

# 替吉奥联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌的疗效和安全性的Meta分析

余佳文\*, 王 增, 程 斌(浙江省肿瘤医院药剂科, 杭州 310022)

中图分类号 R734.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)20-1897-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.20.25

**摘要** 目的:系统评价替吉奥联合化疗对比单纯化疗治疗中晚期非小细胞肺癌的疗效和安全性。方法:计算机检索中国期刊全文数据库、维普全文数据库、万方数据库、PubMed、Medline、EMBASE中关于替吉奥联合化疗对比单纯化疗治疗中晚期非小细胞肺癌的随机对照试验(RCT),对纳入的RCT采用Cochrane系统评价的方法进行评价,采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。结果:共纳入5项研究,合计884例患者。Meta分析结果显示,试验组患者近期疗效有效率[OR=1.02,95%CI(0.57,1.82), $P=0.96$ ],1年生存率[OR=1.62,95%CI(0.70,3.76), $P=0.26$ ]与对照组比较差异无统计学意义;试验组患者的白细胞减少发生率[OR=0.23,95%CI(0.16,0.32), $P<0.000$ ]、胃肠道反应发生率[OR=0.35,95%CI(0.14,0.88), $P=0.03$ ]显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义。结论:替吉奥联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌有一定的临床疗效,并能显著降低患者不良反应发生率,提高患者生存质量,但该结论仍需要多中心、大样本的RCT进一步验证。

**关键词** 替吉奥;肺癌;Meta分析;疗效;安全性

## A Meta-analysis of Efficacy and Safety of S-1 Combined with Chemotherapy on Moderate and Advanced Non-small Cell Lung Cancer

YU Jia-wen, WANG Zeng, CHENG Bin(Dept. of Pharmacy, Zhejiang Provincial Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To evaluate the efficacy and safety of S-1 combined with chemotherapy on moderate and advanced non-small cell lung cancer. METHODS: Retrieved from CNKI, VIP, Wanfang database, PubMed, Medline and EMBASE, RCTs about S-1 alone or combined with chemotherapy for moderate and advanced lung cancer were collected and evaluated by Cochrane systematic review. Meta-Analysis was carried out by using Rev Man 5.2 software. RESULTS: 5 studies were included, involving 884 patients. Meta-analysis showed that there were no statistical significance in short-term efficacy [OR=1.02, 95% CI(0.57, 1.82),  $P=0.96$ ] and 1-year survival rate [OR=1.62, 95% CI(0.70, 3.76),  $P=0.26$ ] of trial group, compared with control group; the incidence of aleukocytosis [OR=0.23, 95% CI(0.16, 0.32),  $P<0.000$ ] and gastrointestinal reaction [OR=0.35, 95% CI(0.14, 0.88),  $P=0.03$ ] in trial group were significantly lower than control group; there was statistical significance. CONCLUSIONS: S-1 combined with chemotherapy is effective in the treatment of moderate and advanced non-small cell lung cancer, reduce the incidence of ADR and improve the quality of life. However, multi-center large-scale RCTs are required for further validation.

**KEYWORDS** S-1; Lung cancer; Meta-analysis; Efficacy; Safety

肺癌是人类最常见的、死亡率最高的恶性肿瘤,其中约80%为非小细胞肺癌(NSCLC),确诊时多为晚期,已失去手术机会,临床只能通过放疗、化疗、靶向治疗等手段延长患者生存期。但是,放疗、化疗不良反应发生率高,患者难以耐受,而靶向治疗价格昂贵且有一定的人群特异性。替吉奥是临床常用的口服化疗药物,具有给药方便、副作用小等优势,临床常用其治疗胃癌、肠癌等。近年来研究发现<sup>[1]</sup>,替吉奥对肺癌也有效,但大多数研究结果存在差异。本研究拟通过收集有关替吉奥联合化疗治疗中晚期NSCLC的随机对照试验(RCT),采用Meta分析的方法系统评价替吉奥治疗中晚期肺癌的有效性与安全性,以为临床合理用药提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

