

易瑞沙与二线化疗治疗一线化疗失败的晚期非小细胞肺癌疗效 meta 分析

杨 波¹, 高建飞¹, 饶智国¹, 谢丛华²

A Meta – analysis of Iressa compared with second – line chemotherapy in the treatment for Chinese patients with non – small cell lung cancer who have failed previous chemotherapy

YANG Bo¹, GAO Jianfei¹, RAO Zhiguo¹, XIE Conghua²

¹Department of Oncology, Wuhan General Hospital of Guangzhou Command PLA, Hubei Wuhan 430070, China; ²Department of Radiation and Medical Oncology, Zhongnan Hospital, Wuhan University, Hubei Wuhan 430071, China.

【Abstract】 Objective:To evaluate the efficacy and toxicity of Iressa compared with second – line chemotherapy in the treatment for chinese patients with non – small cell lung cancer(NSCLC)who have failed previous chemotherapy. **Methods:** Relevant randomized controlled trials (RCTs)from Pubmed, EMBASE, VIP, CBM and CNKI were searched until December 30, 2010. RCTs of Iressa compared with second – line chemotherapy in the treatment for Chinese patients with NSCLC who have failed previous chemotherapy were included. The quality of these included studies and analyzed data were evaluated by Cochrane Collaboration’s RevMan 5.0 software. **Results:** Four RCTs involving 217 patients were included. The Meta – analysis results suggested that compared with second – line chemotherapy group, the Iressa group had no significant difference in healing efficacy (OR = 0.99, 95% CI: 0.51 – 1.92, P = 0.98) and 1 year survival rate(OR = 1.06, 95% CI: 0.53 – 2.09, P = 0.87). Besides, the Iressa group had a statistically significant benefit in myelosuppression(OR = 0.07, 95% CI: 0.03 – 0.77, P < 0.00001). **Conclusion:** Iressa and second – line chemotherapy all can be used in the treatment for Chinese patients with NSCLC who have failed previous chemotherapy. Especially, Iressa should be used in patients with poor body constitution.

【Key words】Iressa; second – line chemotherapy; non – small cell lung cancer; Meta – analysis

Modern Oncology 2011, 19(11) :2251 – 2254

【摘要】 目的:比较易瑞沙和二线化疗治疗一线化疗失败的晚期非小细胞肺癌(non – small cell lung cancer, NSCLC)的疗效和毒性反应。**方法:**计算机检索 pubmed、EMBASE、维普数据库、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、万方数据库等中外文数据库,检索时间至 2010 年 12 月 30 日;同时辅助其它检索,纳入易瑞沙和二线化疗治疗一线化疗失败的晚期 NSCLC 的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs),两名评价者独立评价纳入研究的质量并提取资料,用 RevMan 5.0 软件进行统计分析。**结果:**共纳入 4 篇 RCTs, meta 分析结果显示:与二线化疗组相比,易瑞沙组治疗有效率(OR = 0.99, 95% CI: 0.51 – 1.92, P = 0.98)和 1 年生存率(OR = 1.06, 95% CI: 0.53 – 2.09, P = 0.87)无明显差别,但化疗后骨髓抑制率(OR = 0.07, 95% CI: 0.03 – 0.77, P < 0.00001)明显低于二线化疗组。**结论:**对于一线化疗失败的晚期 NSCLC 患者,可以根据患者治疗意愿和经济能力选取易瑞沙治疗或者二线化疗,但对于体质较差或化疗药物耐受性较差的患者,选用易瑞沙治疗不良反应较小。

