

重组改构人肿瘤坏死因子对比顺铂胸腔灌注治疗恶性胸腔积液疗效与安全性的系统评价

郭奇遇*,石学军*(重庆医科大学附属永川医院肿瘤科,重庆 402160)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)06-0839-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.06.27

摘要 目的:系统评价重组改构人肿瘤坏死因子(rmhTNF)对比顺铂胸腔灌注治疗恶性胸腔积液的疗效和安全性。方法:计算机检索PubMed、Cochrane图书馆、Web of Science、中国期刊全文数据库、万方数据库、中国科技期刊数据库、中国医学期刊全文数据库,纳入rmhTNF(试验组)对比顺铂(对照组)胸腔灌注治疗恶性胸腔积液的随机对照试验(RCT),提取资料并按照Cochrane系统评价员手册5.3.0评价质量后,采用Rev Man 5.3统计软件对数据进行Meta分析。结果:共纳入7项RCT,合计478例患者。Meta分析结果显示,试验组患者临床总有效率[RR=1.43,95%CI(1.27,1.62), $P<0.001$]显著高于对照组,差异有统计学意义;试验组患者胃肠道反应[RR=1.15,95%CI(0.73,1.80), $P=0.55$]、胸痛[RR=1.12,95%CI(0.73,1.73), $P=0.60$]、发热[RR=0.62,95%CI(0.35,1.08), $P=0.09$]、骨髓抑制[OR=0.94,95%CI(0.57,1.54), $P=0.79$]发生率与对照组比较,差异均无统计学意义。结论:rmhTNF胸腔灌注治疗恶性胸腔积液疗效显著优于顺铂,胃肠道反应、胸痛、发热、骨髓抑制等毒副反应的发生率与顺铂相当。
关键词 重组改构人肿瘤坏死因子;顺铂;恶性胸腔积液;Meta分析;疗效;安全性

Recombinant Mutant Human Tumor Necrosis Factor versus Pleural Perfusion of Cisplatin in the Treatment of Malignant Pleural Effusions: a Systematic Review

GUO Qiyu, SHI Xuejun (Dept. of Oncology, the Affiliated Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate therapeutic efficacy and safety of recombinant mutant human tumor necrosis factor (rmhTNF) versus pleural perfusion of cisplatin in the treatment of malignant pleural effusions, and to provide evidence-based reference in clinic. METHODS: Retrieved from PubMed, Cochrane Library, Web of Science, CJFD, Wanfang database, VIP and CBM, RCTs about rmhTNF (trial group) vs cisplatin (control group) in the treatment of malignant pleural effusions were included. Meta-analysis was conducted by using Rev Man 5.3 statistical software after quality evaluation and data extraction with Cochrane system evaluator manual 5.3.0. RESULTS: A total of 7 RCTs were included, involving 478 patients. Meta-analysis showed that clinical total response rate of trial group [RR=1.43, 95% CI (1.27, 1.62), $P<0.001$] was significantly higher than that of control group, with statistical significance. There was no statistical significance in the incidence of gastrointestinal reaction [RR=1.15, 95% CI (0.73, 1.80), $P=0.55$], chest pain [RR=1.12, 95% CI (0.73, 1.73), $P=0.60$], fever [RR=0.62, 95% CI (0.35, 1.08), $P=0.09$] and myelosuppression [OR=0.94, 95% CI (0.57, 1.54), $P=0.79$] between trial group and control group. CONCLUSIONS: Pleural perfusion of rmhTNF is significantly better than cisplatin in the treatment of malignant pleural effusions. The incidences of gastrointestinal reaction, chest pain, fever and myelosuppression induced by rmhTNF were similar to those induced by cisplatin.
KEYWORDS Recombinant mutant human tumor necrosis factor; Cisplatin; Malignant pleural effusions; Meta-analysis; Therapeutic efficacy; Safety

恶性胸腔积液(MPE)为大多数晚期癌症患者的常见并发症,多属于疾病复发或进展的结果;在临床上MPE的出现意味着恶性肿瘤的进一步恶化^[1]。目前,国内有多项临床随机研究表明胸腔灌注重组改构人肿瘤坏死因子(rmhTNF)能够有效控制晚期癌症患者MPE的复发^[1],但是由于rmhTNF治疗MPE属超说明书用药,且

