注: ^a 为 Fisher 确切概率检验。



注: A 为两组 OS 比较; B 为两组 PFS 比较。

图 1 两组晚期转移性胰腺癌患者的 OS 及 PFS 生存曲线比较
Fig. 1 Comparison of OS and PFS survival curves between two groups

表2 两种治疗方案不同指标 OS 及 PFS 比较

Tab. 2 Comparison of two treatment regimens with different subgroups of OS and PFS

指标	OS				PFS			
	AG 方案组	吉西他滨组	HR(95%CI)	P 值	AG 方案组	吉西他滨组	HR(95%CI)	P 值
总体	26/33	29/31	0.71(0.42~1.22)	0.219	26/33	31/31	0.46(0.27~0.78)	0.004
性别								
男	9/11	8/9	0.66(0.24~1.83)	0.424	10/11	9/9	0.47(0.18~1.24)	0.126
女	17/22	21/22	0.81(0.42~1.58)	0.536	16/22	22/22	0.47(0.24~0.91)	0.026
年龄								
<65 岁	16/21	19/20	0.44(0.22~0.89)	0.022	15/21	20/20	0.32(0.16~0.65)	0.002
≥65 岁	10/12	10/11	1.28(0.51~3.22)	0.596	11/12	11/11	0.70(0.30~1.68)	0.429
吸烟史								
否	17/20	16/17	0.76(0.38~1.53)	0.443	16/20	17/17	0.40(0.19~0.84)	0.015
是	9/13	13/14	0.65(0.26~1.60)	0.349	10/13	14/14	0.46(0.20~1.07)	0.071
饮酒史								
否	15/19	14/16	0.65(0.30~1.41)	0.273	15/19	16/16	0.37(0.17~0.80)	0.011
是	11/14	15/15	0.85(0.36~1.99)	0.712	11/14	15/15	0.52(0.23~1.14)	0.103
ECOG 评分								
0~1	21/27	24/25	0.81(0.45~1.47)	0.490	20/27	25/25	0.51(0.28~0.93)	0.029
2~3	5/6	5/6	0.30(0.07~1.29)	0.106	6/6	6/6	0(0~Inf)	0.999
临床分期								
III	3/4	2/4	1.05(0.17~6.60)	0.959	4/4	4/4	0.18(0.02~1.72)	0.137
IV	23/29	27/27	0.71(0.40~1.25)	0.229	22/29	27/27	0.49(0.27~0.87)	0.014
肿瘤部位								
胰头、颈	14/19	18/19	0.52(0.25~1.07)	0.075	16/19	19/19	0.41(0.20~0.82)	0.012
胰体、尾	12/14	11/12	1.16(0.50~2.71)	0.735	10/14	12/12	0.55(0.23~1.33)	0.185
病理								
腺癌	20/27	19/21	0.52(0.28~0.99)	0.047	21/27	21/21	0.40(0.21~0.74)	0.004
其他	6/6	10/10	3.65(1.10~12.15)	0.035	5/6	10/10	0.96(0.31~2.96)	0.949
肝转移								
无	2/17	10/12	0.73(0.31~1.73)	0.473	13/17	12/12	0.42(0.19~0.96)	0.040
有	14/16	19/19	0.93(0.45~1.90)	0.838	13/16	19/19	0.52(0.25~1.09)	0.083
转移情况								
1 处	12/15	16/16	0.76(0.35~1.66)	0.493	11/15	16/16	0.48(0.22~1.05)	0.067
2 处	7/8	6/6	0.65(0.20~2.10)	0.471	5/8	6/6	0.41(0.12~1.43)	0.160
≥3 处	7/10	7/9	0.49(0.16~1.57)	0.231	10/10	9/9	0.39(0.14~1.04)	0.059
CA199								
≤30 u/mL	4/7	5/7	0.68(0.16~2.89)	0.599	5/7	7/7	0.15(0.03~0.76)	0.022
>30~<1 000 u/mL	8/10	6/6	0.68(0.22~2.08)	0.494	10/10	6/6	0.39(0.13~1.18)	0.095
≥1 000 u/mL	14/16	18/18	0.92(0.45~1.88)	0.812	11/16	18/18	0.53(0.25~1.14)	0.105

注:两组分子为死亡/有进展例数,分母为该组总例数。

表3 两组晚期胰腺癌患者的
3/4 级不良反应发生情况 [例(%)]

Tab. 3 Incidence of grade 3/4 adverse reactions in two groups
of patients with advanced pancreatic cancer [case(%)]