【关键词】易瑞沙;二线化疗;非小细胞肺癌;meta 分析

【中图分类号】R734.2

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1672-4992.2011.11.38

【文章编号】1672-4992-(2011)11-2251-04

【收稿日期】 2011-03-23

【修回日期】 2011-05-30

【作者单位】 ¹广州军区武汉总医院肿瘤科,湖北 武汉 430070

²武汉大学中南医院放疗化疗科,湖北 武汉 430071

【作者简介】 杨波(1978-),男,湖北襄阳人,主治医师,主要从事肿瘤放疗和生物靶向治疗研究。E-mail:lionorseyb@163.com

【通讯作者】 高建飞(1957-),男,河南方城人,主任医师,主要从事恶性肿瘤的综合治疗研究。

肺癌目前是世界癌症死因的第一位,2002 年世界卫生组织(WHO)公布的死亡率是 110 万/年,发病率是 120 万/年^[1]。2005 年中国肺癌发病率比 90 年代初增加了 1 倍以上^[2]。肺癌可分为小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)和 NSCLC,其中 NSCLC 约占肺癌的 80% – 85%,1/3 患者初次确诊即为晚期。NSCLC 治疗的有效率不高,一线的化疗方案有效率一般在 30% – 40% 左右,很少超过 50%。一线治疗失败后,通常有两种方法可供选择,一种是换用多西紫杉醇、伊立替康等二线药物化疗,另外一种是使用易瑞沙等分子靶向药物治疗。为了比较易瑞沙与二线化疗治疗一线化

疗失败的 NSCLC 的疗效,本研究采用 Cochrane 系统评价方法对相关随机对照试验进行评价,以期为临床决策提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

研究设计:随机对照研究,无论是否采用盲法;研究对象:年龄 38 岁 - 75 岁,经病理/细胞学检查证实的晚期 NSCLC 患者,既往曾接受过一线方案化疗,但出现病情进展;PS 评分≤2;治疗前 4 周内未接受过其他抗肿瘤治疗,无化疗禁忌证,排除伴有严重内科疾患及感染。

1.2 干预措施

易瑞沙 vs 二线化疗(方案为 TXT + DDP、TXT、CPT - 11 + DDP)。

1.3 结果测量指标

有效率(完全缓解率 + 部分缓解率)、1 年生存率、骨髓抑制率等。

1.4 检索策略

计算机检索 pubmed(1994 年 - 2010 年 12 月)、EMBASE(1994 年 - 2010 年 12 月)维普数据库(1989 年 - 2010 年 12 月)、中国期刊全文数据库(1994 年 - 2010 年 12 月)、中国生物医学文献数据库(1978 年 - 2010 年 12 月)、万方数据库(1978 年 - 2010 年 12 月)等中外文数据库。检索词包括:“Iressa、non - small cell lung cancer、chemotherapy、易瑞沙、非小细胞肺癌、化疗”等。RCT 检索策略遵循 Cochrane 系统评价手册 5.0,其它检索采用主题词与自由词相结合的方式,并根据具体数据库调整,所有检索策略通过多次预检索后确定。另外,用 Google 等搜索引擎在互联网上查找相关的文献,追查已纳入文献的参考文献,与本领域的专家、通讯作者等联系,以获取以上检索未发现的相关信息。

1.5 文献筛选和资料提取

两位研究者交叉核对纳入研究的结果,对有分歧的意见通过讨论或由第 3 位研究者决定是否纳入。缺乏的资料通过电话或信件与作者联系予以补充。提取的信息资料主要包括:①一般资料:题目、作者姓名、发表日期、文献来源;②研究特征:研究对象的一般情况、各组病人的基线可比性及干预措施;③结局指标。

1.6 质量评价

对纳入系统评价的每项研究进行质量评估,以减少偏倚、深化组间比较的认识、指导结果的解释。评估的因素包括:有关结果的适用性、每项研究的真实性和已确定会影响结果解释的设计特征。

1.7 统计学处理

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.0 统计软件进行 meta 分析。计数资料采用相对危险度(relative risk,RR)或比值比(OR)为疗效分析统计量,计量资料采用均数差(mean difference,MD),各效应量均以 95% CI 表示。各纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验,若 $P > 0.1$ 和 $I^2 < 50\%$,采用固定效应模型进行分析。若存在统计学异质性($P < 0.1$, $I^2 > 50\%$)时,分析异质性来源,确定是否能采用随机效应模型。如果研究间存在明显的临床异质性,只对其进行描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