运用rmhTNF灌注治疗MPE缺少大样本、长期的前瞻性随机研究,亦缺乏规范的灌注治疗模式,而使得该治疗方案存有争议。因此,本研究采用Meta分析方法系统评价了rmhTNF对比顺铂胸腔灌注治疗MPE的疗效和安全性,以期临床提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索中国期刊全文数据库(CJFD)、万方数据库、中文科技期刊数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、PubMed、Cochrane图书馆、Web of Sci-

* 硕士研究生。研究方向:肿瘤姑息治疗。E-mail:1156642628@qq.com
通信作者:主任医师,副教授,硕士生导师。研究方向:肿瘤姑息治疗。E-mail:35102761@qq.com

ence,检索时间为各数据库建库起至2017年7月。中文检索词:“重组改构人肿瘤坏死因子”“恶性胸腔积液”“癌性胸水”“恶性胸水”“随机”;英文检索词:“Recombinant mutant human tumor necrosis factor”“rmhTNF”“Malignant pleural effusion”。根据不同数据库的特征,采用主题词联合自由词检索的方式。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 研究类型 国内外公开发表的临床随机对照试验(RCT),无论是否采用盲法和分配隐藏;语种限定为中文和英文。

1.2.2 研究对象 经彩色多普勒超声诊断或胸部电子计算机X线扫描等影像学检查证实为MPE,或经胸水脱落细胞学检查发现癌细胞而确诊为MPE,功能状态评分(KPS)≥60分,实施干预措施前心脏功能全息检查(心电图)、胃肠道及血常规、肝肾功能无明显异常。患者年龄与性别不限。

1.2.3 干预措施 试验组患者给予rmhTNF胸腔灌注治疗;对照组患者给予顺铂胸腔灌注治疗。

1.2.4 结局指标 疗效指标为临床总有效率,安全性指标为发热、胃肠道反应、肝功能异常、胸痛、骨髓抑制、乏力。疗效评价标准参照《世界卫生组织癌性渗液疗效评定标准》^[2]分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无效(NC),临床总有效率=(CR例数+PR例数)/总例数×100%。以《常用药物毒性标准V3.0》^[3]评价不良反应发生情况。

1.2.5 排除标准 ①非临床RCT;②对照组设置不合理或不符合纳入标准;③纳入研究全文无可利用数据,或结局指标无法进行统计学分析;④个案报道、动物实验及综述类文献。

1.3 质量评价与资料提取

由两位研究者分别阅读文献,提取资料并对纳入研究进行质量评估,若有分歧,咨询第三位研究者协助解决。资料内容包括:样本量、干预特征、受试者情况及试验结果。采用Cochrane系统评价员手册5.3.0推荐的评价工具进行质量评估,包括:1)是否采用随机方案(选择性偏倚,Selection bias);2)是否采用盲法(实施偏倚,Performance bias);3)结果数据是否完整(失访偏倚,Attrition bias);4)分配方案是否隐藏(选择性偏倚,Selection bias);5)是否选择性报告研究结果(报告偏倚,Reporting bias);6)基线一致性等其他偏倚来源是否提及。依

据上述6个指标对每项纳入研究作“低偏倚风险(评分1~3分)”“高偏倚风险(评分4~6分)”“不清楚(评分0分)”的判断。

1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.3统计软件进行数据分析。采用相对危险度(RR)和比值比(OR)作为计数资料的统计量,并计算其95%置信区间(CI)。纳入研究间的异质检验采用 χ^2 分析,当 $P>0.1$ 且 $I^2<50\%$ 时,提示各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型分析;反之,则采用随机效应模型分析。若存在临床异质性时,绘制倒漏斗图分析发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检得到45篇文献,通过阅读标题和摘要,排除不相关的文献和综述文献;阅读全文,进一步排除不符合纳入标准的文献,最终纳入7篇(项)RCT^[4-10]。文献筛选流程见图1。