以“替吉奥”“肺癌”为中文检索词,检索中国期刊全文数

据库(CNKI,2000年1月—2013年10月)、维普全文数据库(2000年1月—2013年10月)、万方数据库(2000年1月—2013年10月);以“S-1”“lung cancer”为英文检索词,检索PubMed(2000年1月—2013年10月)、Medline(2000年1月—2013年10月)、EMBASE(2000年1月—2013年10月)所有相关文献。

### 1.2 纳入标准

1.2.1 研究类型 RCT;语种限制为中文和英文。

1.2.2 研究对象 所有病例均经病理或细胞学检查证实为NSCLC,至少有一个可测量的临床或影像学观察指标。

1.2.3 干预措施 对照组患者仅使用以铂类为基础的化疗方案或多西他赛单药等常规化疗方案进行治疗,试验组患者采用替吉奥联合常规化疗方案治疗,两组患者至少接受2个周期以上治疗。

1.2.4 结局指标 疗效指标包括:①近期疗效有效率,采用实体瘤疗效评价标准(RECIST标准)判断;②1年生存率。不良

\* 药师,硕士。研究方向:临床药学,药理学。电话:0571-88122120。E-mail:284694093@qq.com

反应指标包括:③白细胞减少发生率;④胃肠道反应发生率。

### 1.3 排除标准

(1)无法获得全文的文献;(2)文献未设对照组;(3)同一作者一文多投,只采用一份;(4)联合其他干预措施,对疗效有影响;(5)研究试验设计不严谨(如诊断及疗效判定标准不规范、样本资料交代不清或不全等);(6)综述性文献、教科书内容、读者来信、社论、评述等。

### 1.4 纳入研究的方法学质量评价

使用在Cochrane系统综述中较为常见的质量评价标准Jadad量表评价纳入研究质量。(1)随机序列的产生:计算机产生的随机数字或类似方法(2分);随机试验但未描述随机分配的方法(1分);采用交替分配的方法,如单双号(0分)。(2)随机化隐藏:中心或药房控制分配方案、或用序列编号一致的容器、现场计算机控制、密封不透光的信封或其他使临床医师和受试者无法预知分配序列的方法(2分);只表明使用随机数字表或其他随机分配方案(1分);交替分配、病例号、星期日数、开放式随机号码表、系列编码信封以及任何不能防止分组的可预测性的措施(0分);未使用(0分)。(3)盲法:采用了完全一致的安慰剂片或类似方法(2分);试验陈述为盲法,但未描述方法(1分);未采用双盲或盲的方法不恰当,如片剂和注射剂比较(0分)。(4)撤出与退出:描述了撤出或退出的数目和理由(1分);未描述撤出或退出的数目或理由(0分)。将文献按评价分为两类:1~3分为低质量研究,4~7分为高质量研究。

### 1.5 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。计数资料采用相对优势比(Odds ratio, OR)及其95%可信区间(CI)表示。各纳入研究结果间的异质性采用 $\chi^2$ 检验。当各研究间有统计学同质性( $P>0.1, I^2<50%$ )时,采用固定效应模型分析;如果各研究结果间存在统计学异质性

( $P<0.1, I^2\geq 50%$ ),采用随机效应模型分析。当数据变量存在异质性时,首先分析异质性产生的原因,并用敏感性分析处理,如果仍然无法消除异质性,若其具有临床一致性,则采用随机效应模型合并分析。

### 1.6 文献筛选和资料提取

首先剔除重复文献,再依次按照题目、摘要、全文的方式进行文献识别和筛选。采用自制提取表进行数据提取,提取项目包括研究的一般信息、受试者信息、干预措施信息、方法学信息、结局指标和结果数据等。文献筛选和数据提取均由两名研究人员独立进行,之后交叉核对,必要时联系原文献作者核实相关数据或过程,遇到分歧经讨论或第三方协助解决。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选结果与纳入研究基本信息

