

基于Markov模型对我国晚期胰腺癌3种化疗方案的药物经济学研究[△]

汤少梁*,陈文静(南京中医药大学卫生经济管理学院,南京 210023)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)06-0784-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.06.15

摘要 目的:评价吉西他滨(G)、吉西他滨联合奥沙利铂(GM)、吉西他滨联合替吉奥(GS)3种方案治疗晚期胰腺癌的经济性。方法:本研究从患者角度出发,构建Markov模型,对我国18~75岁晚期胰腺癌患者接受3种化疗方案的长期成本和健康产出进行计算;采用成本-效果分析等方法,结合意愿支付水平(WTP)判断其经济性,并进行敏感性分析。结果:成本-效果分析结果显示,G方案治疗晚期胰腺癌患者成本-效果比(C/E)为145 228.52元/12.26质量调整生命月(QALMs),GM方案的C/E为154 783.88元/11.39 QALMs,GS方案的C/E为315 485.28元/23.26 QALMs,G方案为优选方案。增量成本-效果(ICER)分析结果显示,GS与G方案的ICER为15 479.64,超过本研究设定的WTP(12 563元);而GM与G方案的ICER为-10 999.89,GM属于绝对劣势的方案。敏感性分析结果表明,G方案vs.GM方案的ICER结果不稳定,受模型中的参数影响较大;而G方案vs.GS方案和GM方案vs.GS方案对比的ICER分析结果均较为稳定。G方案较GS方案更具成本-效果;GM方案虽然较GS方案更具经济性,但是优越性相对不明显。结论:在意愿支付水平内,成本-效果分析结果显示吉西他滨单药治疗为最优方案,但敏感性分析结果尚不能确定哪一种方案为最优方案。

关键词 晚期胰腺癌;Markov模型;成本-效果分析;敏感性分析

Pharmacoeconomic Study on 3 Chemotherapy Regimens for Advanced Pancreatic Cancer in China Based on Markov Model

TANG Shaoliang, CHEN Wenjing (School of Health and Economic Management, Nanjing University of TCM, Nanjing 210023, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the economical efficiency of gemcitabine (G), gemcitabine combined with oxaliplatin (GM), gemcitabine combined with S-1 (GS) in the treatment of advanced pancreatic cancer (APC). METHODS: From the perspective of patients, Markov model was constructed to calculate long-term cost and health outcomes of 3 chemotherapy regimens in Chinese APC patients aged 18-75 old. Cost-effectiveness analysis were used to determine the economic level according to willingness-to-pay (WTP). The sensitivity analysis was conducted for cost, effectiveness and other indexes. RESULTS: The results of cost-effectiveness analysis showed that the cost effectiveness ratio (C/E) of G regimen in the treatment of advanced pancreatic cancer was 145 228.52 yuan/12.26 QALMs; C/E of the GM regimen was 154 783.88 yuan/11.39 QALMs; C/E of GS regimen was 315 485.28 yuan/23.26 QALMs, and the G regimen was the best option. The incremental cost-effectiveness (ICER) of GS and G regimen was 15 479.64, exceeded the WTP (12 563 yuan) set in this study, while ICER of GM and G regimen was -10 999.89, and the GM regimen was absolutely inferior. Results of sensitivity analysis showed that ICER of G regimen vs. GM regimen was unstable and influenced greatly by the parameters of the model. Results of ICER analysis of G regimen vs. GS regimen and GM regimen vs. GS regimen kept stable. Compared to GS regimen, G regimen showed cost-effectiveness characteristics and GM regimen showed economic characteristics; the superiority was relatively less obvious. CONCLUSIONS: Within the level of WTP, cost-effectiveness analysis shows that gemcitabine is the optimal solution. However, sensitivity analysis result can not yet determine which scheme is the best one.

