

洛铂对比顺铂治疗晚期非小细胞肺癌疗效和安全性的Meta分析[△]

赵凤芝*,徐 萌#,赵建夫(暨南大学附属第一医院,广州 510632)

中图分类号 R734.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)36-3377-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.36.05

摘要 目的:系统评价以洛铂为主的联合化疗方案对比以顺铂为主的联合化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效和安全性,以为临床提供循证参考。方法:计算机检索 Cochrane Library、PubMed、EMBase、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、维普中文期刊数据库、万方数据库,纳入以洛铂为主的联合化疗方案对比以顺铂为主的联合化疗方案治疗晚期NSCLC的随机对照试验(RCT),运用改良后的Jadad量表评价纳入文献的方法学质量,并采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.2统计学软件进行Meta分析。结果:共纳入11项RCT,合计724例患者。Meta分析结果显示,试验组患者的客观缓解率[RR=0.96,95%CI(0.79,1.16), $P=0.65$]、白细胞减少发生率[RR=0.95,95%CI(0.83,1.08), $P=0.42$]和血小板减少发生率[RR=0.96,95%CI(0.80,1.15), $P=0.68$]与对照组比较差异无统计学意义;试验组患者恶心呕吐发生率[RR=0.55,95%CI(0.46,0.64), $P<0.05$]、腹泻发生率[RR=0.43,95%CI(0.31,0.61), $P<0.05$]显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义。结论:以洛铂为主的联合化疗方案治疗NSCLC患者的疗效与以顺铂为主的联合化疗方案相当,但安全性优于后者。由于纳入研究的样本量偏小、质量较低,该结论尚需大样本、多中心的RCT进一步验证。

关键词 非小细胞肺癌;洛铂;顺铂;Meta分析;随机对照试验

Efficacy and Safety of Lobaplatin-based versus Cisplatin-based Chemotherapy in the Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis

ZHAO Feng-zhi, XU Meng, ZHAO Jian-fu (The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510632, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate therapeutic efficacy and safety of lobaplatin-based vs cisplatin-based chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), and to provide evidence-based reference for clinical use. METHODS: Retrieved from Cochrane Library, PubMed, EMBase, CNKI, CBM, VIP and Wanfang database, RCT about lobaplatin-based chemotherapy versus cisplatin-based chemotherapy for advanced NSCLC were included. The quality of included literatures was evaluated by modified Jadad scale, and Rev Man 5.2 software was adopted for Meta-analysis. RESULTS: A total of 11 RCT were included, involving 724 patients. Meta-analysis showed there was no statistical significance in objective response rate (ORR) [RR=0.96, 95% CI (0.79, 1.16), $P=0.65$], the incidence of leucopenia [RR=0.95, 95% CI (0.83, 1.08), $P=0.42$] and thrombocytopenia [RR=0.96, 95% CI (0.80, 1.15), $P=0.68$] in trial groups, compared with control group. The incidence of nausea and vomiting [RR=0.55, 95% CI (0.46, 0.46), $P<0.05$] and diarrhea [RR=0.43, 95% CI (0.31, 0.61), $P<0.05$] in trial group was significantly lower than in control group, there was statistical significance. CONCLUSIONS: Although therapeutic efficacy of lobaplatin-based chemotherapy is similar to cisplatin-based chemotherapy for NSCLC, but the former is safer than the latter. Due to small-scale and low-quality included studies, more large-scale and multi-center RCTs are required for the conclusion validation.

KEYWORDS Non-small cell lung cancer; Lobaplatin; Cisplatin; Meta-analysis; RCT

肺癌已成为全世界发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌(NSCLC)占肺癌的80%以上^[1]。化疗是晚期NSCLC的主要治疗方法,其中含铂类[主要为顺铂(DDP)]药物的联合方案被认为是治疗晚期NSCLC最常用的方案^[2-3],但DDP的毒副作用和易耐药性明显限制了其临床的应用。洛铂(LBP)是第三代铂类抗肿瘤药物,它与DDP的抗肿瘤活性相似,但肾毒性、神经系统毒性和胃肠道反应较轻,且对DDP无

交叉耐药^[3]。近年来,以LBP为主的联合化疗方案已开始应用于NSCLC,且显示了较好的临床疗效。但是,各研究较为分散、样本量较小,临床参考价值有限。同时,目前尚无以LBP为主的联合化疗方案治疗晚期NSCLC的循证医学报道。因此,本研究采用Meta方法,系统评价了以LBP为主的联合化疗方案对比以DDP为主的联合化疗方案治疗晚期NSCLC的疗效和安全性,以为临床治疗提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT)。

