

吉西他滨双药联合化疗对比单药化疗治疗晚期胰腺癌的疗效与安全性的Meta分析

张子旭*(新疆维吾尔自治区人民医院,乌鲁木齐 830011)

中图分类号 R735.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)32-3039-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.32.21

摘要 目的:系统评价吉西他滨双药联合化疗对比单药化疗治疗晚期胰腺癌的疗效与安全性。方法:计算机检索 Medline、EMbase、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、万方数据库、维普数据库、ASCO 论文集数据库以及 Cochrane 图书馆,纳入吉西他滨双药联合化疗对比单药化疗治疗晚期胰腺癌的随机对照试验(RCT),对纳入研究采用 Rev Man 5.1 统计学软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 9 项 RCT,合计 2 213 例患者。Meta 分析结果显示,吉西他滨双药联合化疗较单药化疗可以显著延长患者的半年无进展生存期[OR=0.61,95%CI(0.47,0.78), $P<0.05$],提高客观缓解率[OR=0.63,95%CI(0.43,0.92), $P=0.02$],但与患者 1 年生存率的改善比较差异无统计学意义[OR=0.76,95%CI(0.55,1.06), $P=0.11$]。吉西他滨双药联合化疗患者的 III~IV 度中性粒细胞减少发生率[OR=0.63,95%CI(0.44,0.91), $P=0.01$]、血小板减少发生率[OR=0.52,95%CI(0.32,0.86), $P=0.01$]、胃肠道毒副作用发生率[OR=0.67,95%CI(0.55,0.82), $P<0.05$]均显著高于单药化疗,两组比较差异有统计学意义。结论:吉西他滨双药联合化疗对比单药化疗,可以显著提高患者的半年生存率和客观缓解率,但同时也增加了药物的毒副作用,临床治疗应根据患者自身情况选择差异性的个体化方案。

关键词 胰腺癌;联合化疗;吉西他滨;Meta 分析

Meta-analysis of Therapeutic Efficacy and Safety of Gemcitabine-based Combination Chemotherapy vs. Gemcitabine alone for Advanced Pancreatic Cancer

ZHANG Zi-xu(Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi 830011, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate therapeutic efficacy of gemcitabine-based combination chemotherapy in the treatment of advanced pancreatic cancer systematically. METHODS: Retrieved from Medline, EMbase, CBM, CNKI, Wanfang database, VIP, ASCO abstracts and Cochrane library, RCTs about gemcitabine-based combination chemotherapy vs. gemcitabine alone in the treatment of advanced pancreatic cancer were included, and Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.2.3 software. RESULTS: A total of 9 RCT were included, involving 2 213 patients. Meta-analysis showed that gemcitabine-based combination chemotherapy was better than gemcitabine alone for improving half year progression-free survival [OR=0.61,95%CI(0.47,0.78), $P<0.05$] and objective remission rate [OR=0.63, 95%CI(0.43,0.92), $P=0.02$]; but there was no statistical significance in the improvement of 1 year survival rate [OR=0.76,95%CI(0.55,1.06), $P=0.11$]. The incidence of III-IV neutrophil granulocyte rate [OR=0.63, 95%CI(0.44,0.91), $P=0.01$], the incidence of thrombopenia rate [OR=0.52,95%CI(0.32,0.86), $P=0.01$] and the incidence of gastrointestinal reaction rate [OR=0.67,95%CI(0.55,0.82), $P<0.05$] in patients receiving gemcitabine-based combination chemotherapy were significantly higher than those treated with gemcitabine alone; there was statistical significance. CONCLUSIONS: Gemcitabine-based combination chemotherapy can significantly improve half-year survival rate and objective remission rate and enhance the toxic effect of drugs, compared with gemcitabine alone. It should advocate the differences with individual treatment plan in clinical practical treatment.

