

· 药物利用研究 ·

吉西他滨或长春瑞滨联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的系统评价

何志高, 鲍思蔚, 翟晓波 (上海市东方医院药学部, 上海 200120)

[摘要] 目的 利用 Meta 分析评价吉西他滨、长春瑞滨联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的有效性与安全性。方法 检索 Pubmed 数据库和 CHKD 数据库, 纳入随机对照试验, 用专用软件 Review Manager Version 4.2.2 进行系统评价。结果 共有 7 个英文期刊文献研究 1 561 例患者, 10 个中文期刊文献研究 864 例患者纳入系统评价。英文期刊文献 Meta 分析结果显示吉西他滨 + 顺铂方案与长春瑞滨 + 顺铂方案在总缓解率上无区别, 在一年生存率上吉西他滨 + 顺铂方案方案优于长春瑞滨 + 顺铂方案, 中文期刊文献 Meta 分析结果显示两套方案在总缓解率和一年生存率上均无显著性差异。关于毒性反应方面的报道, 中英文期刊文献 Meta 分析结果一致, 吉西他滨 + 顺铂方案中性粒细胞减少发生率低于长春瑞滨 + 顺铂方案, 血小板减少发生率高于长春瑞滨 + 顺铂方案, 恶心呕吐发生率差异无统计学意义。结论 中英文期刊文献在评价吉西他滨、长春瑞滨联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的有效性上有区别。应重视提高中文期刊随机对照研究文献的质量, 同时在晚期非小细胞肺癌治疗过程中, 应结合患者具体情况, 选择对患者生活质量影响较小的方案。

[关键词] 晚期非小细胞肺癌; 化学治疗; 吉西他滨; 长春瑞滨; 顺铂; Meta 分析

[中图分类号] F407.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2012)02-0131-06

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2012.02.015

Meta-analysis of gemcitabine versus vinorelbine combined with cisplatin in treatment of advanced non-small cell lung cancer

HE Zhi-gao, BAO Si-wei, ZHAI Xiao-bo (Department of pharmacy, Shanghai east hospital, Shanghai 200120, China)

[Abstract] **Objective** To compare and evaluate the effectiveness and security of gemcitabine versus vinorelbine combined with cisplatin in treatment of advanced non-small cell lung cancer by Meta-analysis. **Methods** PubMed database and CHKD database were searched, included in randomized controlled trials. Special software Review Manager Version 4.2.2 was used to systematic reviews. **Results** Seven studies of English journals involving 1 561 patients and ten studies of Chinese journals involving 864 patients were included. There was no difference in the overall response from gemcitabine versus vinorelbine in combination with cisplatin by Meta-analysis of English and Chinese journals. But the project of gemcitabine + cisplatin was superior to vinorelbine + cisplatin in 1-year survival rate of English journals and there was no difference in 1-year survival rate by Meta-analysis of Chinese journals. Both English and Chinese journals showed the same reports of toxicity. The incidence rate of neutropenia was higher in vinorelbine + cisplatin, and the thrombocytopenia was higher in gemcitabine + cisplatin, nausea and vomiting and nervous system response were no significant difference between two groups. **Conclusions** The effectiveness of gemcitabine versus vinorelbine combined with cisplatin of advanced non-small cell lung cancer was different. Improving the quality of RCT in Chinese journals was very important.

[Key words] advanced non-small cell lung cancer; chemotherapy; gemcitabine; vinorelbine; cisplatin; Meta-analysis

越来越多的资料表明, 世界上恶性肿瘤死亡率仅次于心脑血管疾病, 而在我国肿瘤患者以每年 200 万人的速度递增, 其中肺癌已经成为我国发病率最高的肿瘤。非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 占有肺癌的 80% 以上。对于失去手术机会和放疗机会的中晚期 (局部进展期 stage III B 和/或转移性 stage IV) NSCLC 的患

者, 化疗是标准的方案^[1]。以铂类为基础的化疗方案一直是晚期 NSCLC 的标准一线方案, Meta 分析显示以铂类为基础的联合化疗与最佳支持治疗相比能够延长生存期, 改善生活质量^[2]。随着科学技术的发展, 抗肿瘤药物的新药不断出现, 在经历了第一代、第二代含铂药物治疗方案后, 以吉西他滨 (GEM)、长春瑞滨 (VNR)、紫杉醇和多西他赛为代表的第三代化疗方案在晚期 NSCLC 中显示了较好的疗效。其中“GEM + 顺铂 (DDP)”与“VNR + DDP”为较常用的两套化疗方案, 本研究分别对中英文期刊文献报道的“GEM + DDP”方

[基金项目] “浦东新区卫生系统医学领先人才培养项目” (PWRd2007-12) 资助。

[作者简介] 何志高 (1965-), 男, 博士, 副教授, 主任药师。Tel: (021) 61569835, E-mail: zhigaohe@hotmail.com.