1.1.2 研究对象 经病理学或细胞学确诊证实的Ⅲ~Ⅳ晚期NSCLC患者,且卡氏评分>60分或体力状况(ECOG)评分为0~2分,心、肝、肾功能和血常规检查基本正常。

△基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81273814);国家高技术研究发展计划课题(No.2009AA02Z112)

*硕士研究生。研究方向:肿瘤分子诊治。E-mail:358099920@qq.com

#通信作者:主任医师,教授,博士。研究方向:肿瘤分子诊治。E-mail:xumengjinan@yahoo.com

1.1.3 干预措施 试验组患者给予以LBP为主的联合化疗方案,对照组患者给予以DDP为主的联合化疗方案。

1.1.4 结局指标 疗效指标:①客观缓解率(ORR);安全性指标:②恶心呕吐发生率、③腹泻发生率、④白细胞减少发生率、⑤血小板减少发生率。ORR为完全缓解(CR)和部分缓解(PR)的病例数之和,是肿瘤(主要是实体瘤)最常见的衡量疗效的指标。疗效评价标准为世界卫生组织(WHO)或其他实体瘤疗效评价标准(RECIST)。

1.1.5 排除标准 ①非临床试验研究;②不以LBP为基础的联合化疗试验;③未提及有效的统计学数据;④非RCT。

1.2 文献检索

计算机检索Cochrane Library、PubMed、EMbase、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普数据库、万方数据库。检索时限从建库起至2013年12月。中文检索词:“洛铂”“顺铂”“非小细胞肺癌”“联合化疗”;英文检索词:“lobaplatin”“LBP”“Cisplatin”“DDP”“non-small cell lung cancer”“NSCLC”。

1.3 文献筛选和资料提取

由两位研究者独立阅读所获文献进行资料提取,并交叉核对。提取数据包括:文献发表的时间;试验组和对照组的干预措施;药物使用剂量;纳入标准和排除标准;样本量;一般资料,如年龄、临床分期;主要结局指标;失访及随访记录;不良反应;客观缓解率及中位生存期。对有分歧而难以确定的试验通过讨论决定其是否纳入。

1.4 质量评价

两位评价员独立选择试验、提取资料,按改良后的Jadad量表[评价的标准包括随机分配方法、分配方案隐藏、研究对象和治疗方案实施者和研究结果评价者是否采用盲法,有无失

访和退出,有无进行意向性分析(ITT分析),是否选择性报告结果]对RCT的质量进行评价^[4],对于每一个研究结果的内容作出“低度偏倚”“高度偏倚”和“不清楚”(缺少相关信息或偏倚情况不确定)的判断。总分为7分,1~3分为低质量研究,4~7分为高质量研究。对所纳入文献的发表是否存在偏倚和偏倚的大小采用倒漏斗图分析。

1.5 统计学方法

采用Cochrane协作组提供的Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析,计数资料采用相对危险度(RR)及其95%CI表示。采用 χ^2 检验和 I^2 检验统计异质性。各研究间无统计学异质性($P>0.1, I^2<50%$)时,采用固定效应模型对各研究进行Meta分析;当各研究间存在统计学异质性($P\leq 0.1, I^2\geq 50%$)时,采用随机效应模型进行Meta分析,同时分析异质性来源,并进行亚组分析。异质性来源于低质量研究时,进行敏感性分析。若两组间异质性过大或无法找到数据来源时,就采用描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检出相关文献1249篇,去重后通过阅读文题和摘要初步纳入文献15篇,进一步阅读全文,排除非RCT,最终纳入11篇文献^[5-15],均是中文文献。11项RCT共纳入724例患者(试验组376例,对照组348例)。其中,LBP+培美曲塞(Pemetrexed)vs DDP+Pemetrexed的2篇^[8-9],LBP+紫杉醇(TAX)vs DDP+TAX的3篇^[6,10,12],LBP+长春瑞滨(NVB)vs DDP+NVB的2篇^[5,7],LBP+吉西他滨(GEM)vs DDP+GEM的3篇^[11,13,15],LBP+多西他赛(Docetaxel)vs DDP+Docetaxel 1篇^[13],LBP+依托泊苷(Etoposide)vs DDP+Etoposide 1篇^[13]。进入分析的文献两组基线资料均具有可比性,纳入研究基本特征见表1。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 Basic information of included studies