KEY WORDS Pancreatic neoplasms; Combination chemotherapy; Gemcitabine; Meta-analysis

目前,吉西他滨是被临床广泛接受的治疗晚期胰腺癌的标准一线治疗方案^[1]。2011年,美国国家综合癌症(NCCN)指南指出吉西他滨有明显的协同效应,与其他化疗药物联合可明显提高疗效^[2]。为进一步观察吉西他滨在化疗中的协同效应,国内、外开展了大量以吉西他滨为基础的联合治疗试验,其中尤以联合铂类或联合 5-氟尿嘧啶(5-Fu)的研究较多。多数临床随机对照试验(RCT)显示,吉西他滨双药联合化疗疗效优于单药治疗,而部分 RCT 结论则相反,故吉西他滨双药联合化疗疗效是否优于单药化疗尚无明确定论。因此,笔者对吉西他滨双药联合化疗对比单药化疗的 RCT 进行 Meta 分析,旨

在进一步明确吉西他滨双药联合化疗与单药化疗治疗晚期胰腺癌的疗效和安全性,以为临床治疗提供更多参考。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索 Medline、EMbase、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库、万方数据库、维普数据库、ASCO 论文集数据库以及 Cochrane 图书馆,收集国内、外已经发表的文献和已注册但未发表的临床试验,文献截止日期为 2012 年 9 月 31 日。中文检索词:“胰腺癌”“吉西他滨”“5-Fu”“顺铂”“联合化疗”等;英文检索词:“pancreatic neoplasms”“gemcitabine”“5-fluorouracil”“combined chemotherapy”等。语种不限。

* 医师,硕士研究生。研究方向:外科。E-mail: chungsun@163.com

1.2 纳入标准

(1)研究类型为RCT;(2)研究对象为局部晚期胰腺癌、失去手术治疗的患者,所有患者均经病理或细胞学诊断,无胰腺组织以外的肿瘤,血象、肝肾功能、心脏基本正常,可以耐受化疗;(3)研究内容为以吉西他滨为基础的双药联合化疗与其标准单一化疗对比的RCT,联合治疗组采用吉西他滨双药联合方案,单药治疗组采用吉西他滨单一药物方案;(4)原始文献有明确的随访结束时的存活例数或有清晰的生存曲线,随访率大于95%;(5)以1年生存率、半年无进展生存期(PFS)、客观缓解率(ORR)以及相关毒副作用作为结局指标。

1.3 排除标准

(1)不以吉西他滨为基础的试验研究;(2)经手术治疗后化疗;(3)研究中有术前或术后辅助化疗;(4)未提供准确、有效的统计数据;(5)非RCT。

1.4 资料提取及质量评价

根据随机方法是否正确,是否做到分配隐藏及隐藏方法是否正确运用,有无失访或退出及退出时是否采用了意向治疗分析,是否采用盲法对纳入文献的方法学质量进行评价。采用Jadad评分标准^[9]。评分系统为5分制,0~2分为低质量研究,3~5分为高质量研究。由两名评价人员严格按照上述标准独立检索、提取资料并评价。所有分歧通过讨论解决,必要时请教统计学专家。

1.5 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.1统计软件进行Meta分析。计数资料采用相对优势比(Odds ratio, OR)为疗效分析统计量,以95%CI表示。各纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验。当各研究间有统计学同质性($P>0.1, I^2<50%$),采用固定效应模型对各研究进行Meta分析;如存在统计学异质性($P\leq 0.1, I^2\geq 50%$),采用随机效应模型分析。当数据变量存在异质性时,首先应分析异质性产生的原因,并用敏感性分析处理,对于仍然无法消除统计学异质性的文献,若其具有临床一致性,用随机效应模型合并分析。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息及质量评价

共纳入9项RCT,合计2 213例患者,其中联合治疗组1 099例,单药治疗组1 114例。单药治疗组方案:吉西他滨1 000 mg/m²,30 min给药,每周1次,持续治疗3周后休息1周,重复4个周期;联合治疗组方案:5-Fu 1 000 mg/m²,口服,每日2次,d₁₋₁₁,21 d为一个周期,或铂类60 mg/m²,第15天给药,休息1周,每4周重复1次,连续给药3个周期。本次研究纳入的9项RCT^[4-12]评分均 ≥ 3 分,为高质量的RCT。对9项RCT采用Begg法和Egger法进行发表性偏倚分析,结果未发生发表偏倚。纳入研究基本信息及质量评价详见表1。