共检索到483篇文献,排除无关、重复、综述374篇,阅读摘要排除无法获得全文及数据提取困难的文献56篇,进一步阅读全文按照纳入与排除标准排除文献48篇,最终纳入5项研究,合计884例患者<sup>[2-6]</sup>。文献发表时间为2010-2013年。文献筛选流程见图1;纳入研究基本信息见表1。

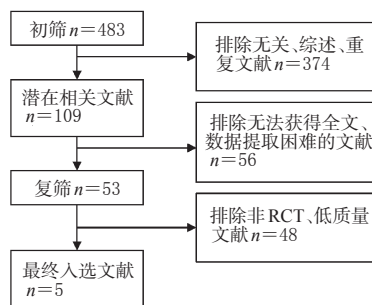


图1 文献筛选过程

Fig 1 Literature screening process

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 Basic characteristics of included studies

第一作者	发表年份	组别	例数	男性/女性,例	干预措施	结局指标
阎飞 <sup>[2]</sup>	2013	试验组	43	25/18	多西他赛37.5 mg/m <sup>2</sup> , d <sub>1</sub> , d <sub>8</sub> ; 替吉奥80 mg/m <sup>2</sup>	①③④
		对照组	40	24/16	多西他赛37.5 mg/m <sup>2</sup> , d <sub>1</sub> , d <sub>8</sub> ; 顺铂15 mg/m <sup>2</sup> , d <sub>1-5</sub>	
梁华 <sup>[3]</sup>	2012	试验组	44	29/15	根据体表面积(BSA)调整替吉奥剂量; BSA≤1.25 m <sup>2</sup> , 40 mg; 1.25 m <sup>2</sup> <BSA≤1.5 m <sup>2</sup> , 50 mg; BSA>1.5 m <sup>2</sup> , 60 mg; 顺铂25 mg/m <sup>2</sup> , d <sub>1-3</sub>	①②③④
		对照组	51	32/19	吉西他滨1 000 mg/m <sup>2</sup> , d <sub>1</sub> , d <sub>8</sub> ; 顺铂25 mg/m <sup>2</sup> , d <sub>1-3</sub>	
刘萍 <sup>[4]</sup>	2013	试验组	44	25/19	替吉奥80 mg/m <sup>2</sup>	①④
		对照组	44	23/21	吉西他滨1 000 mg/m <sup>2</sup> , d <sub>1</sub> , d <sub>8</sub>	
Segawa Y <sup>[5]</sup>	2010	试验组	31	26/5	多西他赛40 mg/m <sup>2</sup> , d <sub>1</sub> ; 替吉奥80 mg/m <sup>2</sup>	①②③
		对照组	29	23/6	多西他赛40 mg/m <sup>2</sup> , d <sub>1</sub>	
Okamoto I <sup>[6]</sup>	2010	试验组	279	215/65	卡铂(AUC, 5), d <sub>1</sub> ; 替吉奥80 mg/m <sup>2</sup>	①②③
		对照组	279	213/66	卡铂(AUC, 6), d <sub>1</sub> ; 紫杉醇200 mg/m <sup>2</sup> , d <sub>1</sub>	

### 2.2 纳入研究方法学质量评价结果

纳入研究Jadad量表评价结果见表2。

表2 纳入研究方法学质量评价

Tab 2 Quality evaluation of included studies

第一作者	发表年份	随机序列的产生	随机化隐藏	盲法	撤出与退出	Jadad评分
阎飞 <sup>[2]</sup>	2013	随机数字表法	有描述	未描述	有描述	4
梁华 <sup>[3]</sup>	2012	提及随机	未描述	未描述	有描述	2
刘萍 <sup>[4]</sup>	2013	抽签法	有描述	未描述	有描述	4
Segawa Y <sup>[5]</sup>	2010	提及随机	中心控制	未描述	有描述	4
Okamoto I <sup>[6]</sup>	2010	提及随机	中心控制	未描述	有描述	4

### 2.3 Meta分析结果

#### 2.3.1 近期疗效有效率 5项研究均报道了近期疗效有效

率<sup>[2-6]</sup>,各研究结果间存在统计学异质性( $P=0.05, I^2=59%$ ),采用随机效应模型分析,详见图2。Meta分析结果显示,两组患者近期疗效有效率比较差异无统计学意义[OR=1.02, 95% CI(0.57, 1.82),  $P=0.96$ ]。