第一作者及发表年份	组别	例数	年龄,岁	肿瘤分期	干预措施	疗程,周期	结局指标	客观缓解率,例(%)	中位生存期,月
汪晓洁 ^[5] (2009)	试验组	34	38~67	Ⅲb~Ⅳ	LBP 30 mg/m ² , ivgtt, d ₁ +NVB 25 mg/m ² , ivgtt, d _{1,8}	3	①③④⑤	14(41.20)	8.6
	对照组	30	38~70	Ⅲb~Ⅳ	DDP 30 mg/m ² , ivgtt, d _{2,4} +NVB 25 mg/m ² , ivgtt, d _{1,8}	3	①③④⑤	13(43.30)	8.9
刘鲁平 ^[6] (2011)	试验组	24	36~71	Ⅲ~Ⅳ	LBP 30 mg/m ² , ivgtt, d ₁ +TAX 30 mg/m ² , ivgtt, d ₁	2	①③	10(41.67)	9.2
	对照组	24	36~71	Ⅲ~Ⅳ	DDP 30 mg/m ² , ivgtt, d _{2,4} +TAX 135 mg/m ² , ivgtt, d ₁	2	①③	9(37.50)	8.7
石建华 ^[7] (2008)	试验组	30	37~76	Ⅲb~Ⅳ	LBP 50 mg/m ² , d ₁ +NVB 25 mg/m ² , ivgtt, d _{1,8}	2	①③④⑤	11(36.00)	8.7
	对照组	30	40~73	Ⅲb~Ⅳ	DDP 25 mg/m ² , ivgtt, d _{1,3} +NVB 25 mg/m ² , ivgtt, d _{1,8}	2	①③④⑤	12(40.00)	8.9
董岩 ^[8] (2011)	试验组	34	41~67	Ⅲb~Ⅳ	LBP 30 mg/m ² , ivgtt, d ₂ +Pemetrexed 500 mg/m ² , ivgtt, d ₁	2	①②③④⑤	9(26.47)	9.6
	对照组	30	44~70	Ⅲb~Ⅳ	DDP 75 mg/m ² , ivgtt, d ₂ +Pemetrexed 500 mg/m ² , ivgtt, d ₁	2	①②③④⑤	7(23.33)	9.4
朱颖贵 ^[9] (2012)	试验组	29	41~67	Ⅲa~Ⅳ	LBP 30 mg/m ² , ivgtt, d ₂ +Pemetrexed 500 mg/m ² , ivgtt, d ₁	≥2	①②③④⑤	7(24.10)	9.3
	对照组	29	44~70	Ⅲa~Ⅳ	DDP 30 mg/m ² , ivgtt, d _{1,3} +Pemetrexed 500 mg/m ² , ivgtt, d ₁	≥2	①②③④⑤	6(20.70)	9.1
马玉荣 ^[10] (2012)	试验组	18	36~78	Ⅲ~Ⅳ	LBP 50 mg/m ² , ivgtt, d ₁ , +TAX 135 mg/m ² , ivgtt, d ₁	2	①③	8(41.20)	9.0
	对照组	18	36~78	Ⅲ~Ⅳ	DDP 30 mg/m ² , ivgtt, d _{1,3} +TAX 135 mg/m ² , ivgtt, d ₁	2	①③	7(38.00)	8.5
曾洪生 ^[11] (2011)	试验组	25	33~76	Ⅲ~Ⅳ	LBP 30 mg/m ² , ivgtt, d ₂ +GEM 1 000 mg/m ² , ivgtt, d _{1,8}	2	①③④⑤	9(36.00)	9.6
	对照组	26	33~76	Ⅲ~Ⅳ	DDP 25 mg/m ² , ivgtt, d _{2,4} +GEM 1000 mg/m ² , ivgtt, d _{1,8}	2	①③④⑤	10(38.00)	10.3
赵延江 ^[12] (2013)	试验组	39	65~72	Ⅲa~Ⅳ	LBP 30 mg/m ² , ivgtt, d ₁ +TAX 135 mg/m ² , ivgtt, d ₁	2	①②③④⑤	15(38.46)	未提及
	对照组	39	65~72	Ⅲa~Ⅳ	DDP 75 mg/m ² , ivgtt, d _{1,3} +TAX 135 mg/m ² , ivgtt, d ₁	2	①②③④⑤	14(35.90)	未提及
管薇 ^[13] (2013)	试验组	13	58.71	未提及	LBP 30 mg/m ² , ivgtt, d ₂ +GEM 1 000 mg/m ² , ivgtt, d _{1,8}	≥2	①②③④⑤	4(30.80)	未提及
	对照组	12	58.71	未提及	DDP 75 mg/m ² , ivgtt, d ₂ +GEM 1 000 mg/m ² , ivgtt, d _{1,8}	≥2	①②③④⑤	6(50.00)	未提及
	试验组	25	58.71	未提及	LBP 30 mg/m ² , ivgtt, d ₂ +Docetaxel 175 mg/m ² , ivgtt, d ₁	≥2	①②③④⑤	8(32.00)	未提及
	对照组	13	58.71	未提及	DDP 75 mg/m ² , ivgtt, d ₂ +Docetaxel 175 mg/m ² , ivgtt, d ₁	≥2	①②③④⑤	5(38.50)	未提及
	试验组	14	58.71	未提及	LBP 30 mg/m ² , ivgtt, d ₁ +Etoposide 100 mg/m ² , ivgtt, d _{1,3}	≥2	①②③④⑤	9(64.30)	未提及
	对照组	21	58.71	未提及	DDP 75 mg/m ² , ivgtt, d ₁ +Etoposide 100 mg/m ² , ivgtt, d _{1,3}	≥2	①②③④⑤	15(71.00)	未提及
吴明月 ^[14] (2013)	试验组	56	≤72	未提及	LBP 30 mg/m ² , ivgtt, d ₁ +GEM 1 000 mg/m ² , ivgtt, d _{1,8}	≥2	①③④⑤	23(41.10)	未提及
	对照组	53	≤72	未提及	DDP 80 mg/m ² , ivgtt, d _{1,3} +GEM 1 000 mg/m ² , ivgtt, d _{1,8}	≥2	①③④⑤	24(45.30)	未提及
贾奇 ^[15] (2012)	试验组	未提及	45~78	未提及	LBP 30 mg/m ² , ivgtt, d ₁ +GEM 1 000 mg/m ² , ivgtt, d _{1,8}	2	②③④⑤	未提及	未提及