按照检索策略和资料收集方法,共查到相关文献 138 篇,通过排除重复或不符合纳入标准的文献,可能符合标准的文献有 95 篇,再经过阅读全文筛选出 4 项合格的随机对照试验,共 217 例患者^[3-5]。

2.2 纳入研究基本特征

纳入的 4 项研究,为我国国内不同省区的随机对照研究,易瑞沙与二线化疗治疗一线化疗失败的晚期 NSCLC 疗效分析。均未采用双盲。所有研究都采用了 WHO 实体肿瘤反应评价标准(response evaluation criteria in solid tumors,RECIST),并报道了有效率。3 项研究报道了 1 年生存率^[4-6]。3 项研究报道了骨髓抑制发生率^[3-5]。

2.3 易瑞沙 vs 二线化疗 meta 分析结果

2.3.1 有效率 4 项研究均报告了有效率,共有 217 例患者,其中易瑞沙组 92 例,二线化疗组 125 例^[4-7],各研究间无异质性($P = 0.81$, $I^2 = 0\%$),采用固定效应模型计算合并后的综合效应。图 1 结果显示:易瑞沙 vs 二线化疗的有效率无明显差异。(OR = 0.99, 95% CI: 0.51 - 1.92, $P = 0.98$)。图 2 漏斗图基本对称,大部分资料对应的点位于 95% 的可信区间内,线性回归法表明,漏斗图对称具有统计学意义,说明发表偏倚得到了有效的控制。

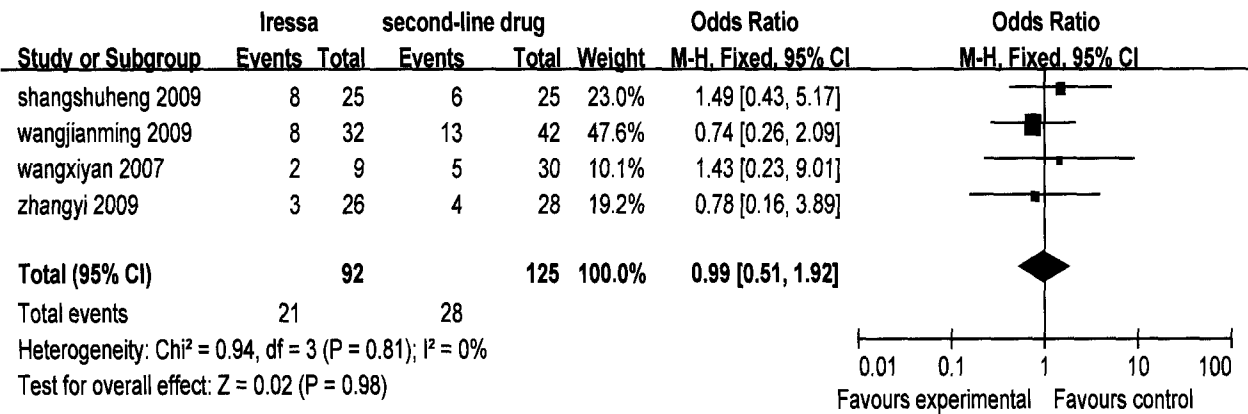


图1 易瑞沙 vs 二线化疗治疗 NSCLC 的有效率森林图
Fig. 1 Forest plot of the included trials on effective rate