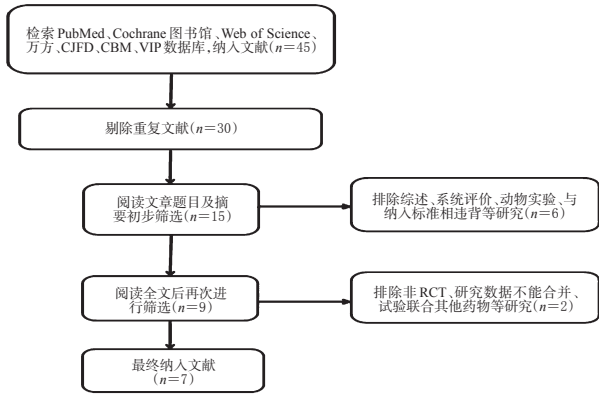


图1 文献筛选流程

Fig 1 Flow of literature screening

2.2 纳入研究的基本信息与质量评价

7项研究合计478例患者,其中试验组237例,对照组241例,详见表1(注:表中NS为0.9%氯化钠注射液;结局指标:①临床总有效率,②发热,③胃肠道反应,④肝肾功能异常,⑤胸痛,⑥骨髓抑制)。所有纳入的7项研究中仅有2项^[4-5]具体说明使用抽签法进行分组,其余5项研究^[6-10]提及随机分组但未具体说明随机方法;所有研究均未描述具体的分配隐藏方法与盲法;偏倚风险评估结果提示4篇文献^[4,6,9-10]为低偏倚风险,3篇文献^[5,7-8]偏倚风险未知,详见图2、图3。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included literatures

第一作者	发表年份	试验组/对照组,例	性别,例		主要肿瘤类型	干预措施		基线可比性	结局指标
			男性	女性		对照组	试验组		
汪炯 ^[4]	2011	30/30	38	22	肺癌	顺铂60 mg+NS 50 mL,2次/周	rmhTNF 200万U+NS 20 mL,2次/周	可比	①②④⑤
苏伟明 ^[5]	2015	34/34	47	21	肺癌	顺铂60 mg+NS 30 mL,2次/周	rmhTNF 400万U+NS 30 mL,2次/周	可比	①③
武焱 ^[6]	2006	28/28	37	19	肺癌	顺铂60 mg+NS 20 mL,2次/周	rmhTNF 1 500万U+NS 20 mL,2次/周	可比	①③⑤⑥
张建 ^[7]	2007	36/36	49	23	肺癌	顺铂60 mg+NS 20 mL,2次/周	rmhTNF 1 500万U+NS 20 mL,2次/周	可比	①②③⑥
杜阳 ^[8]	2015	42/48	52	38	肺癌	顺铂40 mg+NS 50 mL,2次/周	rmhTNF 200万U+NS 50 mL,2次/周	可比	①③⑥
刘金 ^[9]	2015	31/29	不详	不详	肺癌	顺铂40 mg+NS 20 mL,2次/周	rmhTNF 1 500万U+NS 20 mL,2次/周	可比	①②③④⑤⑥
谢臻瑜 ^[10]	2016	36/36	不详	不详	肺癌	顺铂30 mg+NS 20 mL,2次/周	rmhTNF 1 500万U+NS 20 mL,2次/周	可比	①②③④⑤⑥