2.2 纳入文献质量评价结果

纳入的11项RCT中,均是用随机对照方法,但仅有4项^[12-15]注明了利用随机数字表方法,均无失访/退出病例,其余未作描述。纳入研究的质量评价结果见表2。

表2 纳入研究的方法学质量评价结果

Table 2 Methodology quality evaluation of included studies

第一作者及发表年份	研究对像分配方法	分配方案是否隐藏	失访/退出	ITT分析	选择性报告结果	是否采用盲法	Jadad得分
汪晓洁 ^[9] (2009)	随机分配	未提及	0	未提及	未提及	未提及	3
刘鲁平 ^[10] (2011)	随机分配	未提及	0	未提及	未提及	未提及	3
石建华 ^[11] (2008)	随机分配	未提及	0	未提及	未提及	未提及	3
董岩 ^[12] (2011)	随机分配	未提及	0	未提及	未提及	未提及	3
朱颖贵 ^[13] (2012)	随机分配	未提及	0	未提及	未提及	未提及	3
马玉荣 ^[14] (2012)	随机分配	未提及	0	未提及	未提及	未提及	3
曾洪生 ^[15] (2011)	随机分配	未提及	0	未提及	未提及	未提及	3
赵延江 ^[16] (2013)	随机数字表	未提及	0	未提及	未提及	未提及	4
管薇 ^[17] (2013)	随机数字表	未提及	0	未提及	未提及	未提及	4
吴明月 ^[18] (2013)	随机数字表	未提及	0	未提及	未提及	未提及	4
贾奇 ^[19] (2012)	随机数字表	未提及	0	未提及	未提及	未提及	4

2.3 Meta分析结果

2.3.1 ORR 10项研究(653例患者)报道了ORR^[5-14],各研究间无统计学异质性($P=1.00, I^2=0$),采用固定效应模型分析。详见图1。Meta分析结果显示,两组患者ORR比较差异无统计学意义[RR=0.96,95%CI(0.79,1.16), $P=0.65$]。通过亚组分析可以看出LBP+GEM、NVB、Pemetrexed、TAX、Etoposide、Docetaxel与DDP联合上述药物相比,患者ORR差异都无统计学意义,其P值分别为0.43、0.76、0.67、0.63、0.66、0.34。提示以LBP为主的联合化疗方案与以DDP为主的联合化疗方案治疗晚期NSCLC的疗效相当。