案与“VNR + DDP”方案治疗晚期 NSCLC 的总缓解率、一年生存率和毒性反应进行 Meta 分析,在比较中英文期刊 Meta 分析结果的同时,也为临床合理选择抗肿瘤药物提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 观察对象 ①年龄 ≥ 18 岁;②经病理学/细胞学检查证实局部进展期(stage III B)和/或转移性(stage IV)非小细胞肺癌患者;③最少3个月的预期寿命;④未接受过化疗的患者;⑤ ECOG ≤ 2 或 Karnofsky ≥ 60 ;⑥无其他不可控制的疾病。

1.1.2 研究类型 随机对照试验。

1.1.3 干预措施 GEM + DDP 方案(GP)与 VNR + DDP 方案(NP)比较。

1.1.4 结局测量指标 ①总缓解率:总缓解率 = 完全缓解(CR) + 部分缓解(PR);②一年生存率;③毒性反应(按照 WHO 毒性反应分级标准,取3~4级毒性反应为测量指标)。

1.2 检索策略 英文期刊文献以 PubMed 为检索对象,限制检索时间为 1995 年 1 月 1 日~2011 年 12 月 31 日,标题为 cancer,文章类型为 randomized controlled trials(RCT)。英文检索词为:advanced non-small cell lung, chemotherapy, gemcitabine, vinorelbine, cisplatin。中文期刊文献以中国医院数字图书馆(CNKI)为检索对象,限制检索时间为 1995 年 1 月 1 日~2011 年 12 月 31 日,中文检索词为晚期非小细胞肺癌,化疗,吉西他滨,长春瑞滨,顺铂。

1.3 数据提取 两位研究者独立阅读,如遇分歧通过讨论或求助同行专家决定是否纳入研究。每篇纳入文献提取以下数据:第一作者,出版年份,质量评分,研究分期,研究对象的一般情况,各组病人的基线可比性,化疗方案,总缓解率,一年生存率,毒性反应(3~4级)。

1.4 质量评价 纳入文献的质量根据 JUNI 文献质量标准评价量表^[3]进行评价:①研究的随机方法是否正确;②是否做到分配隐藏、方法是否正确(分配隐藏是一种通过隐藏分配病人进入干预组的分配序列的分配方法,以避免选择性偏倚的出现。分配隐藏可避免研究者有意或无意地影响受试者被分配入某干预组。)③是否采用盲法;④有无失访或退出,如有失访或退出,是否采用 ITT(intention to treat)分析。

1.5 统计学分析 用相对危险度(relative risk, RR)来分析总缓解率、一年生存率以及毒性反应,所

有统计均使用专用软件 Review Manager version 4.2.2 完成。

2 结果

2.1 文献筛选结果 最初共筛选出英文期刊文献 35 篇文献,剔除联合放疗评价 3 篇,GEM 与 VNR 联合用药 11 篇,GEM 与 VNR 分别联合 DDP 以外其他用药 9 篇,基因扩增、免疫学、组织学 3 篇,重复发表 2 篇,最后入选 7 篇。

中文期刊文献初步筛选 60 篇,剔除非随机对照研究 4 篇,联合放疗评价 1 篇,GEM 与 VNR 联合用药 15 篇,GEM 与 VNR 分别联合 DDP 以外其他用药或未联合 DDP 11 篇,客观指标不全 9 篇,荟萃分析 1 篇,药物经济学评价 1 篇,非初始治疗 8 篇,最后纳入 10 篇。

2.2 纳入文献特征 纳入研究的 7 篇英文期刊文献发表年份均为 2000 年以后,发表国家或地区分别为中国台湾^[4]、意大利^[5-9]和日本^[10],化疗方案为 GEM + DDP 方案与 VNR + DDP 方案。其中 III 期 RCT 试验 5 个^[5,6,8-10],II 期 RCT 试验 1 个^[7],1 篇未说明研究分期^[4]。7 个 RCT 试验均非双盲试验,但都提到了随机对照原则,未提及分配隐藏方法,对失访和中途退出病例均有报道。