2.3.2 1年生存率 3项研究报道了1年生存率<sup>[3,5-6]</sup>,各研究结果间有统计学异质性( $P=0.02, I^2=74%$ ),采用随机效应模型分析,详见图3。Meta分析结果显示,两组患者1年生存率比较差异无统计学意义[OR=1.62, 95% CI(0.70, 3.76),  $P=0.26$ ]。

2.3.3 白细胞减少发生率 4项研究报道了患者白细胞减少的发生率<sup>[2-3,5-6]</sup>,各研究结果间无统计学异质性( $P=0.12, I^2=$

49%),采用固定效应模型分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者的白细胞减少发生率显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义[OR=0.23,95%CI(0.16,0.32), $P<0.000$ ]。

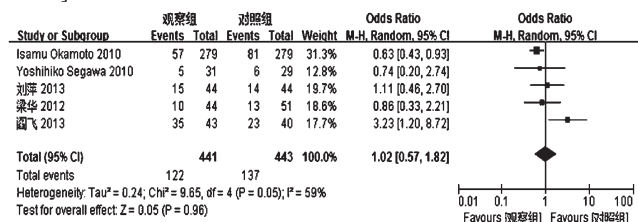


图2 两组患者近期疗效有效率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of short-term total effective in 2 groups

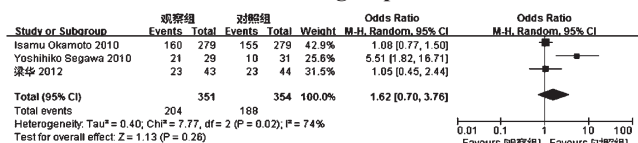


图3 两组患者1年生存率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of 1-year survival rate in 2 groups

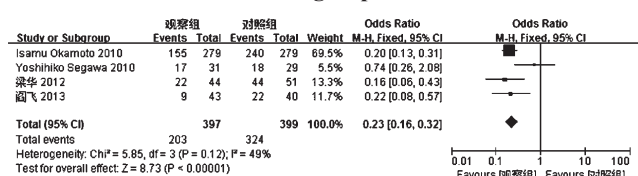


图4 两组患者白细胞减少发生率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of WBC reduce in 2 groups

2.3.4 胃肠道反应发生率 3项研究报道了胃肠道反应发生率<sup>[2-4]</sup>,各研究结果间有统计学异质性( $P=0.04, I^2=69%$ ),采用随机效应模型分析,详见图5。Meta分析结果显示,试验组患者胃肠道反应发生率显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义[OR=0.35,95%CI(0.14,0.88), $P=0.03$ ]。

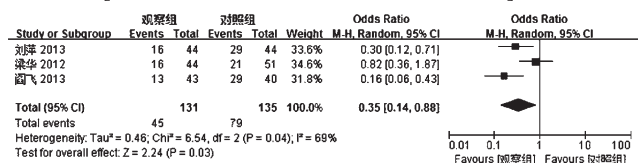


图5 两组患者胃肠道反应发生率的Meta分析森林图

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

### 3 讨论

治疗NSCLC的常规化疗方案主要是以铂类为基础的治疗方案,但随着该类方案耐药率的增高,用于NSCLC的治疗药物日益减少<sup>[7-8]</sup>。5-氟尿嘧啶(5-Fu)是胃肠道肿瘤治疗的首选药,但对NSCLC疗效并不理想,其主要原因在于NSCLC是二氢尿嘧啶脱氢酶(DPD)高活性肿瘤,5-Fu进入体内被其迅速分解而无法发挥抗肿瘤作用。替吉奥由替加氟、吉美嘧啶(CDHP)及奥替拉西钾(OXO)按1:0.4:1(物质的量比值)组成,CDHP抑制DPD,阻止5-Fu被降解,使半衰期长达12h;而OXO能够特异性抑制肠道黏膜细胞内乳清酸核糖转移酶,阻断5-Fu的磷酸化,使5-Fu的磷酸化产物降低而减少其胃肠道