2.3.2 恶心呕吐发生率 11项研究(724例患者)报道了恶心、呕吐发生率^[5-15],各研究间无统计学异质性($P=0.87, I^2=0$),采用固定效应模型分析,详见图2。Meta分析结果显示,两组患者恶心呕吐发生率比较差异有统计学意义[RR=0.55,95%CI(0.46,0.64), $P<0.05$],提示以LBP为主的联合化疗方案与以DDP为主的联合化疗方案治疗晚期NSCLC相比恶心呕吐的发生率低。

2.3.3 腹泻发生率 5项研究(356例患者)报道了腹泻发生率^[8-9,12-13,15],各研究间无统计学异质性($P=0.66, I^2=0$),采用固定效应模型分析,详见图3。Meta分析结果显示,两组患者腹泻发生率比较差异有统计学意义[RR=0.43,95%CI(0.31,0.61), $P<0.05$],提示以LBP为主的联合化疗方案与以DDP为主的联合化疗方案治疗晚期NSCLC相比腹泻发生率少。

2.3.4 白细胞减少发生率^[5-15] 11项研究(731例患者)报道了白细胞减少发生率,各研究间无统计学异质性($P=0.09, I^2=37%$),采用固定效应模型分析,详见图4。Meta结果显示,两组患者白细胞减少发生率比较差异无统计学意义[RR=0.95,95%CI(0.83,1.08), $P=0.42$],提示以LBP为主的联合化疗方案与以DDP为主的联合化疗方案治疗晚期NSCLC相比白细胞减少发生率相当。

2.3.5 血小板减少发生率 9项研究(650例患者)报道了血小板减少发生率^[5,7-9,11-15],各研究间无统计学异质性($P=0.03, I^2=49%$),采用固定效应模型分析,详见图5。Meta分析结果

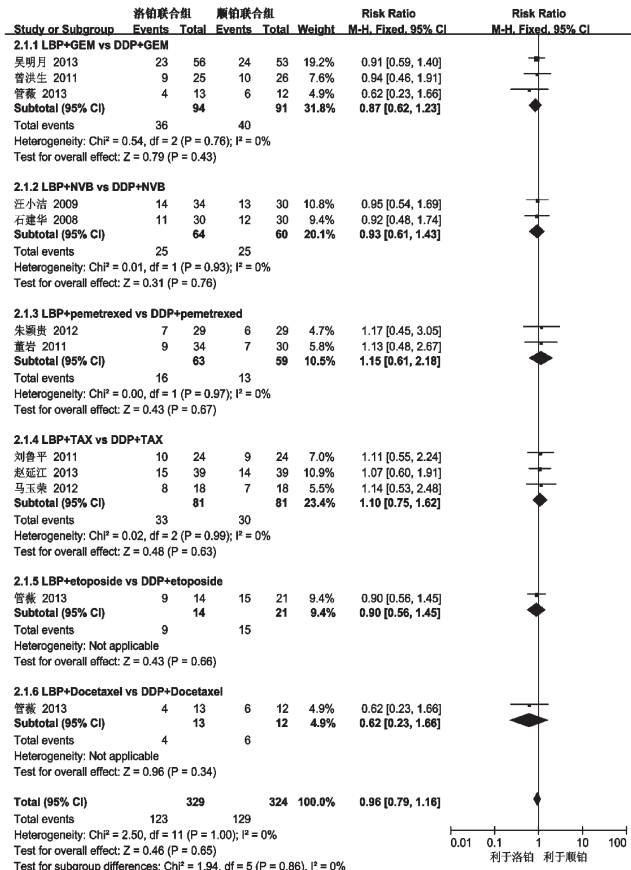


图1 两组患者ORR的Meta分析森林图
Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of ORR between 2 groups