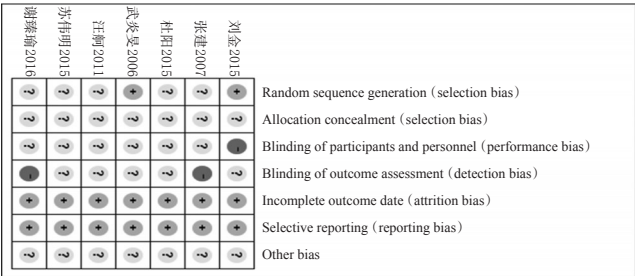


图2 偏倚风险图

Fig 2 Bias risk diagram

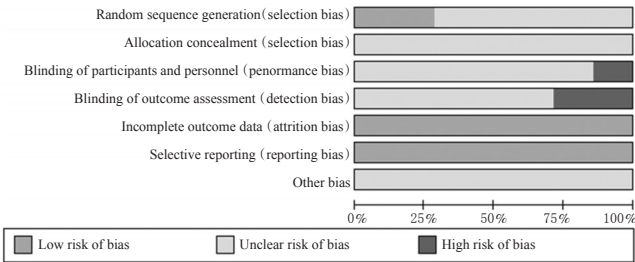


图3 偏倚风险条形图

Fig 3 Bar chart of bias risk

2.3 Meta分析结果

2.3.1 临床总有效率 7项研究^[4-10]报道了临床总有效率,各研究间无统计学异质性($P=0.93, I^2=0$),采用固定效应模型分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者临床总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.43, 95%CI(1.27, 1.62), $P<0.001$]。

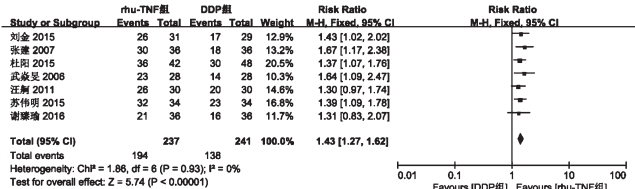


图4 两组患者临床总有效率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of total therapeutic rate in 2 groups

2.3.2 不良反应发生率 6项研究^[5-10]报道了胃肠道反应发生情况,各研究间无统计学异质性($P=0.17, I^2=36\%$),采用固定效应模型分析,详见图5。Meta分析结果显示,试验组患者胃肠道反应发生率与对照组比较,差异无统计学意义[RR=1.15, 95%CI(0.73, 1.80), $P=0.55$]。

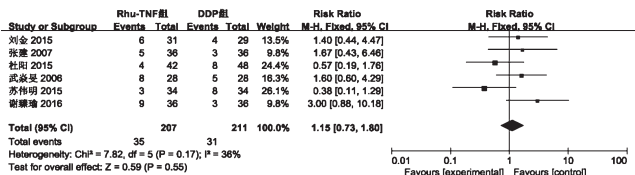


图5 两组患者胃肠道发生反应率的Meta分析森林图

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

4项研究^[4, 6, 9-10]报道了胸痛发生情况,各研究间无统计学异质性($P=0.43, I^2=0$),采用固定效应模型分析,

详见图6。Meta分析结果显示,试验组患者胸痛发生率与对照组比较,差异无统计学意义[RR=1.12, 95%CI(0.73, 1.73), $P=0.60$]。

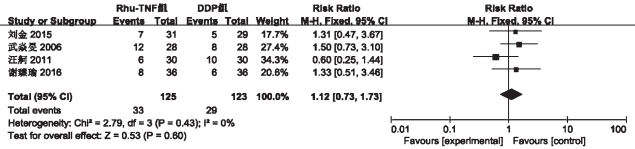


图6 两组患者胸痛发生率的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of chest pain in 2 groups

4项研究^[4, 7, 9-10]报道了发热发生情况,各研究间无统计学异质性($P=0.27, I^2=23\%$),采用固定效应模型分析,详见图7。Meta分析结果显示,试验组患者发热发生率与对照组比较,差异无统计学意义[RR=0.62, 95%CI(0.35, 1.08), $P=0.09$]。

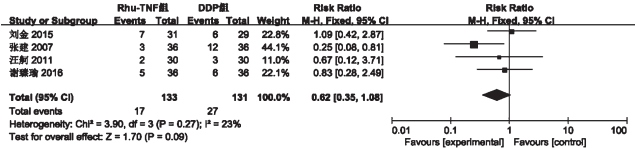


图7 两组患者发热发生率的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of fever in 2 groups

5项研究^[6-10]报道了骨髓抑制发生情况,各研究间无统计学异质性($P=0.27, I^2=23\%$),采用固定效应模型分析,详见图8。Meta分析结果显示,试验组患者骨髓抑制发生率与对照组比较,差异无统计学意义[OR=0.94, 95%CI(0.57, 1.54), $P=0.79$]。