纳入研究的 10 篇中文期刊文献均提到随机分组,其中 1 个研究为投币法(简单随机)^[11],1 个研究为随机数字表法^[18],1 个研究为随机信封法^[19],1 个研究为随机开放入组^[16]。所有研究均未提及分配隐藏方法和是否盲法,有 3 个研究提到失访和中途退出病例^[12,13,15],但未进行 ITT 分析。

2.3 统计分析结果 对总缓解率、一年生存率和毒副作用进行统计分析,异质性检验未发现明显偏倚($P > 0.05$),在统计分析时均采用固定效应模型分析。

2.3.1 总缓解率 7 篇英文期刊文献和 10 篇中文期刊文献均报道了缓解率,Meta 分析结果均显示:GEM + DDP 方案与 VNR + DDP 方案在缓解率上无区别,差异无统计学意义[RR 0.90,95% CI(0.78,1.04),RR 1.05,95% CI(0.90,1.22)],见图 1、图 2。

2.3.2 一年生存率 7 篇英文期刊文献均报道了一年生存率,Meta 分析结果显示:GEM + DDP 方案在一年生存率上优于 VNR + DDP 方案,差异有统计学意义[RR 1.15,95% CI(1.02,1.31)],见图 3。

有 7 篇中文期刊文献^[12-17,19]报道了一年生存率,Meta 分析结果显示:GEM + DDP 方案与 VNR + DDP 方案在一年生存率上无区别,差异无统计学意义[RR 0.95,95% CI(0.76,1.18)],见图 4。

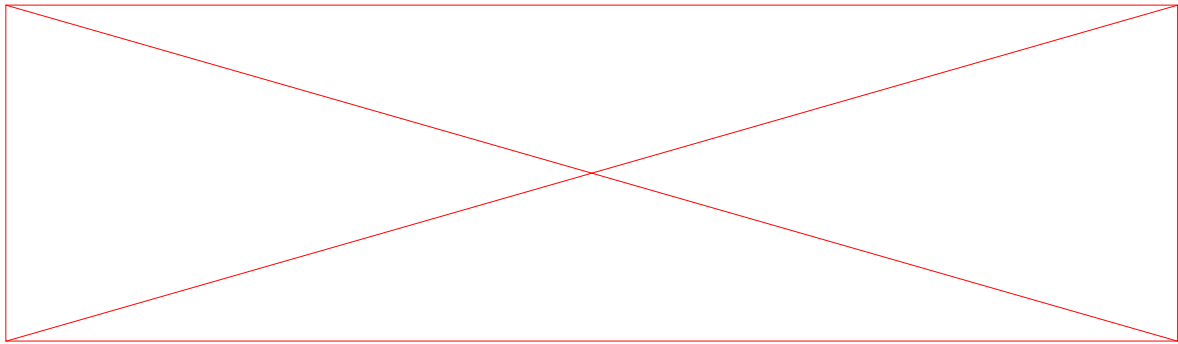


图1 吉西他滨 + 顺铂方案与长春瑞滨 + 顺铂方案总缓解率的 Meta 分析 (英文期刊文献)