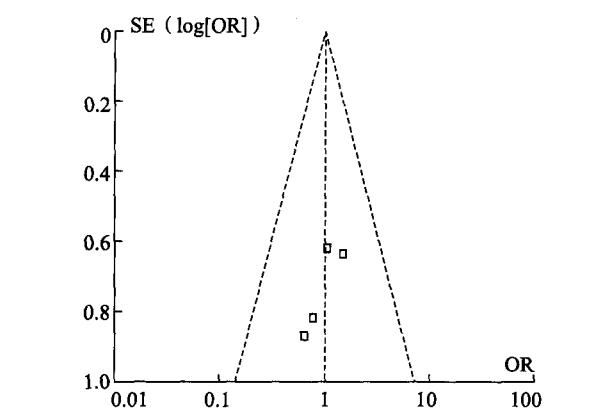


图2 易瑞沙 vs 二线化疗治疗 NSCLC 纳入文献的漏斗图分析
Fig.2 Funnel plot of the included trials

2.3.2 1 年生存率 3 项研究报告了 1 年生存率^[4-6], 各研究间无异质性 ($P=0.67, I^2=0\%$), 采用固定效应模型计算合并后的综合效应。图 3 结果显示: 易瑞沙 vs 二线化疗的 1 年生存率无明显差异。 ($OR=1.06, 95\% CI: 0.53-2.09, P=0.87$)。

2.3.3 骨髓抑制率 3 项研究报告了骨髓抑制率^[3-5], 各研究间无异质性 ($P=0.34, I^2=8\%$), 采用固定效应模型计算合并后的综合效应。图 4 结果显示: 易瑞沙 vs 二线化疗的骨髓抑制率有明显差异 ($OR=0.07, 95\% CI: 0.03-0.77, P<0.00001$)。易瑞沙组骨髓抑制发生率明显低于二线化疗

组。

3 讨论

表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 是一种小分子肽, 由 53 个氨基酸残基组成, 是一种多功能的生长因子, 在体内外都对多种组织细胞有强烈的促分裂作用, 在促进和维持细胞肿瘤性转化方面起着重要的作用。已经证明 EGF 和其受体 - EGFR 与大部分上皮性肿瘤的发生、发展有关。EGFR 激活不仅在细胞的增殖、分化方面起着重要的作用, 而且 EGFR 介导的信号传导通路在癌症进展方面也起着重要的作用, 包括促进肿瘤血管形成、肿瘤转移和抑制肿瘤细胞凋亡等^[6]。单克隆抗体以及与酪氨酸激酶相关的小分子抑制剂, 有阻断表皮生长因子受体的功能, 不管是体内还是体外试验都对人类肿瘤有显著的抗肿瘤作用。Iressa 是一种口服起效的小分子表皮生长因子受体 - 酪氨酸酶抑制剂, 已在多个国家获准上市。由于 III 期临床研究^[7] 显示易瑞沙与化疗药物同时应用不能增加疗效和生存益处, 目前易瑞沙多用于治疗化疗失败的晚期 NSCLC^[8-9]。Cufer 等^[10] 对 134 例一线化疗失败的晚期 NSCLC 患者, 进行了易瑞沙或泰素蒂治疗的 II 期随机临床试验, 初步结果显示两者疗效相当, 但易瑞沙耐受性更好。由于易瑞沙对 NSCLC 的疗效可能存在种族差异, 研究易瑞沙与化疗在二线治疗国人晚期 NSCLC 的疗效是否与既往结论一致, 仍具有积极意义和临床应用价值。