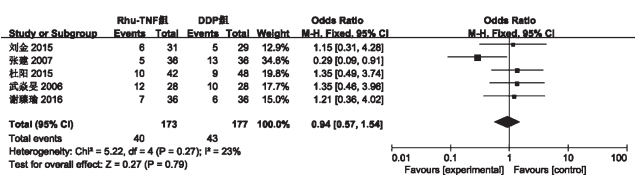


图8 两组患者骨髓抑制发生率的Meta分析森林图

Fig 8 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of myelosuppression in 2 groups

2.4 发表偏倚分析

以临床总有效率为指标,RR为横坐标, $S_E(\log RR)$ 为纵坐标绘制倒漏斗图,详见图9。由图9可知,各研究散点分布于基线两侧,分布基本对称,且所有散点均位于倒置漏斗的范围内,提示纳入研究存在发表偏倚的可能性较低,结论可靠。

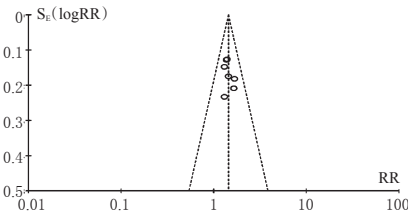


图9 临床总有效率的倒漏斗图

Fig 9 Inverted funnel plot of total therapeutic rate

3 讨论

MPE的发生意味着患者的远期预后差,中位生存时间短(平均为2~3个月)^[11-12]。因此,有效地控制MPE的发生发展对改善肿瘤晚期患者的生存质量、减轻患者临床症状、延长患者生存期起着至关重要的作用。目前,临床上常用的MPE治疗方法为局部性疗法及全身性疗法。局部疗法包括:反复性的通过胸腔穿刺置管引流术和单纯的胸腔穿刺来缓解胸闷气促、呼吸困难等相关临床症状;待胸水引流后再行胸腔内灌注化疗药物(如铂类、博来霉素、氟尿嘧啶、阿霉素等)、生物制剂(如干扰素、白细胞介素2、淋巴因子激活的杀伤细胞等)、中医药制剂(如苦参、鸦胆子等)以减少胸水的生成及渗出;通过腔内灌注硬化剂而减少MPE的复发;使用外科手术方式(如胸膜腔-腹腔分流术、内置式胸腔持续引流等)来治疗恶性胸水。全身性疗法为针对原发病灶的化疗以及分子靶靶药物治疗等。在日常临床工作中,胸腔内灌注化疗往往因可升高局部化疗药物的浓度、弱化化疗的全身性反应、致使胸膜粘连固定以及直接杀灭肿瘤细胞而成为治疗恶性MPE的首选方案^[13-14]。

顺铂为广谱化疗药物,其抗肿瘤的主要机制是通过与肿瘤细胞的脱氧核糖核酸形成链间或链内结合,来抑制肿瘤细胞遗传物质及蛋白质的合成,诱导肿瘤细胞凋亡,从而达到抑制和杀灭肿瘤细胞的目的。有研究表明,顺铂胸腔灌注治疗MPE的有效率可达66.7%,这证实了顺铂治疗MPE的疗效确切;但由于需反复用药,致使较长时间不能拔除胸腔引流管或需反复穿刺,使得通过引流管导致腔内感染的风险增加^[15]。

肿瘤坏死因子 α (TNF- α)是一种可溶性多功能细胞因子,由单核巨噬细胞分泌;经过人工技术处理,将其结构中N端1~7位氨基酸删除,同时8~10位氨基酸分别以精氨酸、赖氨酸、半胱氨酸取代,将C端的亮氨酸替换为苯丙氨酸后得到rmhTNF。其克服了TNF- α 的毒性,可在机体内外特异性杀伤肿瘤细胞,机制主要为通过抑制细胞生长和诱导肿瘤细胞凋亡、引起肿瘤局部的炎症反应、破坏肿瘤血供系统而导致肿瘤细胞坏死、介导机体免疫调节作用、转逆肿瘤细胞多药耐药以增加对化疗药物的敏感性等方面来产生抗肿瘤作用^[16]。同时,国内已有相关研究证实rmhTNF腔内灌注可提高MPE患者的生存质量,延长患者生存期^[4-10]。