KEYWORDS Advanced pancreatic cancer; Markov model; Cost-effectiveness analysis; Sensitivity analysis

胰腺癌的发病率和病死率近年来在全球范围内呈逐年升高的趋势。在美国,胰腺癌位列胃肠道恶性肿瘤前3位,2015年有48 960例新病例被确诊^[1]。在欧盟国家,2014年死于胰腺癌的男性患者约41 300例,死亡率约

0.008%;女性患者约41 000例,死亡率约0.005 6%^[2]。2015年,胰腺癌的发病率在我国居第9位,但从病死率来看,胰腺癌的发病率仅次于肝癌,位居第2位,约50%的胰腺癌患者被查出患病时已经处于Ⅲ期或Ⅳ期^[3]。

一项基于全球疾病负担探讨胰腺癌指南与循证方法质量的权威研究纳入了14个相关指南(包括5个循证指南),涉及四大洲(亚洲、欧洲、北美洲和大洋洲)和4个国际组织。在这14个指南中,较理想的治疗类别主要是

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.71673148);教育部人文社会科学研究项目(No.15YJA630060);江苏省社会科学基金项目(No.15GLB014)

* 教授,博士。研究方向:卫生事业管理、卫生扶贫、药品福利。电话:025-85811761。E-mail:tangshaoliang@163.com

化疗、手术、放疗和支持治疗(生物治疗或中医治疗)^[4]。本研究基于上述指南,选取3种常见化疗方案(吉西他滨、吉西他滨联合奥沙利铂、吉西他滨联合替吉奥),对其治疗晚期胰腺癌(APC)的经济性进行评价,以期为临床筛选经济有效的治疗方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

药物经济学的研究设计类型一般可以分为基于患者个体水平的临床试验数据研究和基于相关资料整合的模型法研究。本研究根据在我国开展的临床试验研究和已发表的文献资料获取疗效与成本信息,采用Markov模型对3种治疗晚期胰腺癌的方案进行药物经济评价。本研究以陈菊香等^[5]的临床随机对照试验数据为主要参照。由于该临床研究仅比较了3种方案的临床效果,因此本研究中治疗成本、不良反应(包括白细胞降低、外周神经毒性、腹泻、皮疹、恶心呕吐等)治疗成本和健康效用值等数据参考国内外公开发表的相关文献确定^[6-23]。

1.2 患者一般资料

该研究共纳入87例患者,观察时间为2010年5月—2013年5月。患者被随机分为3组:吉西他滨单药组(G组,G方案)23例、吉西他滨联合奥沙利铂组(GM组,GM方案)33例、吉西他滨联合替吉奥组(GS组,GS方案)31例。3组患者性别、年龄、疾病初始状态等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.3 纳入与排除标准

纳入标准:(1)年龄18~75岁;(2)经病理组织学确诊或根据症状、体征、肿瘤标志物以及2项以上影像学方法确诊为胰腺癌,不能手术或已经转移;(3)既往未接受过放化疗,功能状态评分(KPS)为70分;(4)预测生存期 >3 个月,具有影像学检查显示的可测量病灶,化疗前查血常规、尿常规、肝肾功能及心电图等均正常,均无化疗禁忌。

排除标准:(1)伴有吞咽困难、完全或不完全消化道梗阻、消化道活动性出血或穿孔等导致口服药物有困难者;(2)妊娠期或哺乳期妇女;(3)合并有临床症状明显的心血管或呼吸系统疾病者。

1.4 治疗方法

根据陈菊香等^[5]的给药方案,G组患者给予吉西他滨1 000 mg/m²,静脉滴注30 min,d₁₋₈;GM组患者在此基础上联用奥沙利铂130 mg/m²,静脉滴注2 h,d₁₋₈;GS组患者在G组治疗基础上联用替吉奥:体表面积 <1.25 m²者给予40 mg/d,体表面积为1.25~1.5 m²者给予60 mg/d,体表面积 >1.5 m²者给予80 mg/d,口服,bid,d₁₋₁₄。3组患者均以21 d为1个周期。2个周期后复查计算机断层扫描(CT),评价疗效,并比较3组患者的生存期和不良反

应发生情况。

2 Markov模型的建立

应用Markov状态转移模型的原理和方法,对上述3种治疗晚期胰腺癌的化疗方案进行药物经济学评价。根据世界卫生组织(WHO)实体瘤效果评价标准^[24],本研究的Markov状态包括疾病缓解、稳定、进展和死亡4种,详见图1。本研究假定各个Markov状态之间的相互转移患者必须经过进展才可以到达“吸收态”,即死亡。