表1 纳入研究基本信息及质量评价

Tab 1 Basic characteristics and quality evaluation of included studies

第一作者及发表年份	组别	总例数	结局指标,例					Jadad评分	
			1年生存率	半年PFS	ORR	中性粒细胞减少	血小板减少		胃肠道毒副作用
Colucci G(2009) ^[4]	联合治疗组	201	55	55		30	6	55	5
	单药治疗组	199	68	36		21	4	36	
Cunningham D(2005) ^[5]	联合治疗组	267	38	38	38			38	4
	单药治疗组	266	19	19	19			19	
Di Costanzo F(2009) ^[6]	联合治疗组	44	9	9				9	3
	单药治疗组	49	8	8				8	
Heinemann V(2003) ^[7]	联合治疗组	95	37	37	10	10	13	37	5
	单药治疗组	97	25	25	8	8	10	25	
Herrmann R(2007) ^[8]	联合治疗组	160	15	15	16			15	4
	单药治疗组	159	12	12	13			12	
Sum M(2004) ^[9]	联合治疗组	19	2	2	2	4	4	2	5
	单药治疗组	25	3	3	3	2	1	3	
Oettle H(2007) ^[10]	联合治疗组	230	8	8		18	13	8	5
	单药治疗组	236	8	8		12	7	8	
Scheithauer W(2003) ^[11]	联合治疗组	41	15	15	7		0	15	4
	单药治疗组	42	11	11	6		1	11	
Moutardier V(2004) ^[12]	联合治疗组	42	6	6	3	23	14	6	5
	单药治疗组	41	4	4	2	16	5	4	

2.2 Meta分析结果

2.2.1 半年PFS 9项研究^[4-12](2 213例患者)报道了半年PFS,各研究间无统计学异质性($P=0.94, I^2=0$),采用固定效应模型分析,详见图1。Meta分析结果显示,吉西他滨双药联合化疗治疗晚期胰腺癌的半年PFS高于单药化疗,两组比较差异有统计学意义[OR=0.61,95%CI(0.47,0.78), $P<0.05$]。

2.2.2 1年生存率 9项研究^[4-12](2 213例患者)报道了1年生存率,各研究间有统计学异质性($P=0.16, I^2=33%$),采用随机效应模型分析,详见图2。Meta分析结果显示,吉西他滨双

药联合化疗治疗晚期胰腺癌的1年生存率与单药化疗无差别,两组比较差异无统计学意义[OR=0.76,95%CI(0.55,1.06), $P=0.11$]。

2.2.3 ORR 6项研究^[5,7-9,11-12](1 254例患者)报道了ORR,各研究间无统计学异质性($P=0.82, I^2=0$),采用固定效应模型分析,详见图3。Meta分析结果显示,吉西他滨双药联合化疗治疗晚期胰腺癌的ORR高于单药化疗,两组比较差异有统计学意义[OR=0.63,95%CI(0.43,0.92), $P=0.02$]。

2.2.4 III~IV度中性粒细胞减少发生率 5项研究^[4,7,9-10,12]

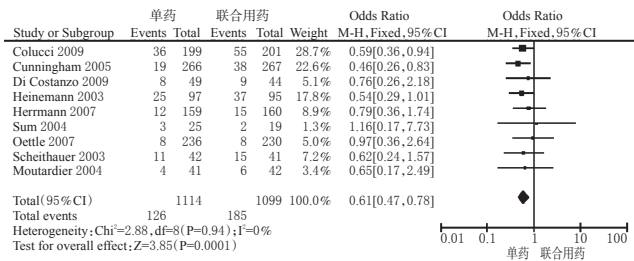


图1 两组半年PFS的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of PFS in the first half year in 2 groups

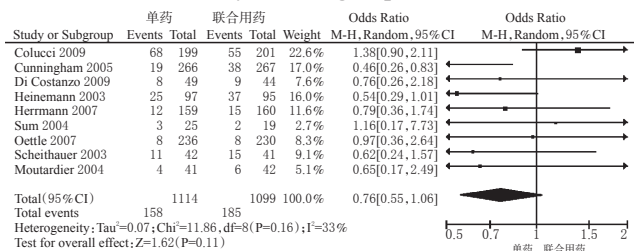


图2 两组1年生存率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of 1 year survival rate in 2 groups

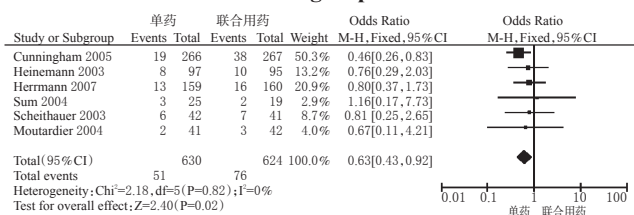


图3 两组ORR的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of objective remission rate in 2 groups

(1 264 例患者)报道了Ⅲ~Ⅳ度中性粒细胞减少发生率,各研究间无统计学异质性($P=0.98, I^2=0$),采用固定效应模型分析,详见图4。Meta分析结果显示,吉西他滨双药联合化疗治疗晚期胰腺癌的Ⅲ~Ⅳ度中性粒细胞减少发生率高于单药化疗,两组比较差异有统计学意义[OR=0.63, 95% CI(0.44, 0.91), $P=0.01$]。