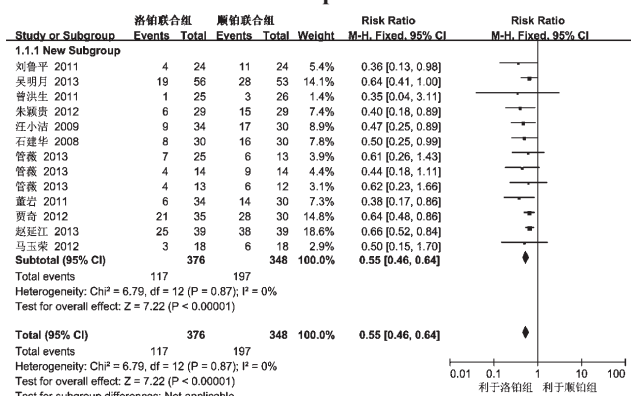


图2 两组患者恶心呕吐发生率的Meta分析森林图
Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of nausea and vomiting in 2 groups

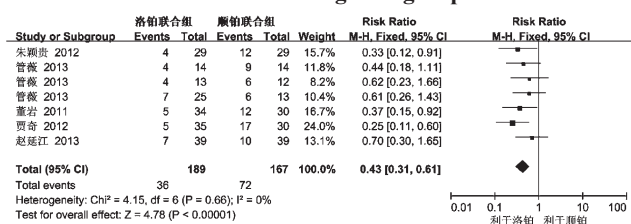


图3 两组患者腹泻发生率的Meta分析森林图
Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of diarrhea in 2 groups

显示,两组患者血小板减少发生率差异无统计学意义[RR=0.96,95%CI(0.80,1.15), $P=0.68$],提示以LBP为主的联合化疗方案与以DDP为主的联合化疗方案治疗晚期NSCLC的血小板发生率相当。

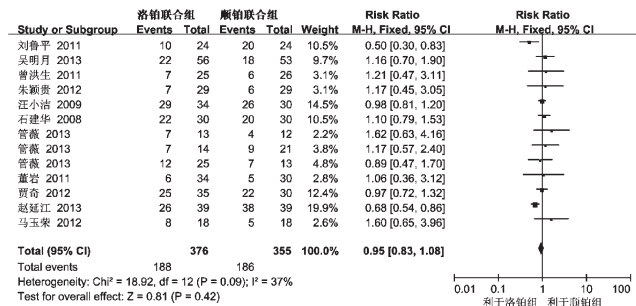


图4 两组患者白细胞减少发生率的Meta分析森林图

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

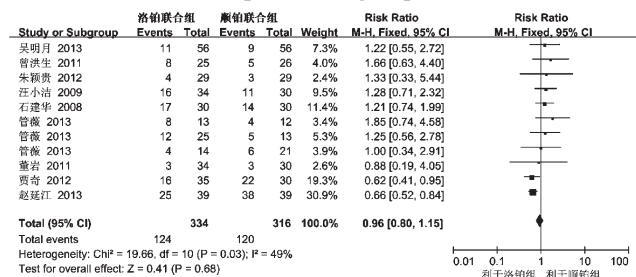


图5 两组患者血小板减少发生率的Meta分析森林图

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

2.4 文献的发表偏倚情况

对纳入本次Meta分析的11项RCT进行倒漏斗图分析,以效应量RR为横坐标,以SE(log[RR])为纵坐标绘制漏斗图,详见图6、图7、图8、图9、图10。结果显示,左右基本对称,表明各研究的发表偏倚的可能性较小,结果稳健。

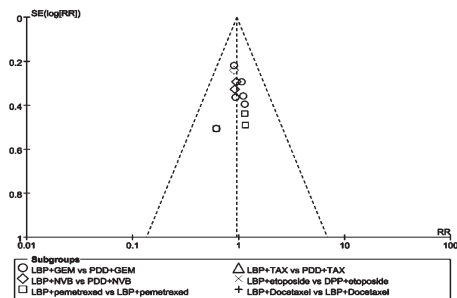


图6 ORR的倒漏斗图

Fig 6 Inverted funnel plot of ORR

3 讨论

晚期NSCLC主要是采取化疗为主的综合治疗方案。现阶段,临床以铂类为基础的化疗方案仍是晚期NSCLC的主要治疗方案。这对于延长患者的生存期和提高患者的生存率具有重要的意义。但是,由于DDP的耳毒性、肾毒性及胃肠道反应等较严重且极易产生耐药,明显限制了其临床应用,特别是对老年及体质较弱的患者,迫切需要新的联合治疗方案应用于临床。