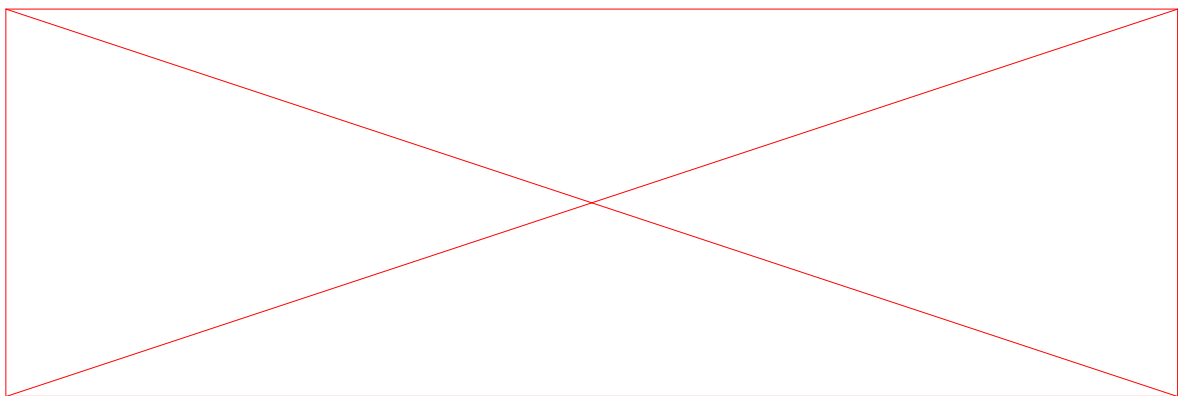


图2 吉西他滨 + 顺铂方案与长春瑞滨 + 顺铂方案总缓解率的 Meta 分析 (中文期刊文献)

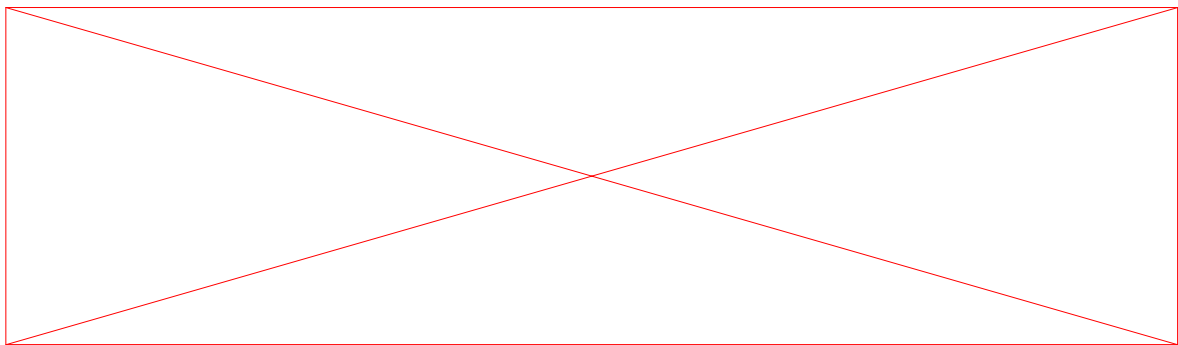


图3 吉西他滨 + 顺铂方案与长春瑞滨 + 顺铂方案一年生存率的 Meta 分析 (英文期刊文献)

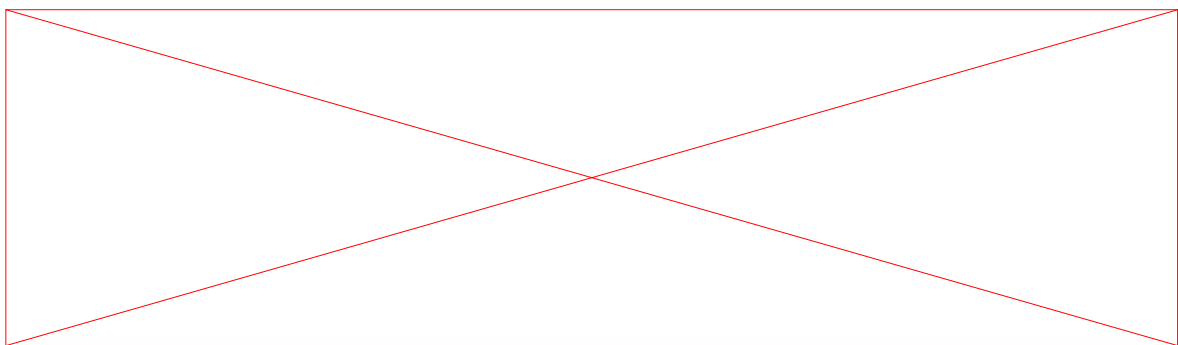


图4 吉西他滨 + 顺铂方案与长春瑞滨 + 顺铂方案一年生存率的 Meta 分析 (中文期刊文献)

2.3.3 毒副作用 7 篇英文期刊文献纳入中性粒细胞减少和血小板减少的比较,6 篇文献^[4-7,9,10] 观察有恶心呕吐的比较,Meta 分析结果显示:GEM + DDP 方案中性粒细胞减少发生率低于 VNR + DDP