不良反应<sup>[9]</sup>。Komiyama K等<sup>[10]</sup>报道了替吉奥联合多西他赛治疗NSCLC的临床研究,其总有效率为34.3%,中位无进展生存期为150.5d。Satouchi M等<sup>[11]</sup>也报道了替吉奥联合吉西他滨治疗NSCLC的有效率为28.9%,中位生存期为18.8个月。

目前,对替吉奥治疗NSCLC的报道日趋增多,但仍缺乏系统评价。本文采用Meta分析的方法评价替吉奥治疗NSCLC的近期疗效、1年生存率、不良反应,结果显示替吉奥联合化疗的近期疗效及1年生存率与常规化疗方案相比无显著性差异( $P=0.96, P=0.26$ ),替吉奥治疗组较常规化疗方案显著降低了患者白细胞减少发生率( $P<0.000$ )与胃肠道反应发生率( $P=0.03$ )。提示替吉奥治疗中晚期NSCLC具有一定的临床效果并可减少不良反应的发生。

本研究尚存在不足之处,虽然纳入的文献均为RCT,研究质量尚可,但研究结果之间仍存在异质性,尤其国内与国外的研究结果存在偏差,同时纳入文献的样本量较小,降低了分析结果的准确度。笔者建议今后研究可采用随机、分配隐藏及双盲设计,扩大样本量,并关注替吉奥治疗中晚期NSCLC的远期疗效指标,以为替吉奥在临床更好地使用提供可靠依据。

### 参考文献

- [1] Totani Y, Saito Y, Hayashi M, et al. A phase II study of S-1 monotherapy as second-line treatment for advanced non-small cell lung Cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 64(6): 1 181.
- [2] 阎飞,李兴华.替吉奥化疗应用于中晚期肺癌的近期疗效和安全性评估[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2013, 20(4): 359.
- [3] 梁华,张海梅,贺文茜,等.替吉奥联合顺铂与吉西他滨联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的疗效对比观察[J]. *中国老年保健医学*, 2012, 10(4): 101.
- [4] 刘萍.替吉奥维持治疗晚期非小细胞肺癌临床疗效观察[J]. *中国全科医学*, 2013, 16(9): 1 038.
- [5] Segawa Y, Kiura K, Hotta K, et al. A randomized phase II study of a combination of docetaxel and S-1 versus docetaxel monotherapy in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy[J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2010, 5(9): 1 430.
- [6] Okamoto I, Yoshioka H, Morita S, et al. Phase III trial comparing oral S-1 plus carboplatin with paclitaxel plus carboplatin in Chemotherapy-Naive patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a west Japan oncology group study[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2010, 28(36): 5 240.
- [7] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007[J]. *CA Cancer J Clin*, 2007, 57(1): 43.
- [8] Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American society of clinical oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(2): 330.
- [9] 樊翠珍,初玉平,戴红.卡培他滨联合奥沙利铂与替吉奥联合奥沙利铂治疗进展期胃癌的对比研究[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2011, 16(8): 725.

# 利奈唑胺对比糖肽类抗菌药物治疗MRSA相关性院内获得性肺炎的疗效和安全性的Meta分析

林春燕\*, 刘晓妍, 刘升明\*(暨南大学附属第一医院, 广州 510630)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)20-1900-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.20.26