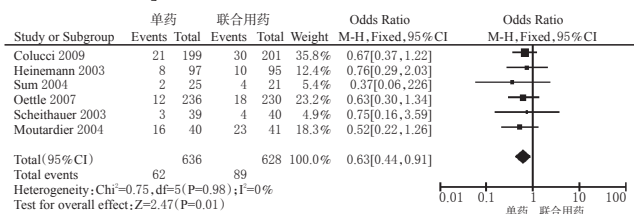


图4 两组Ⅲ~Ⅳ度中性粒细胞减少发生率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of III-IV neutropenia in 2 groups

2.2.5 血小板减少发生率 6项研究^[4,7,9-12](1 264 例患者)报道了血小板减少发生率,各研究间无统计学异质性($P=0.56, I^2=0$),采用固定效应模型分析,详见图5。Meta分析结果显示,吉西他滨双药联合化疗治疗晚期胰腺癌的血小板减少发生率高于单药化疗,两组比较差异有统计学意义[OR=0.52, 95% CI(0.32, 0.86), $P=0.01$]。

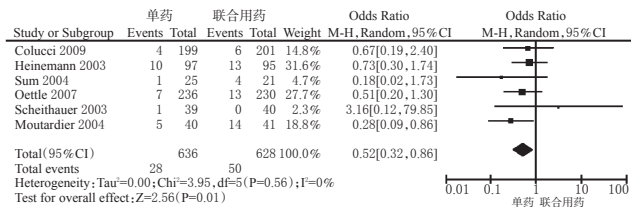


图5 两组血小板减少发生率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of thrombopenia in 2 groups

2.2.6 胃肠道毒副作用发生率 9项研究^[4-12](2 213 例患者)报道了胃肠道毒副作用发生率,各研究间无统计学异质性($P=0.96, I^2=0$),采用固定效应模型分析,详见图6。Meta分析结果显示,吉西他滨双药联合化疗治疗晚期胰腺癌的胃肠道毒副作用发生率高于单药化疗,两组比较差异有统计学意义[OR=0.67, 95% CI(0.55, 0.82), $P<0.05$]。

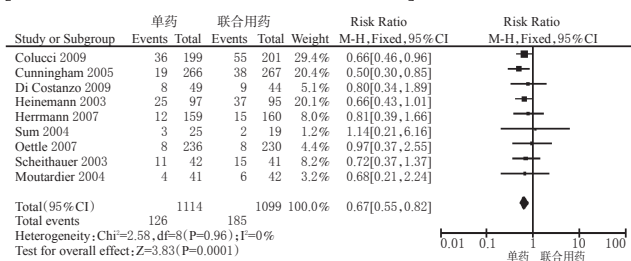


图6 两组胃肠道毒副作用发生率的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of gastrointestinal side effects in 2 groups

3 讨论

3.1 联合化疗疗效

在晚期胰腺癌治疗上,吉西他滨双药联合化疗治疗晚期胰腺癌的ORR与半年PFS显著优于吉西他滨单药化疗,两组比较差异有统计学意义。这说明吉西他滨双药联合化疗可以显著提高患者的半年生存率和ORR。但在1年生存率方面,吉西他滨双药联合化疗与单药化疗相比,差异无统计学意义($P=0.11$),提示吉西他滨双药联合化疗与单药化疗相比不能显著提高患者的1年生存率。这可能是由于晚期胰腺癌患者的生存期较短,越到治疗后期,患者的体能状态评分越低,机体对化疗药物的敏感性越差,用药后的疗效越差,甚至出现了肿瘤耐药性的可能;抑或是联合用药越到后期药物的毒副作用越大,抵消了联合化疗给患者带来的生存优势^[13]。

3.2 联合化疗副作用

在药物毒副作用方面,本研究结果显示吉西他滨双药联合化疗明显增加了毒副作用反应,且主要表现在血液系统和消化系统的毒副作用。这与国外研究报道相一致^[14]。由于铂类有较大的细胞毒性作用,故不适合胰腺癌治疗后期和体能状态较差的老年患者。因此,吉西他滨联合铂类在体能较好的患者中会有潜在获益。虽然联合化疗的毒副作用明显大于单药化疗,但也有研究^[15]显示,5-Fu类药物较铂类有更好的生物选择性、耐受性和更低的毒副作用,可以在不适合联合铂类或其他药物的患者中使用。