方案[RR 0.65,95% CI(0.59,0.73)],血小板减少的发生率高于 VNR + DDP 方案[RR 4.96,95% CI(1.84,13.36)],恶心呕吐差异无统计学意义[RR 0.85,95% CI(0.52,1.38)],见图 5。

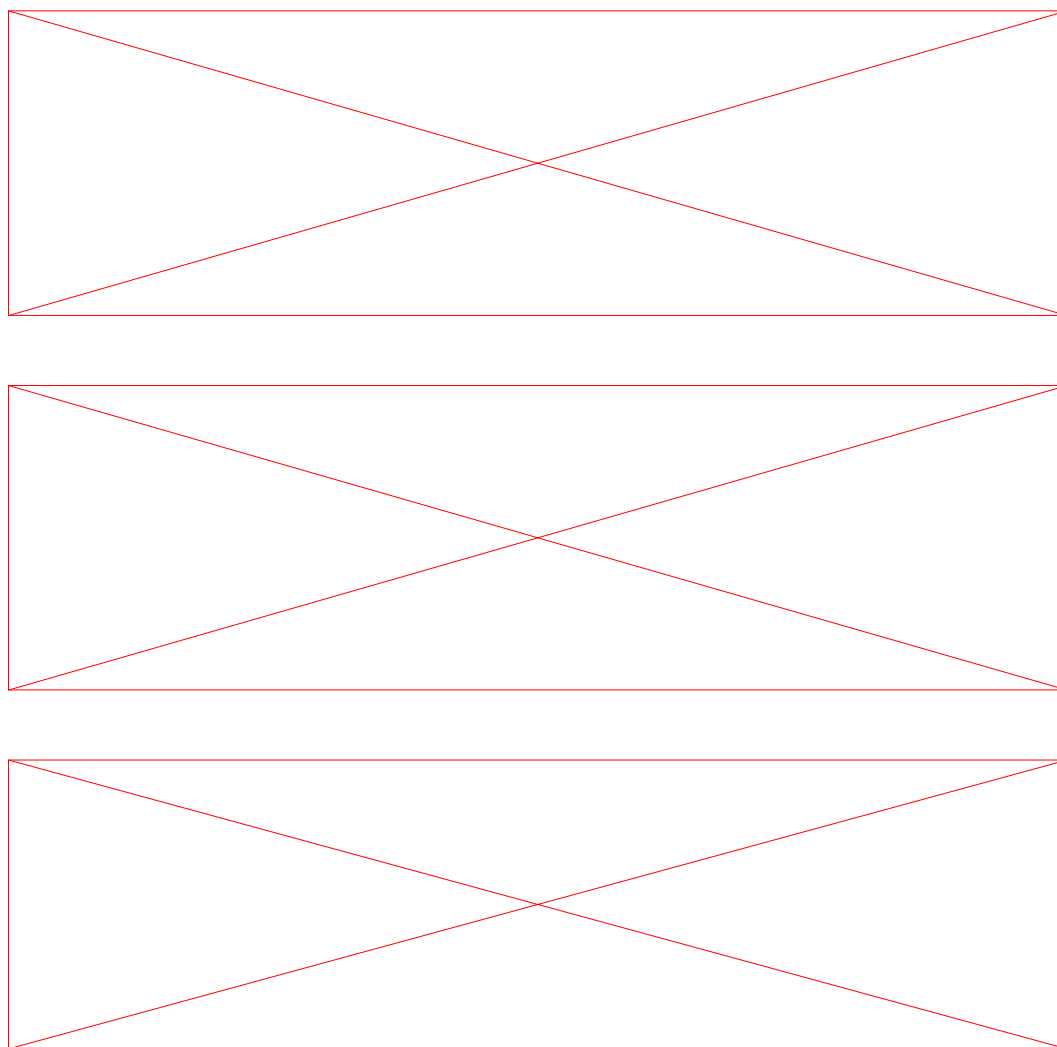


图 5 吉西他滨 + 顺铂方案与长春瑞滨 + 顺铂方案毒副作用的 Meta 分析(英文期刊文献)

有 8 篇中文期刊文献^[11,14~20] 纳入白细胞减少、血小板减少、恶心呕吐的比较,Meta 分析结果显示:GEM + DDP 方案白细胞减少发生率低于 VNR + DDP 方案[RR 0.58,95% CI(0.45,0.75)],血小板减少的发生率高于 VNR + DDP 方案[RR 2.93,95% CI(1.09,7.87)],恶心呕吐差异无统计学意义[RR 0.75,95% CI(0.50,1.12)],见图 6。