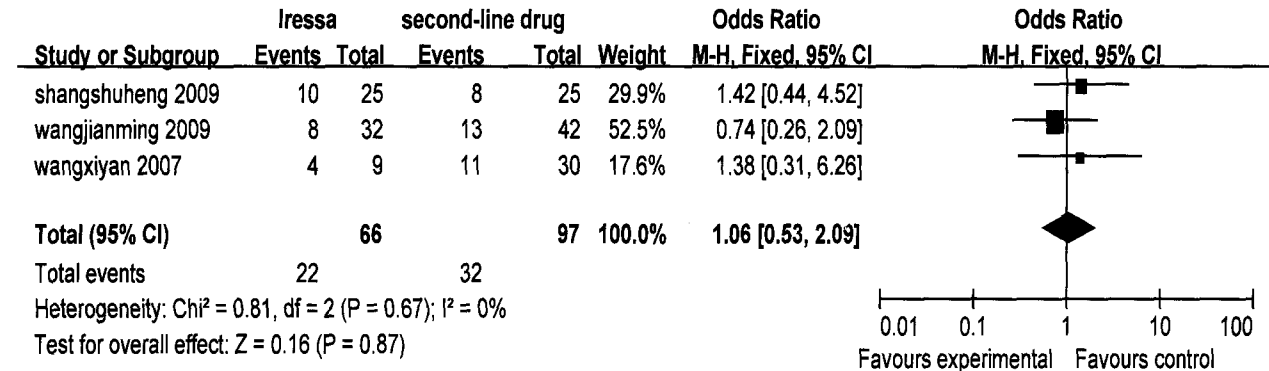


图3 易瑞沙 vs 二线化疗治疗 NSCLC 的 1 年生存率森林图
Fig.3 Forest polt of the included trials on 1 year survival rate

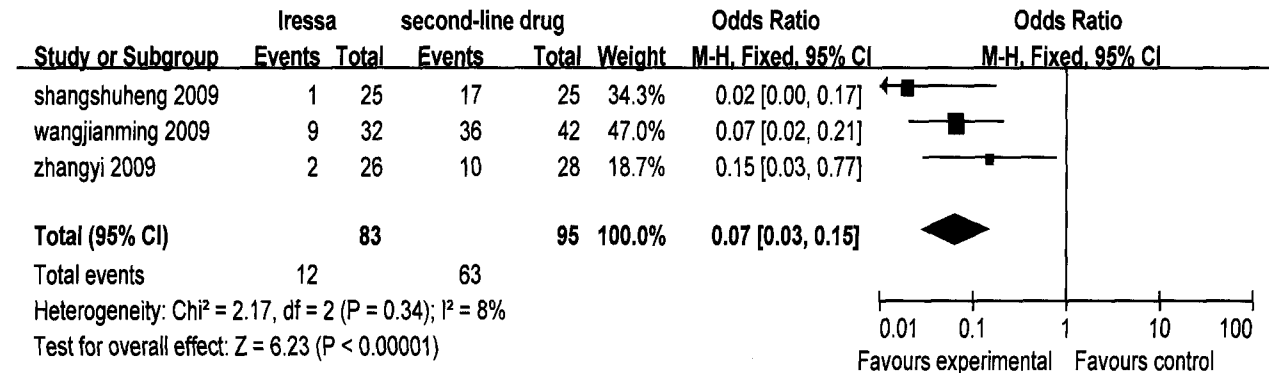


图4 易瑞沙 vs 二线化疗治疗 NSCLC 的骨髓抑制率森林图
Fig.4 Forest polt of the included trials on myelosuppressive rate

本研究结果显示, 与二线化疗组相比, 易瑞沙组在治疗有效率和 1 年生存率方面无明显差别。但化疗后骨髓抑制发生率明显低于二线化疗组。各纳入研究间病例纳入排除标准相似, 同时各研究都对治疗前年龄、性别、治疗情况等因素进行了基线一致性分析, 易瑞沙组 and 二线化疗组具有可比性。本研究纳入的 4 篇文献方法学质量相对较低, 无一篇文

献描述随机方法,无正确实施分配隐藏和盲法。但由于肿瘤治疗的特殊性,治疗方案需要考虑患者经济能力,化疗前需要患者知情同意并签字,往往难以采用随机方案的隐藏和盲法,故虽然纳入的 RCT 具有发生偏倚的高度可能性,但对于化疗药物治疗肿瘤的临床研究而言,仍可认为是较高质量的 RCT。

本系统评价纳入研究存在以下局限性,从而会影响结果的论证强度:①纳入的研究数量较少,这将导致检验效能低;②部分研究的样本量较低;③所纳入的研究在化疗药物的使用量及使用时间上不一致,这对最终的测量指标将会产生一定的影响;④本系统评价纳入研究中没有实施隐蔽分组。但总体而言,本系统评价纳入研究质量尚可,对结果有一定的论证强度,但在上述几点尚需改进。