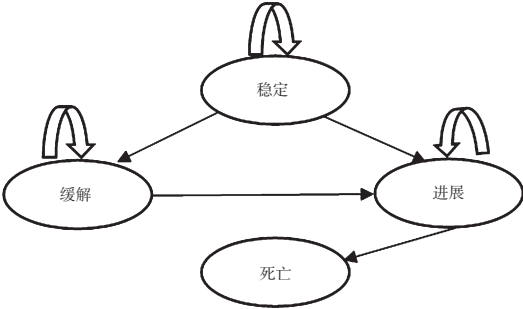


图1 晚期胰腺癌Markov状态模型

Fig 1 Markov model for APC

2.1 成本信息

本研究从患者角度出发,为了更具代表性,参考2017年江苏省人民医院相应治疗方案的用药种类与价格,结合陈菊香等^[5]研究中临床试验用药方案以及实际情况来确定每种治疗方案的成本。最终,吉西他滨选择山东罗欣药业股份有限公司的罗茜(商品名),规格为1 g瓶,单价为1 022元;奥沙利铂选择江苏恒瑞制药股份有限公司的艾恒(商品名),规格为100 mg/瓶,单价为579元;替吉奥胶囊选择山东齐鲁制药有限公司的苏立(商品名),规格为20 mg $\times$ 42片/盒,单价为2 049元。考虑到数据的可获得性,本研究中的不良反应成本参考文献^[5]。3种方案单周期治疗成本如表1所示。

表1 3种方案单周期治疗成本(元)

Tab 1 Treatment cost for single cycle of 3 regimen (yuan)

治疗方案	药品费用	不良反应治疗成本					合计
		神经损害	腹泻	中性粒细胞减少	血小板下降	皮疹	
G方案	4 394.6	469.8	39.3	727.8	3 559.8	9.45	9 200.75
GM方案	6 983.9	469.8	39.3	727.8	3 559.8	9.45	11 790.05
GS方案	8 492.6	469.8	39.3	727.8	3 559.8	9.45	13 298.75

2.2 不良反应发生率

3种方案下的不良反应主要发生在稳定状态或缓解状态。本研究不良反应按WHO抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准分为0级(无)、I级(轻度)、II级(中度)、III级(重度)和IV级(威胁患者生命)五级,本研究针对的是晚期胰腺癌药物经济学评价,并且临床上I、II级不良反应成本较小,可忽略不计,因此本研究中仅纳入了III~IV级不良反应,不良反应发生率均来自于文

献[5]。G方案不良反应主要以神经损害为主,发生率为15.0%;GM方案不良反应主要以中性粒细胞减少为主,发生率为18.0%;GS主案不良反应主要以中性粒细胞减少与皮疹为主,发生率均为13.0%,详见表2。

表2 3种治疗方案的Ⅲ~Ⅳ级不良反应发生率(%)
Tab 2 The incidence of Ⅲ - Ⅳ degree ADR of 3 regimens(%)

治疗方案	项目	神经损害	腹泻	中性粒细胞减少	血小板下降	皮疹
G方案	发生率	15.0	13.0	9.0	4.3	1.0
	下限	13.5	8.1	16.2	10.9	2.7
	上限	16.5	9.9	19.8	13.3	3.3
GM方案	发生率	15.0	9.0	18.0	12.1	3.0
	下限	13.5	8.1	16.2	10.9	2.7
	上限	16.5	9.9	19.8	13.3	3.3
GS方案	发生率	7.0	8.0	13.0	6.5	13.0
	下限	6.3	7.2	11.7	5.9	11.7
	上限	7.7	8.8	14.3	7.2	14.3

注:取不良反应发生率的90%作为敏感性分析的下限,取成本的110%作为敏感性分析的上限

Note: 90% of the incidence of ADR is used as the lower limit of sensitivity analysis, 110% of cost is used as upper limit of sensitivity analysis

2.3 效用信息

健康效用值是在所有健康状态中,不同的健康状态相对于完全健康的权重,是评价某种健康状况满意程度的指标,是反映个体健康状况的综合指数。每个健康状态效用值都处于0~1之间,0表示死亡,1表示完全健康。本研究的健康效用值来源于Romanus D等^[6]多中心双盲随机对照的研究成果,该研究用EQ-5D量表来评估晚期胰腺癌患者的健康相关生命质量(HRQOL),具体效用值见表3。本研究假设3种治疗方案下患者各健康状态的效用值一致。