3 讨论

Meta 分析是对具有相同研究目的的多个独立研究结果进行系统、定量统计学综合分析综合评价的一种分析方法,是循证医学的重要组成部分。近年来,Meta 分析方法更是在高血压药物^[21]、抗菌

药物^[22]以及肿瘤循证医学^[23]中得到广泛应用。

GEM 与 VNR 分别于 1996 年和 1995 年在美国 FDA 获准上市,两者作为联合铂类的第三代药物已成为目前晚期 NSCLC 的标准一线治疗方案。本研究结果显示英文期刊文献报道与中文期刊文献报道 GEM + DDP 方案和 VNR + DDP 方案在总缓解率上的比较无区别。在一年生存率上英文期刊文献 Meta 分析结果显示 GEM + DDP 方案优于 VNR + DDP 方案,而中文期刊文献 Meta 分析结果无差异,这可能与中文期刊文献纳入研究的病例数相对英文期刊文献较少的原因为有关。在毒副作用方面,中英文期刊文献报道均以中性粒细胞减少、白细胞减少、血小板减少、恶心呕吐等不良反应为主。从 Meta 分析的结果来看,两组化疗方案

在血液学毒性方面的特点分别为 GEM + DDP 方案白细胞或中性粒细胞减少较轻,血小板抑制作用相对明显,而 VNR + DDP 方案在血小板减少方面优于 GEM + DDP 方案,但白细胞或中性粒细胞减

少较 GEM + DDP 方案明显。非血液学毒性方面,恶心呕吐反应差异无统计学意义。而腹泻、静脉炎、疲劳、脱发、肝肾功能毒性等不良反应报道均不充分,故未纳入本次研究。