综上所述,对于一线化疗失败的晚期 NSCLC 患者,我们可以根据患者的治疗意愿和经济能力选取易瑞沙治疗或者二线化疗,这两种方案的有效率和 1 年生存率无明显差别。由于易瑞沙治疗费用较高,对于体质较好或化疗药物耐受性较好的患者,可以先选择二线化疗,将易瑞沙列为三线治疗,以最大限度地延长患者生命。但对于体质较差或化疗药物耐受性较差的患者,可以选用易瑞沙治疗,以避免严重骨髓抑制的发生,减少化疗相关性死亡。

【参考文献】

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002 [J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55(2): 74-108.
- [2] Lu ZY, Zhong NS. Internal medicine[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2009: 123-134.
- [3] 尚书恒, 马廷行, 李春华. TP 方案和易瑞沙二线治疗非小细胞肺癌的比较[J]. 安徽医学, 2009, 30(7): 740-742.
- [4] 王建明, 周毅. Iressa 对一线治疗失败的非小细胞肺癌疗效评估分析[J]. 九江医学, 2009, 24(3): 7-10.
- [5] 张奕. 易瑞沙和多西他赛治疗复发性非小细胞肺癌对照研究[J]. 首都医药, 2009, 9: 46-47.
- [6] Franklin WA, Veve R, Hirsch FR, et al. Epidermal growth factor receptor family in lung cancer and premalignancy[J]. Semin Oncol, 2002, 29(1): 3-14.
- [7] Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial - NTACT 2[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(5): 785.
- [8] Blackledge G, Averbuch S. Gefitinib (Iressa, ZD1839) and new epidermal growth factor receptor inhibitors[J]. Br J Cancer, 2004, 90(3): 566-572.
- [9] Huang SM, Li J, Armstrong EA. Modulation of radiation response and tumor induced angiogenesis after epidermal growth factor receptor inhibition by ZD1839 (Iressa) [J]. Cancer Res, 2002, 62(15): 4300-4306.
- [10] Cufer T, Vrdoljak E, Gaafar R, et al. Phase II, open label, randomized study (SIGN) of single-agent gefitinib (IRESSA) or docetaxel as second line therapy in patients with advanced (stage IIIB or IV) non-small-cell lung cancer [J]. Anticancer Drugs, 2006, 17(4): 401. (编校: 徐萌)

◆ 消化·泌尿系肿瘤 ◆

微粒体环氧化物水解酶在膀胱癌中表达的研究

张 哲, 孔垂泽, 杨 琦

The expression of microsomal epoxide hydrolase in bladder cancer

ZHANG Zhe, KONG Chuize, YANG Qi

Department of Urology, The First Affiliated Hospital of China Medical University, Liaoning Shenyang 110001, China.

【Abstract】 Objective: To explore the expression of microsomal epoxide hydrolase (mEH) in normal tissue and bladder cancer tissue and to investigate the relationship between the expression and the clinical stage and pathological grade. **Methods:** Western blot and SP assay were used to examine the expression of mEH in 20 normal bladder tissues and 90 bladder cancer tissues and the relationship with the clinicopathological parameters. **Results:** There were the expression of mEH in both the normal tissue and bladder cancer, but its expression level in bladder cancer was obviously lower than that of normal tissue and there was statistical significance. The positive rate of mEH expression was 31.11% in bladder cancer which was obviously lower than that of normal tissue (65%) ($P < 0.05$). Moreover, there was significant correlation with the clinicopathological parameters ($P < 0.05$). **Conclusion:** The low expression level

【收稿日期】 2010-10-26

【修回日期】 2011-06-03

【基金项目】 辽宁省教育厅科学研究项目(编号:2004C048)

【作者单位】 中国医科大学附属第一医院泌尿外科, 辽宁 沈阳 110001

【作者简介】 张哲(1981-), 女, 辽宁沈阳人, 讲师, 主要从事泌尿外科肿瘤基础研究。E-mail: 63099390@qq.com

【通讯作者】 孔垂泽(1962-), 男, 辽宁沈阳人, 主任医师, 主要从事泌尿系肿瘤学研究。E-mail: kongchuize_cmu@yahoo.com.cn