表3 健康效用值
Tab 3 Health utility value

状态	效用值
缓解	0.81
稳定	0.81
进展	0.73
死亡	0

2.4 疗效指标

本研究计算转移概率所基于的临床效果指标主要为相对危险度(RR)、总生存期(OS)、无进展生存期(PFS)和缓解持续时间(DOR)。其中,RR=(OS-PFS)/OS;PFS是指受试者进入试验到肿瘤发生进展或死亡的时间;DOR是第1次被评为完全缓解(CR)或部分缓解(PR)进行开始到第1次评估为进展或死亡的时间。为了使疗效数据更具有普适性,通过筛选符合条件的国内外文献^[6-23],系统整理3种治疗方案的临床效果,采用Excel 2010版软件对纳入文献相关数据内容提取计算得到RR、OS、PFS、DOR的最终值,详见表4。

表4 3种治疗方案的治疗效果

Tab 4 Therapeutic efficacies of 3 regimens

治疗方案	RR, %	PFS, 月	OS, 月	DOR, 月
G方案	44.29	3.0 ^[5,7-12,14,16,18]	7.0 ^[5,7-14,16,18]	5.4 ^[19]
GM方案	36.05	5.5 ^[6-7,12,14]	8.6 ^[5,7,12-14,16]	5.0 ^[20-22]
GS方案	48.15	5.6 ^[8-12,16-18]	10.8 ^[8-12,16-18]	10.0 ^[19]

2.5 转移概率的计算

转移概率的确定是多状态Markov模型非常关键的一个环节。本研究转移概率的计算方法是基于DEALE原理,将时间长度转化为率指标,再将率指标转化为概率^[23]。

单位时间发生率 $\bar{\mu}$ 为:

$$\bar{\mu} = \frac{1}{t} \ln S \dots\dots\dots (1)$$

其中,t为时间,S为生存率,如已知中位生存时间为m(月),则月死亡率为:

$$\bar{\mu} = \frac{\ln 2}{m} \dots\dots\dots (2)$$

率转化为概率的公式为:

$$p = 1 - e^{-\bar{\mu}r} \dots\dots\dots (3)$$

其中,r为时间比值,则月死亡概率为:

$$p = 1 - e^{-\frac{\ln 2}{m}} \dots\dots\dots (4)$$

本研究模拟时间范围设定为5年,共60个治疗周期。根据DEALE原理将周期换算成月,因此最终效果指标为质量调整生命月(QALM)。通过对RR、OS、PFS、DOR的计算,得到患者的转移概率,详见表5。

表5 3种治疗方案的转移概率

Tab 5 Transfer probability of 3 regimens

状态	G方案		GM方案		GS方案	
	变量名	变量值	变量名	变量值	变量名	变量值
稳定						
	PGss	0.495 5	PGMss	0.491 6	PGSss	0.648 9
	PGsr	0.137 3	PGMsr	0.113 2	PGSsr	0.148 3
进展	PGsp	0.367 2	PGMsp	0.395 2	PGSsp	0.202 8
缓解						
	PGrr	0.908 2	PGMrr	0.901 2	PGSrr	0.949 3
	PGrp	0.091 8	PGMrp	0.098 8	PGSrp	0.050 7
进展						
	PGpp	0.845 6	PGMpp	0.845 6	PGSpp	0.904 9
死亡	PGpd	0.154 4	PGMpd	0.154 4	PGSpd	0.095 1

2.6 阈值标准

我国目前尚没有关于成本-效果分析的阈值标准。WHO利用人均国民生产总值(GDP)与增量成本效果比(ICER)的关系将成本-效果研究结果分为三类:(1)ICER<1倍人均GDP为极具成本-效果;(2)ICER在1~3倍人均GDP为具有成本-效果;(3)ICER>3倍人均GDP为不具成本-效果。本研究采用3倍人均GDP作为成本-效果的阈值(从国家统计局网站查得2015年我国人均GDP为50 251元),由此得到本研究年意愿支付标准(WTP)为150 753元,由于本研究Markov模型中以1个月为1个周期,因此得出月WTP为12 563元。