**摘要** 目的:系统评价利奈唑胺对比糖肽类抗菌药物治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)相关性院内获得性肺炎的疗效和安全性。方法:计算机检索Medline、EMBase、OVID、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、维普及万方数据库,查找利奈唑胺对比糖肽类抗菌药物治疗MRSA相关性院内获得性肺炎的随机对照试验(RCT)。对符合条件的RCT进行资料提取和质量评价后,采用Rev Man 5.1统计软件进行Meta分析。结果:共纳入8项RCT,合计1966例患者。Meta分析结果显示,利奈唑胺治疗MRSA相关性院内获得性肺炎的临床治愈率[RR=1.10,95%CI(1.01,1.20), $P=0.03$ ]、微生物清除率[RR=1.14,95%CI(1.03,1.27), $P=0.01$ ]均高于糖肽类抗菌药物;而两者的病死率[RR=0.86,95%CI(0.68,1.08), $P=0.20$ ]和不良反应发生率[RR=1.05,95%CI(0.94,1.16), $P=0.41$ ]比较差异无统计学意义。结论:利奈唑胺较糖肽类抗菌药物治疗MRSA相关性院内获得性肺炎可以提高患者的临床治愈率和微生物清除率,但是不能改善患者病死率及不良反应发生率。限于研究的设计及报告质量,该结论仍有进一步评价的必要。

**关键词** 利奈唑胺;糖肽类抗菌药物;万古霉素;替考拉宁;耐甲氧西林金黄色葡萄球菌;院内获得性肺炎;Meta分析

## A Meta-analysis of Therapeutic Efficacy and Safety of Linezolid vs. Glycopeptide Antibiotic in the Treatment of MRSA Relative Nosocomial Pneumonia

LIN Chun-yan, LIU Xiao-yan, LIU Sheng-ming (The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To evaluate therapeutic efficacy and safety of linezolid vs. glycopeptide antibiotic in the treatment of MRSA related nosocomial pneumonia systematically. METHODS: Randomized controlled trials (RCTs) about linezolid vs. glycopeptide antibiotic in the treatment of MRSA relative nosocomial pneumonia were searched from Medline, EMBase, OVID, CBM, CNKI, VIP and WanFang database. The quality of included RCTs were evaluated and the data were extracted. Meta-analysis was performed with Rev Man 5.1 software. RESULTS: 8 RCTs were included, involving 1966 patients. Meta-analysis showed that clinical cure rate [RR=1.10, 95% CI(1.01, 1.20),  $P=0.03$ ] and microbial clearance rate [RR=1.14, 95% CI(1.03, 1.27),  $P=0.01$ ] of linezolid group were significantly higher than those of glycopeptide antibiotic group; but there were no significant differences in mortality [RR=0.86, 95% CI(0.68, 1.08),  $P=0.20$ ] and the incidence of ADR [RR=1.05, 95% CI(0.94, 1.16),  $P=0.41$ ]. CONCLUSIONS: Compared with glycopeptide antibiotics, linezolid can improve clinical cure rate and microbial clearance rate in patients with MRSA related nosocomial pneumonia, but has no effect on the mortality and the incidence of ADR. Due to small-scale and low quality of included studies, more large-scale and high quality RCTs are required for the validation of the conclusion.

**KEYWORDS** Linezolid; Glycopeptide antibiotics; Vancomycin; Teicoplanin; MRSA; Nosocomial pneumonia; Meta-analysis

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(Methicillin sensitive staphylococcus aureus, MRSA)是引起院内获得性肺炎(Nosocomial pneumonia, NP)的重要病原体。长期以来,糖肽类抗菌药物如

万古霉素、替考拉宁是治疗革兰阳性菌感染的首选药物,尤其对MRSA引起的NP,使用万古霉素可明显降低病死率。然而,随着抗菌药物的广泛使用,细菌耐药的不断增多,使糖肽

[10] Komiyama K, Kobayashi K, Minezaki S, *et al.* Phase I / II trial of a biweekly combination of S-1 plus docetaxel in patients with previously treated non-small cell lung can-

\* 硕士研究生。研究方向:呼吸系统疾病。电话:020-38688629。E-mail:feyforyou123@126.com

# 通信作者:教授。研究方向:呼吸系统疾病。电话:020-38688629。E-mail:tlsm@jnu.edu.cn

cer (KRS0-0601)[J]. *Br J Cancer*, 2012, 107(9):1474.

[11] Satouchi M, Kotani Y, Katakami N, *et al.* Randomized phase II study of two different schedules of gemcitabine and oral S-1 in chemo-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2010, 5(5):696.

(收稿日期:2013-10-22 修回日期:2014-03-25)