本研究的局限性可能有以下几个方面:(1)所有纳入研究均未涉及盲法、分配隐藏等重要信息;(2)所有纳入的RCT均为中文文献,研究对象仅针对国内患者,且样本量较小,不能有效代表总体人群,从而影响了研究结果的推荐级别;(3)虽然纳入的文献均经过严格筛查与质量评价,但仍有发表偏倚的可能性,如文献的试验结果均为阳性,是由于阳性结果更易于发表等;(4)纳入文献质量偏低,可能影响药物有效性的评估,从而影响了研究结果真实性;(5)纳入研究仅探讨了患者近期治疗的总有效率,且各RCT之间rmhTNF和顺铂的给药

剂量有所差异,缺乏rmhTNF胸腔灌注治疗MPE的远期治疗效果的评估以及规范给药模式。因此,本研究所得结论还需大量更高质量的大样本RCT加以验证。

综上所述,rmhTNF胸腔灌注治疗MPE疗效显著优于顺铂,胃肠道反应、胸疼、发热、骨髓抑制等不良反应的发生率与顺铂相当。

参考文献

- [1] 刘杨. 胸腔闭式引流灌注治疗恶性胸腔积液[J]. 肿瘤基础与临床, 2016, 29(1): 61-63.
- [2] 宋恕平. 恶性胸腔积液[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 1996: 201.
- [3] 金晟娟, 于洁. 肿瘤化疗药物新的不良反应评价系统: CTCAE V3.0[J]. 儿科药学杂志, 2011, 17(3): 53-55.
- [4] 汪舸, 闵海燕, 张航. 注射用重组改构人肿瘤坏死因子治疗恶性胸腔积液临床观察[J]. 现代肿瘤医学, 2011, 19(10): 2029-2030.
- [5] 苏伟明, 伍定辉, 兰国翠. 重组改构人肿瘤坏死因子控制肺癌恶性胸腔积液的临床疗效观察[J]. 医药前沿, 2015, 5(31): 32-33.
- [6] 武焱旻. 胸腔置管灌注重组人肿瘤坏死因子治疗肺癌恶性胸腔积液观察[J]. 中国医药导报, 2006, 3(29): 102-103.
- [7] 张建, 王欣, 张广杰, 等. 新型重组人肿瘤坏死因子治疗36例肺癌恶性胸腔积液临床观察[J]. 河北医科大学学报, 2007, 28(3): 203-204.
- [8] 杜阳, 裴毅, 杜新. 人肿瘤坏死因子和顺铂分别灌注治疗老年患者恶性胸腔积液的观察[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2015, 9(21): 4022-4024.
- [9] 刘金, 宋威, 尤涛, 等. 高聚金葡素、肿瘤坏死因子、顺铂治疗肺腺癌并发恶性胸腔积液的临床观察[J]. 中国医药导报, 2015, 12(14): 86-89.
- [10] 谢臻瑜. 小剂量重组改构人肿瘤坏死因子治疗恶性胸腔积液疗效评价[J]. 福建医药杂志, 2016, 38(6): 127-129.
- [11] 张巍, 刘代顺. 恶性胸腔积液分子机制的研究进展[J]. 现代医药卫生, 2016, 32(7): 1009-1011.
- [12] NAM HS. Malignant pleural effusion: medical approaches for diagnosis and management[J]. *Tuberc Respir Dis: Seoul*, 2014, 76(5): 211-217.
- [13] 朱梅, 吕姣, 李艳芳, 等. rhu-TNF腔内治疗恶性胸腔积液的疗效与可能机制探讨[J]. 肿瘤学杂志, 2016, 22(8): 658-662.
- [14] DAVIES HE, LEE YC. Management of malignant pleural effusions: questions that need answers[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2013, 19(4): 374-379.
- [15] LI Q, SUN W, YUAN D, et al. Efficacy and safety of recombinant human tumor necrosis factor application for the treatment of malignant pleural effusion caused by lung cancer[J]. *Thorac Cancer*, 2016, 7(1): 136-139.
- [16] PORCEL JM, GASOL A, BIELSA S, et al. Clinical features and survival of lung cancer patients with pleural effusions[J]. *Respirology*, 2015, 20(4): 654-659.

(收稿日期: 2017-08-01 修回日期: 2017-09-20)

(编辑: 张 静)