LBP为第三代新型铂类抗癌药物,除了对晚期乳腺癌、

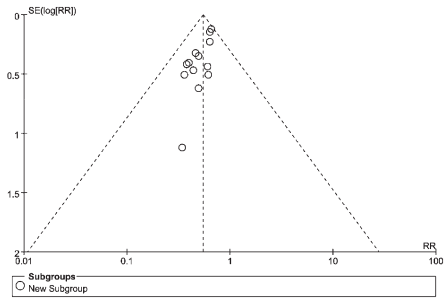


图7 恶心呕吐发生率的倒漏斗图

Fig 7 Inverted funnel plot of nausea and vomiting

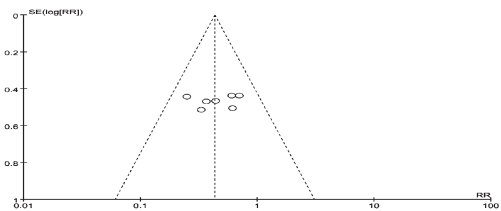


图8 腹泻发生率的倒漏斗图

Fig 8 Inverted funnel plot of diarrhea

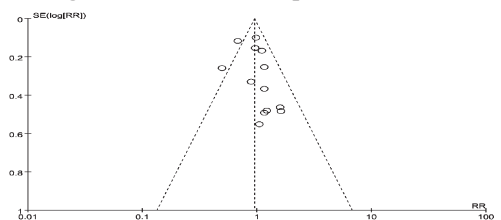


图9 白细胞减少发生率的倒漏斗图

Fig 9 Inverted funnel plot of leucopenia

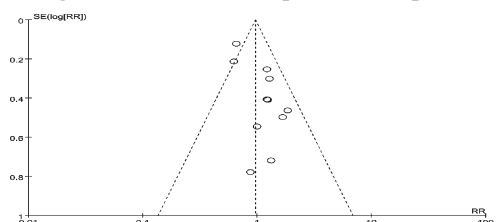


图10 血小板减少发生率的倒漏斗图

Fig 10 Inverted funnel plot of thrombocytopenia

NSCLC和慢性粒细胞白血有效外,临床已证明其对晚期NSCLC、食道癌、胃肠道恶性肿瘤、恶性胸腔积液和腹腔积液有较强的抗癌活性^[16-17],其作用机制与其他铂类相似,通过选择性地抑制肿瘤细胞内DNA合成影响细胞周期,延缓G₁期进入S期和G₂期进入M期,达到抗肿瘤目的。基础研究已证明,LBP显示了与DDP相当的甚至更高的细胞毒作用,且与DDP无交叉耐药,还表现出抗癌活性强、溶解度好、在水中稳定的特点^[18]。

本次研究纳入的11项RCT在试验期间无失访/退出病例。表1对LBP联合组和DDP联合组的基本特征作了描述,可以看出两组患者的中位生存期比较无明显差异。Meta分析主要针对两组的ORR,恶心呕吐、腹泻等消化道不良反应和白细胞减少、血小板减少等骨髓抑制的不良反应作出比较,结果显示,LBP联合化疗治疗晚期NSCLC的ORR不劣于DDP联合化疗,表明对DDP耐药或是用DDP化疗失败的NSCLC患者,LBP可以作为一个较好的替代治疗方案。在恶心呕吐、腹

泻等消化道不良反应方面,LBP治疗组的发生率显著低于DDP治疗组,这与Zhao C等的报道^[19]相符。可能是因为LBP在肿瘤内的药物浓度分布高,而在其他部位的分布浓度低,并且LBP无明显的肾毒性,具有高度的水溶性,能够在48 h内使进入机体内的药物自肾脏排出,且对肝脏无明显的影响作用^[18]。鉴于LBP相对于DDP的这些优势,增加了患者对化疗药物的耐受性,在一定程度上提高患者的生活质量,所以对因消化道反应不能继续化疗或是患有消化道疾病的患者,应选择以LBP为基础的联合化疗方案。LBP最常见的剂量限制性毒性是血小板减少,但本研究结果表明,在血小板减少方面,LBP联合治疗组的发生率并不高于DDP联合治疗组。另外,有趣的是目前还没有关于LBP引起的脱发、肾毒性和神经毒性的报道^[20]。因此可认为,LBP联合化疗方案可用于晚期NSCLC,尤其是对不能耐受DDP或对DDP耐药以及年老体弱的患者。