3 基于Markov模型的药物经济学评价结果

3.1 成本-效果分析

本研究的Markov模型中以1个月为1个周期,由于晚期胰腺癌生存率较低,因此共模拟60个周期,即5年时间,观察5年之后接受3种方案治疗晚期胰腺癌的最终成本-效果。本研究根据《中国药物经济学评价指南及导读(2015版)》中对贴现率的规定,拟采用5%作为本研究的贴现率。

通过Markov模型中的成本-效果分析,可以得到图2。图中GM为被成本-效果边界曲线直接淘汰的方案,因为相对于成本最低的G方案,其获得的效果也最小,GM方案对比G方案的ICER斜率为负值。因此,GM方案处于绝对劣势(Dominated)。通过Markov模型模拟的3种方案治疗晚期胰腺癌5年后的成本-效果详见表6。

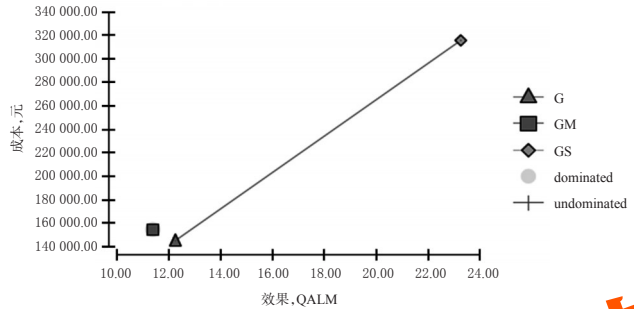


图2 3种治疗方案的成本-效果

Fig 2 Cost-effectiveness of 3 regimens

表6 3种方案治疗晚期胰腺癌的成本-效果分析

Tab 6 Cost-effectiveness analysis of 3 regimens for advanced pancreatic cancer

治疗方案	成本, 元	增量成本, 元	效果, QALM	增量效果, QALM	ICER, 元/QALM	评价结果
G方案	145 228.52	0	12.26	0	0	
GM方案	154 783.88	9 555.36	11.99	-0.87	-10 999.89	绝对劣势
GS方案	315 485.28	163 517.92	23.26	11.00	15 479.64	

由表6可见,相对于G方案而言,GM方案的成本比G方案高9 555.36元,但是增量效果比G方案小0.87 QALMs,因此GM与G方案的ICER为负值(-10 999.89),属于绝对劣势的方案;而GS方案中成本、效果均大于G方案,且ICER为正值(15 479.64),但是大于本研究设置的阈值(12 563元)。因此,在阈值范围内,3种方案中G方案为治疗晚期胰腺癌的最佳选择。

3.2 敏感性分析

3.2.1 单因素敏感性分析 由于本研究中的数据来源有限,因此对输入Markov模型的这些参数都进行单因素敏感性分析,以检验这些变量对成本-效果分析结果的影响。3种治疗方案两两比较绘制单因素敏感性分析旋风图(Tornado graph),结果见图3~图5(图中,C_Chem_G、C_Chem_GM、C_Chem_GS分别表示G、GM、GS方案的药物成本,C_ST表示二线治疗成本,

C_Dia表示治疗腹泻的成本,C_Rash表示治疗皮疹的成本,C_Neur表示治疗神经病变的成本,C_Neut表示治疗粒细胞减少的成本,C_Thr表示治疗血小板减少的成本,U_R、U_S、U_P、U_D分别表示缓解、稳定、进展、死亡的健康效用值)。

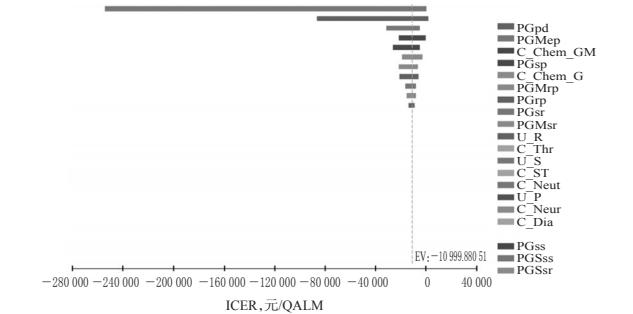


图3 G方案 vs. GM方案单因素敏感性分析旋风图

Fig 3 Tornado graph for single factor sensitivity analysis of G regimen vs. GM regimen