3/4 级不良反应	AG 方案组 (n=33)	吉西他滨组 (n=31)	χ ² 值	P 值
白细胞减少	8(24.2)	11(35.5)	0.968	0.325
血红蛋白减少	7(21.2)	9(29.0)	0.521	0.470
血小板减少	7(21.2)	10(32.2)	1.000	0.317
低蛋白血症	5(15.2)	7(22.6)	0.579	0.447
感染	6(18.2)	8(25.8)	0.544	0.461
周围神经毒性	4(12.1)	7(22.6)	1.229	0.268
腹泻	3(9.0)	2(6.5)	0.005	0.942
胸腹腔积液	8(24.2)	5(16.1)	0.650	0.420
肠梗阻	3(9.0)	2(6.5)	0.005	0.942
过敏反应	0	2(6.5)		0.231 ^a
恶心呕吐	4(12.1)	5(16.1)	0.010	0.919
乏力、纳差	2(6.1)	4(12.9)	0.260	0.610
肝功能损害	2(6.1)	3(9.0)	0.005	0.942
出血	1(3.0)	3(9.0)	0.338	0.561

注:^a 为 Fisher 确切概率检验。

3 讨论

胰腺癌是美国癌症死亡的第四大原因,全球每年约有 22.7 万人死于胰腺癌^[12-13]。早期胰腺癌在临床上通常不易发觉,只有在肿瘤侵入周围组织或转移到远处器官后,疾病才会变得明显^[14]。近年来,胰腺癌的发病率呈快速上升趋势。许多患者被诊断为局部进展或远端转移,不适合手术,导致 5 年生存率低于 9%^[15]。

化疗是不可切除的晚期胰腺癌首选治疗方法,但个体治疗效果差异很大^[16]。吉西他滨是一种二氟核苷类抗代谢的抗肿瘤药物,通过抑制脱氧核酸的合成,进而干扰细胞 DNA 复制和转录,从而抑制肿瘤细胞的增殖和转移,临床上吉西他滨已被广泛用作治疗多种疾病的抗癌药物,包括卵巢癌、膀胱癌、非小细胞

肺癌、胰腺癌和乳腺癌。然而,酶脱氨作用、全身清除快和化学耐药性的出现限制了其疗效^[17]。纳米颗粒白蛋白结合型(nab)-紫杉醇是一种130纳米白蛋白结合的紫杉醇颗粒配方,基于胰腺癌肿瘤样本的分子学分析,与标准吉西他滨相结合^[18],其中富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白(secreted protein and rich in cysteine, SPARC),即为一种白蛋白结合蛋白,在nab-紫杉醇中过表达。nab-紫杉醇已在SPARC过表达的各种晚期癌症中显示出抗肿瘤活性,包括乳腺癌、肺癌、黑色素瘤等^[19-21]。白蛋白结合型紫杉醇具有抗微管作用,它不仅可以对癌细胞进行阻滞,使其停留在放射性最敏感的G2期和M期,还能维持微管蛋白的稳定,抑制细胞的有丝分裂,从而使肿瘤细胞凋亡,但同时紫杉醇会给患者带来一定的毒副反应。美国的一项调查显示,从2005年到2009年,吉西他滨单药治疗是转移性胰腺癌一线治疗的主要方案,占同期所有一线治疗方案的67%~70%;2009年后,一线吉西他滨单药治疗的使用迅速下降,2015年只有16%接受吉西他滨单药治疗^[22]。一项国际多中心III期临床试验报告显示,与吉西他滨相比,吉西他滨和nab-紫杉醇一线组合的生存率有所提高,吉西他滨和nab-紫杉醇的使用从2012年的4%增加到2014年的40%^[23]。AG联合化疗被证明可以延长生存期(AG组mOS为8.5个月,而吉西他滨单独组mOS为6.7个月)并延缓疾病进展^[10]。多项研究结果显示,AG方案可有效延长不可切除进展期胰腺癌的OS并控制疾病进展^[24]。

本研究结果显示,AG方案组和吉西他滨组中位PFS分别为7.0个月(95%CI:4.8~9.1)和3.3个月(95%CI:2.5~4.0),表明吉西他滨联合白蛋白结合型紫杉醇可以有效控制疾病进展,提高患者生存时间。亚组分析显示,在大多数患者亚组中,倾向于白蛋白结合型紫杉醇联合吉西他滨的治疗效果优于以吉西他滨为主的其他方案的治疗效果。AG方案对不同亚组患者的PFS优于以吉西他滨为主的其他方案。另外本研究发现两组患者出现3/4级不良反应事件发生率差异无统计学意义。

本研究尚存在不足之处,如复查时间点不统一、疗效评价方法不统一,患者检查方法也不一致,有CT检查、MR检查、B超检查等,故未行客观缓解率、客观有效率分析。其次因为各种因素选择的试验对象数量较少,临床上对晚期胰腺癌的治疗还需要进一步进行研究和探讨。