3.3 本研究的不足

首先,生存质量分析是评价癌症临床治疗效果的重要标

准之一^[6]。但由于纳入分析的9项RCT均未能提供明确详细的生存质量数据,因此本研究未能对生存质量进行分析。第二,虽然各项RCT未涉及成本-效果分析,但可以推测,联合化疗组因化疗药物的增加以及较高的毒副反应发生率,相关的治疗费用也有可能增加。临床治疗费用应作为一项综合评价指标,在以后的研究中得到重视。第三,联合分子靶向药物在临床试验也有应用,但由于其成本较高,未能在临床广泛应用,故未纳入本次研究。

综上所述,吉西他滨双药联合化疗对比单药化疗,可明显延长晚期胰腺癌患者的半年PFS,提高ORR,但同时也增加了药物的毒副作用。在治疗晚期胰腺癌患者时,可能会对患者体能状态的要求较高,选择联合化疗方案时应综合考虑药物的临床疗效、生物学特性、毒副作用以及临床治疗成本。毒性较大的药物虽然可能带来短期的疗效收益,但对后期的生存可能并无明显的改善。由于患者存在个体差异,临床应根据患者实际情况选取针对性较强、耐受性较好、相对经济成本较低的化疗方案。

(致谢:感谢新疆医科大学研究生张峰、张卫峰对本文的帮助!)

参考文献

- [1] Nakamura M, Kayashima T, Fujiwara K, et al. Combination therapy of portal vein resection and adjuvant gemcitabine improved prognosis of advanced pancreatic cancer [J]. *Hepatogastroenterology*, 2013, 60(122):354.
- [2] Rougier P, Riess H, Manges R, et al. Randomised, placebo-controlled, double-blind, parallel-group phase III study evaluating a flikercept in patients receiving first-line treatment with gemcitabine for metastatic pancreatic cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(12):2 633.
- [3] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?[J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1):1.
- [4] Colucci G, Labianca R, Di Costanzo F, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with single-agent gemcitabine as first-line treatment of patients with advanced pancreatic cancer: the GIP-1 study [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(10):1 645.
- [5] Cunningham D, Chau L, Stocken D, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine (GEM) versus gemcitabine plus capecitabine (GEM-CAP) in patients with advanced pancreatic cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2005, 3 (Suppl):4.
- [6] Di Costanzo F, Carlini P, Doni L, et al. Gemcitabine with or without continuous infusion 5-FU in advanced pancreatic cancer: a randomised phase II trial of the Italian oncology group for clinical research (GOIRC) [J]. *Br J Cancer*, 2005, 93(2):185.
- [7] Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(24):3 946.
- [8] Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, et al. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(16):2 212.
- [9] Sum M, Yang Y, Li H, et al. The synergistic effects of paclitaxel and gemcitabine on prostate cancer cell line PC-3[J]. *Zhonghua Nan Ke Xue*, 2004, 10(9):658.
- [10] Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2007, 297(3):267.
- [11] Scheithauer W, Schull B, Ulrich-Pur H, et al. Biweekly high-dose gemcitabine alone or in combination with capecitabine in patient with metastatic pancreatic adenocarcinoma: a randomized phase II trial[J]. *Ann Oncol*, 2003, 14(1):97.
- [12] Moutardier V, Magnin V, Turrini O, et al. Assessment of pathologic response after preoperative chemoradiotherapy and surgery in pancreatic adenocarcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 60(2):437.
- [13] Cascinu S, Berardi R, Labianca R, et al. Cetuximab plus gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone in patients with advanced pancreatic cancer: a randomised, multicentre, phase II trial[J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(1):39.
- [14] Heinemann V, Labianca R, Hinke A, et al. Increased survival using platinum analog combined with gemcitabine as compared to single-agent gemcitabine in advanced pancreatic cancer: pooled analysis of two randomised trials, the GERCOR/GISCAD Intergroup Study and a German multicenter study[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 18(10):1 652.
- [15] Fine RL, Foqelman DR, Schreiber SM, et al. The gemcitabine, docetaxel, and capecitabine (GTX) regimen for metastatic pancreatic cancer: a retrospective analysis[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2008, 61(1):167.
- [16] Heinemann V, Boeck S, Hinke A, et al. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer[J]. *BMC Cancer*, 2008, 8:82.

(收稿日期:2013-04-12 修回日期:2013-04-27)