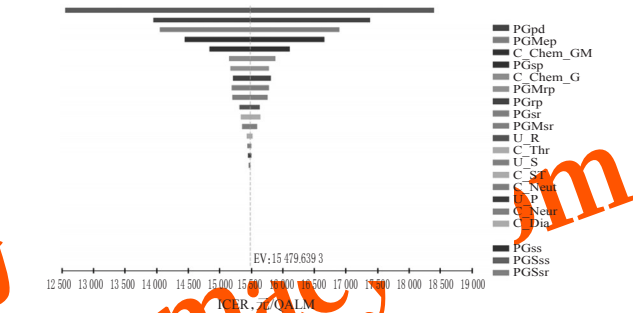


图4 G方案 vs. GS方案单因素敏感性分析旋风图

Fig 4 Tornado graph for single factor sensitivity analysis of G regimen vs. GS regimen

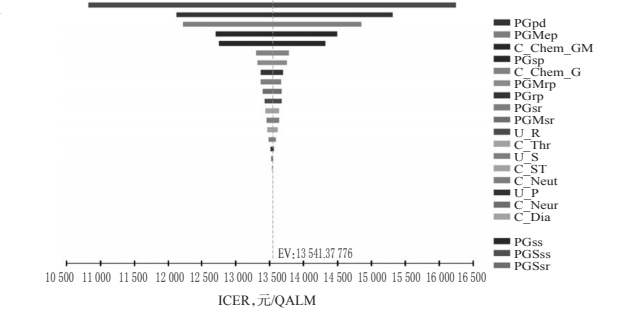


图5 GM方案 vs. GS方案单因素敏感性分析旋风图

Fig 5 Tornado graph for single factor sensitivity analysis of GM regimen vs. GS regimen

通过单因素敏感性分析可以看出,G方案与GM方案比较,由于敏感性分析ICER的下限(-10 999.88)小于WTP,因此上述参数在敏感性分析的范围内对ICER研究结果有一定影响(如图3所示);G方案与GS方案、GM与GS比较时,其敏感性分析ICER的下限(15 479.64、13 541.38)均大于WTP,表明各参数在其敏感性分析范围内变化对ICER结果影响不太大(如图4、图5所示)。

3.2.2 概率敏感性分析 概率敏感性分析采用Monte Carlo模拟的方法,每次模拟产生10 000人的Markov队

列,共模拟1 000次,可以得到1 000个Markov队列,经过计算可以得到治疗晚期胰腺癌的3种化疗方案相互比较的ICER,进而可以进行概率敏感性分析。根据Monte Carlo模拟结果,3种方案概率敏感性分析的成本-效果见图6。

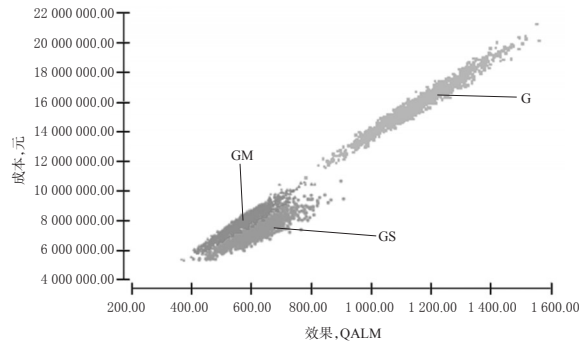


图6 3种方案成本-效果散点图

Fig 6 Cost-effectiveness scatter diagram of 3 regimens

图6中横坐标表示效果,纵坐标表示成本,在3种方案各自1 000个模拟结果中,反映了三者成本和效果的差别。图中可以看出,G方案和GM方案的成本-效果较接近,GS方案的成本-效果较其他两个方案差别较大。3种方案相互比较的ICER散点图见图7~图9。