综上所述,白蛋白结合型紫杉醇联合吉西他滨与

吉西他滨为主的其他化疗方案相比,具有显著的临床效果,明显控制了疾病进展,提高了患者的PFS,且未增加不良反应事件率,具有一定的安全性。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Binenbaum Y, Na'ara S, Gil Z. Gemcitabine resistance in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Drug Resist Updat, 2015, 23: 55-68.
- [2] Li S, Xu HX, Wu CT, et al. Angiogenesis in pancreatic cancer: current research status and clinical implications[J]. Angiogenesis, 2019, 22(1): 15-36.
- [3] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [4] Klein AP. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(7): 493-502.
- [5] Philip PA, Lacy J, Portales F, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine in patients with locally advanced pancreatic cancer (LAPACT): a multicentre, open-label phase 2 study[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(3): 285-294.
- [6] Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, et al. Pancreatic cancer[J]. Lancet, 2020, 395(10242): 2008-2020.
- [7] Pusceddu S, Ghidini M, Torchio M, et al. Comparative effectiveness of gemcitabine plus nab-paclitaxel and FOLFIRINOX in the first-line setting of metastatic pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Cancers, 2019, 11(4): 484.
- [8] Tempero MA. NCCN guidelines updates: pancreatic cancer[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(5.5): 603-605.
- [9] 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.
- [10] Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine[J]. N Engl J Med, 2013, 369(18): 1691-1703.
- [11] Freites-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, et al. Using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE-version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies[J]. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed), 2021, 112(1): 90-92.
- [12] Allen PJ, Kuk D, Castillo CFD, et al. Multi-institutional validation study of the American joint commission on cancer (8th edition) changes for T and N staging in patients with pancreatic adenocarcinoma[J]. Ann Surg, 2017, 265(1): 185-191.
- [13] Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2009, 6(12): 699-708.
- [14] Kelsen DP, Portenoy R, Thaler H, et al. Pain as a predictor of outcome in patients with operable pancreatic carcinoma[J]. Surgery, 1997, 122(1): 53-59.

- [15] Saluja A, Maitra A. Pancreatitis and pancreatic cancer[J]. Gastroenterology, 2019, 156(7): 1937-1940.
- [16] Geller LT, Barzily-Rokni M, Danino T, et al. Potential role of intra-tumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine[J]. Science, 2017, 357(6356): 1156-1160.
- [17] Pandit B, Royzen M. Recent development of prodrugs of gemcitabine [J]. Genes, 2022, 13(3): 466.
- [18] Von Hoff DD, Ramanathan RK, Borad MJ, et al. Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: a phase I/II trial[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(34): 4548-4554.
- [19] Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(31): 7794-7803.
- [20] Socinski MA, Manikhas GM, Stroyakovsky DL, et al. A dose finding study of weekly and every-3-week nab-paclitaxel followed by carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2010, 5(6): 852-861.
- [21] Hersh EM, O'Day SJ, Ribas A, et al. A phase 2 clinical trial of nab-paclitaxel in previously treated and chemotherapy-naive patients with metastatic melanoma[J]. Cancer, 2010, 116(1): 155-163.
- [22] Abrams TA, Meyer G, Meyerhardt JA, et al. Patterns of chemotherapy use in a U.S.-based cohort of patients with metastatic pancreatic cancer[J]. Oncologist, 2017, 22(8): 925-933.
- [23] Ramanathan RK, Goldstein D, Korn RL, et al. Positron emission tomography response evaluation from a randomized phase III trial of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone for patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas [J]. Ann Oncol, 2016, 27(4): 648-653.
- [24] Azmi AS, Khan HY, Muqbil I, et al. Preclinical assessment with clinical validation of selinexor with gemcitabine and nab-paclitaxel for the treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(6): 1338-1348.

收稿日期: 2023-01-12 修回日期: 2023-02-16 编辑: 王娜娜

· 读者 · 作者 · 编者 ·

对统计学方法的要求

1. 统计学符号:按 GB 3358—2009《统计学名词及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体。

2. 研究设计:应告知研究设计的名称和主要方法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性还是横断面调查研究),实验设计(应告知具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等),临床试验设计(应告知属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等);主要做法应围绕 4 个基本原则(重复、随机、对照、均衡)概要说明,尤其要告知具体如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

3. 资料的表达与描述:用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的资料,用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表达呈偏态分布的定量资料;用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据原含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;用相对数时,分母不宜小于 20,要注意区分百分率与百分比。

4. 统计学分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析。对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的,选用合适的统计学方法,不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单直线回归分析;对具有重复实验数据检验回归分析资料,不应简单处理。对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。

5. 统计结果的解释和表达:应写明所用统计学方法的具体名称(如:成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等),统计量的具体值(如: $t = 3.45, \chi^2 = 4.68, F = 6.79$ 等)。在用不等式表示的 P 值的情况下,一般选用 $P > 0.05$ 、 $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$ 三种表达方式,无需再细分为 $P < 0.001$ 或 $P < 0.0001$ 。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,应再给出 95% CI 。

《中国临床研究》编辑部