纳入的11项研究均为RCT,均无隐藏分配方案,且无一采用意向性分析和选择性的报告结果。从Meta分析的各个倒漏斗图来看,所有指标同质性较好,无发表性偏倚,说明本Meta分析结果尚稳定可靠,可为NSCLC临床制订化疗方案提供循证医学依据。本研究纳入的11篇文献方法学质量相对较低,多数未具体描述随机分组方法和盲法,但考虑到肿瘤化疗具有一定的特殊性,所以随机方法的隐藏和盲法的实施有一定的难度。

综上所述,以LBP为主的联合化疗治疗晚期NSCLC患者的疗效与以DDP为主的联合化疗方案疗效相当,但安全性优于后者。由于纳入研究的样本量偏小、质量较低,此结论尚需大样本、多中心的RCT进一步验证。

参考文献

[1] Ettinger DS, Bepler G, Bueno R, *et al.* Non-sm- all cell lung cancer clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2006(4):548.

[2] Socinski MA, Morris DE, Masters GA, *et al.* Chemotherapeutic management of stage IV non-small cell lung cancer[J]. *Chest*, 2003,123(1):226s.

[3] Yu YF, Chen ZW, Zhou Z, *et al.* A Cost-effectiveness analysis of docetaxel versus pemetrexed in second-line chemotherapy for stage III_b or IV non-small cell lung cancer in China[J]. *Chemotherapy*, 2010,56(6):472.

[4] Jadad AR, moore RA, Caoroll D, *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials is blinding necessary[J]. *Controoed Clin Trials*, 1966,17(1):1.

[5] 汪晓洁,寿涛,陈庆,等.洛铂联合长春瑞滨治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J].中国癌症杂志,2009,19(12):929.

[6] 刘鲁平,张玉星.紫杉醇联合洛铂或顺铂治疗晚期非小细胞肺癌48例比较[J].现代肿瘤医学,2011,19(01):78.

[7] 石建华.长春瑞滨联合洛铂与联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的疗效比较[J].现代中西医结合杂志,2008,17(33):5105.

[8] 董岩,李颖,高亚杰.洛铂与顺铂联合培美曲塞一线治疗晚期肺腺癌的临床观察[J].医学与哲学,2011,32(10):27.

[9] 朱颖贵,王辉.培美曲塞联合洛铂或顺铂二线治疗晚期肺腺癌临床观察[J].中国社区医师:医学专业,2012,14(322):60.

[10] 马玉荣.紫杉醇联合洛铂或顺铂治疗晚期非小细胞肺癌36例比较[J].云南医药,2012,33(6):538.

[11] 曾洪生,郭其森,傅玲,等.吉西他滨联合洛铂治疗晚期非小细胞肺癌疗效分析[J].山东医药,2011,51(19):29.

[12] 赵延江.紫杉醇加洛铂治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及安全性评价[J].中国实用医药,2013,8(13)182.

[13] 管薇.洛铂和顺铂分别用于两药联合方案治疗晚期肺癌的对比研究[D].长春:吉林大学,2013.

[14] 吴明月.洛铂或顺铂联合吉西他滨治疗晚期非小细胞肺癌的疗效分析[J].中国医师进修杂志,2013,36(17):66.

[15] 贾奇.洛铂与顺铂在联合化疗方案中毒副作用的比较[C]/2012年中医药防治肿瘤学术年会论文集,2012:279.

[16] Wheate NJ, Walker S, Craig GE, *et al.* The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials[J]. *Dalton Trans*, 2010, 39(35):8113.

[17] Li KW, Li X, Wen TF, *et al.* The effect of postoperative TACE on prognosis of HCC: an update[J]. *Hepatogastroenterology*, 2013, 60(122):248.

[18] McKeage MJ. Lobaplatin, a new antitumour platinum drug[J]. *Exp Opin Invest Drugs*, 2001, 10(1):119.

[19] Zhao C, Wang XJ, Wang S, *et al.* Lobaplatin Combined Floxuridine/Pirarubicin-based Transcatheter Hepatic Arterial Chemoembolization for Unresectable Primary Hepatocellular Carcinoma[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(5):2057.

[20] Welink J, Boven E, Ver morken JB, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lobaplatin (D-19466) in patients with advanced solid tumors, including patients with impaired renal of liver function[J]. *Clin Cancer Res*, 1999,5(9):2349.

(收稿日期:2014-04-27 修回日期:2014-07-31)

《中国药房》杂志——《中国科学引文数据库》(CSCD)来源期刊,欢迎投稿、订阅