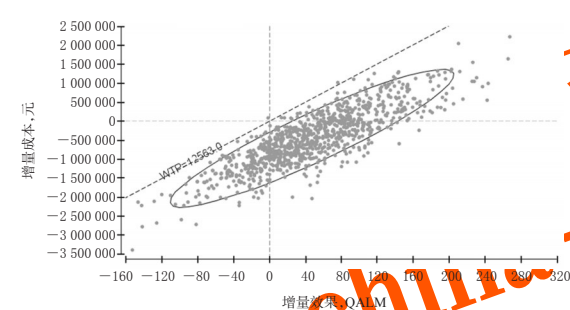


图7 G方案 vs. GM方案ICER散点图

Fig 7 ICER scatter diagram of G regimen vs. GM regimen

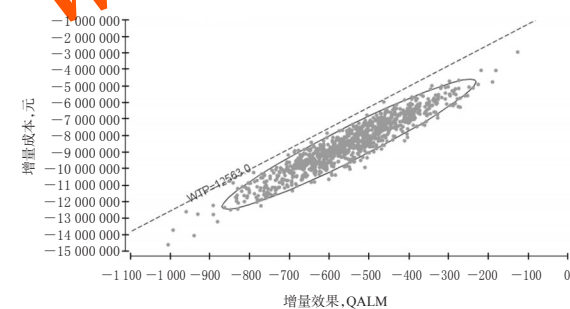


图8 G方案 vs. GS方案ICER散点图

Fig 8 ICER scatter diagram of G regimen vs. GS regimen

图7的横坐标和纵坐标分别表示G方案与GM方案比较的增量效果和增量成本,图中的每一个散点表示G方案与GM方案治疗晚期胰腺癌的ICER。图中散点大多分布在第一、第三和第四象限,因此两种方案ICER值

有正有负,难以确定优劣;同时,有的散点分布在ICER的范围(椭圆)之外,且比较松散,表示两种方案对比的ICER结果不稳定,受模型中的参数影响较大。

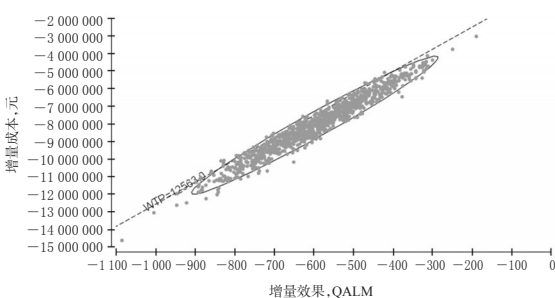


图9 GM方案 vs. GS方案ICER散点图

Fig 9 ICER scatter diagram of GM regimen vs. GS regimen

由图8可以看出,各散点都分布在第三象限内,且散点较为集中地分布在ICER范围内,表示该两种方案的ICER分析结果较为稳定;同时,各散点处于WTP以下,且增量成本与增量效果呈正相关,表示G方案较GS方案更具成本-效果。

由图9可以看出,各散点分布于第三象限内,且较集中地分布于ICER范围内,ICER结果较为稳定;与图8不同的是,GM方案与GS方案的ICER范围接近WTP,有少数在WTP线的左上方,表示GM方案虽然较GS方案更具经济性,但是优越性相对不明显。

4 结语

胰腺癌是一种恶性程度高、病程发展迅速、诊断和治疗相对困难的疾病,很多患者在发现时已是晚期。胰腺癌作为恶性肿瘤给患者带来了巨大的疾病负担与经济负担,因此有必要针对晚期胰腺癌进行药物经济学评价,为患者提供可参考的药物治疗方案。

本研究的成本-效果分析发现,G方案是优选方案;敏感性分析发现,不易确定G方案和GM方案的优劣;其他两种方案相互比较,结果显示G方案较GS方案更具有成本-效果优势,而GM虽然优于GS,但是优势并不明显。

由于国内目前尚缺乏针对晚期胰腺癌的药物经济学评价,因此本研究在建立适用于国内晚期胰腺癌的药物经济学模型设计方面可能不够成熟。本研究考虑了模型在国内的适用性,计算模型转移概率基线值不仅来源于国外大规模研究,而且结合了国内的相关临床研究,但是对于国内临床试验研究的质量还需进一步考量;其次对于化疗药物的选择也不够全面,这也是未来补充研究的方向。

参考文献

[1] AWALPREET SC, ALLISON K, MAUREEN LA, et al. Recent advances and prospects for multimodality therapy

- in pancreatic cancer[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2016, 26 (4):320-337.
- [2] MALVEZZI M, BERTUCCIO P, LEVI F, et al. European cancer mortality predictions for the year 2014[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(8):1650-1656.
- [3] CHEN WQ, ZHENG RS, PETER D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [4] LI CC, WANG YQ, LI YP, et al. Critical appraisal of clinical practice guidelines for treating pancreatic cancer based on the global disease burden[J]. *J Evid Based Med*, 2015, 8(1):11-21.
- [5] 陈菊香,周红轩,马兰,等.吉西他滨联合奥沙利铂或替吉奥对比吉西他滨单药治疗晚期胰腺癌临床观察[J].*安徽医药*, 2015, 19(2):359-362.
- [6] ROMANUS D, KINDLER HL, ARCHER L, et al. Does health-related quality of life improve for advanced pancreatic cancer patients who respond to gemcitabine? Analysis of a randomized phase III trial of the cancer and leukemia group B (CALGB 80303) [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2012, 43(2):205-217.
- [7] LOUVET C, LABIANCA R, HAMMEL P, et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2005. DOI: 10.1200/JCO.2005.06.023.
- [8] POPLIN E, FENG Y, BERLIN J, et al. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma 166201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(23):3778.
- [9] NAKAI Y, ISAYAMA H, SASAKI T, et al. A multicentre randomised phase II trial of gemcitabine alone vs gemcitabine and S-1 combination therapy in advanced pancreatic cancer: GEMSAP study[J]. *Br J Cancer*, 2012.DOI: 10.1038/bjc.2012.183.
- [10] MASATO O, YUJI M, HIROSHI I, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and S-1 combination versus gemcitabine alone in the treatment of unresectable advanced pancreatic cancer (Japan Clinical Cancer Research Organization PC-01 Study) [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012.DOI:10.1007/s00280-012-1822-1.
- [11] UENO H, IOKA T, IKEDA M, et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(12): 1640-1648.
- [12] KENTARO S, TAKESHI I, NOBUTO H, et al. Randomized controlled study of gemcitabine plus S-1 combination chemotherapy versus gemcitabine for unresectable pancreatic cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014. DOI: 10.1007/s00280-013-2368-6.
- [13] 柯丽红,罗会芹,胡小秀,等.吉西他滨联合替吉奥对比联合奥沙利铂一线治疗晚期胰腺癌的临床疗效分析[J].*肿瘤药学*, 2014, 4(6):441-445.
- [14] 孟冬.吉西他滨为基础的一线化疗对晚期胰腺癌患者疗效及安全性的临床回顾性分析[D].杭州:浙江大学, 2012.
- [15] 陈剑波,朱海生,董卫华,等.吉西他滨单药及联合奥沙利铂治疗晚期胰腺癌的临床疗效[J].*广西医科大学学报*, 2015, 32(3):497-499.
- [16] 舒阳春,李玉齐,张琼霞.吉西他滨联合替吉奥与吉西他滨单药治疗晚期胰腺癌的比较[J].*临床医学工程*, 2015, 22(11):1471-1472.
- [17] 王付湘.吉西他滨单药与吉西他滨联合化疗治疗晚期胰腺癌疗效及安全性评价[J].*中外医学研究*, 2015, 13(14):145-147.
- [18] 马长武,尹胜杰,项庆增,等.吉西他滨联合替吉奥胶囊治疗晚期胰腺癌的疗效观察[J].*中国肿瘤临床与康复*, 2012, 19(3):264-267.
- [19] 伍红艳,田彩林.基于文献计量分析看国内药物经济学评价研究的现状及发展[J].*中国药房*, 2015, 26(17): 2305-2307.
- [20] MALCOLM JM, DAVID G, JAHW H, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(15):1960-1966.
- [21] VAN LAETHEM JL, POLUS M, MARECHAL R, et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer: a phase II study [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(14):4119.
- [22] DEMOLS A, PEETERS M, POLUS M, et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in gemcitabine refractory advanced pancreatic adenocarcinoma: a phase II study[J]. *Brit J Cancer*, 2006, 94(4):481-485.
- [23] MILANDRI C, POLICO R, GARDINI A, et al. Chemoradiotherapy for unresectable locally advanced pancreatic cancer: a pilot study[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26 (15): 431-436.
- [24] 张萍,艾斌.实体瘤免疫治疗疗效评价标准[J].*国际肿瘤学杂志*, 2016, 43(11):848-851.

(收稿日期:2017-07-26 修回日期:2018-02-07)

(编辑:孙 冰)