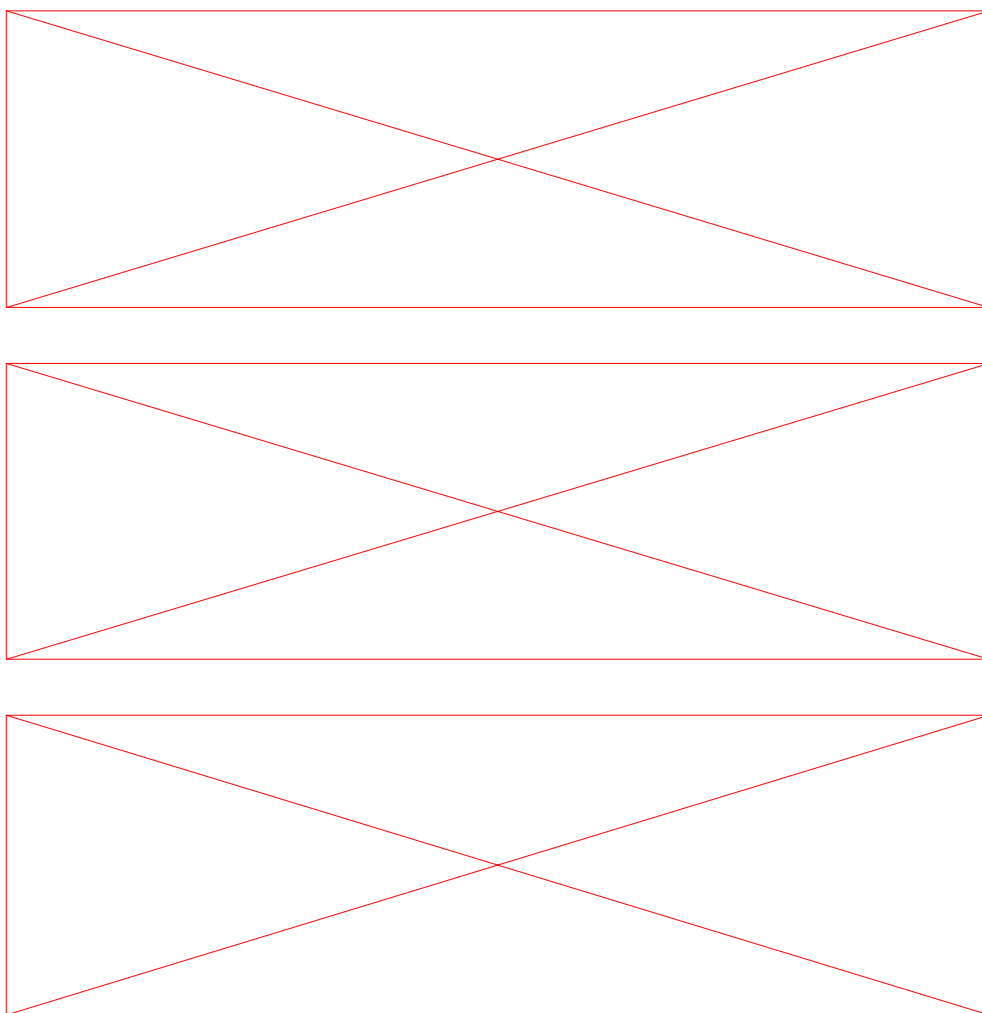


图 6 吉西他滨 + 顺铂方案与长春瑞滨 + 顺铂方案毒副作用的 Meta 分析(中文期刊文献)

本文在一定程度上存在局限性:①分别评价了收集在 PubMed 和 CHKD 数据库上的中英文文献,可能会存在分布上的偏倚;②纳入研究的中英文期刊文献,质量高低不等,中文期刊文献纳入研究的样本量相对较少,无多中心、大规模的随机试验,另外所有中英文研究均未提及分配隐藏及盲法,存在选择性偏倚、实施偏倚和测量偏倚的可能。中文期刊文献有 3 篇提到了随访,但仅 1 篇研究有描述失访和退出人数及原因,可能会导致失访偏倚;③部分测量指标结果如血液系统和非血液系统的毒性反应报道不充分,有些未纳入研究,对 Meta 分析结果可能产生影响;④各 RCT 试验化疗方案和给药剂量、强度的不同,也对本研究的结果有一定影响。

综上所述,中文期刊文献报道“GEM + DDP”与“VNR + DDP”这两套方案在治疗晚期非小细胞肺癌有效性方面两者均未显示出治疗优势,英文期刊文献 Meta 分析结果显示“GEM + DDP”方案仅在一年生存率上优于“VNR + DDP”方案,在总缓解率的比较上两套方案无差异,而在毒性反应方面又各有利弊。故在实际应用过程中还是应该结合患者的情况,考虑患者的年龄,身体状况,对毒副作用的耐受性,并结合患者的经济承受能力,选用对患者生活质量影响较小的化疗方案。而在今后的随机对照研究中,尤其是中文期刊发表的研究需严格采用随机分配方法及随机分配隐藏,以保证组间更好的可比性,减少偏倚的产生,提高随机对照研究的质量。同时研究者应更加重视视

察和报导毒性反应,记录详细数据。在治疗晚期非小细胞肺癌患者时,对于缓解率和生存率无区别的情况,应选择毒性反应较小的化疗方案,以提高晚期癌症患者的生存质量。

【参考文献】

[1] Novello S, Le Chevalier T. Chemotherapy for non-small-cell lung cancer. Part 1: Early-stage disease[J]. *Oncol (Williston Park)*, 2003, 17(3):357.

[2] Alberti W. Chemotherapy in non-small-cell lung cancer; a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group[J]. *BMJ*, 1995, 311(7010):899.

[3] Juni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials[J]. *BMJ*, 2001, 323(7303):42.

[4] Chang JW, Tsao TC, Yang CT, et al. A randomized study of gemcitabine plus cisplatin and vinorelbine plus cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Chang Gung Med J*, 2008, 31(6):559.

[5] Comella P, Frasci G, Panza N, et al. Randomized trial comparing cisplatin, gemcitabine, and vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer; interim analysis of a phase III trial of the Southern Italy Cooperative Oncology Group [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(7):1451.

[6] Gebbia V, Galetta D, Caruso M, et al. Gemcitabine and cisplatin versus vinorelbine and cisplatin versus ifosfamide + gemcitabine followed by vinorelbine and cisplatin versus vinorelbine and cisplatin followed by ifosfamide and gemcitabine in stage III B-IV non small cell lung carcinoma: a prospective randomized phase III trial of the Gruppo Oncologico Italia Meridionale [J]. *Lung Cancer*, 2003, 9(2):179.

[7] Gridelli C, Maione P, Illiano A, et al. Cisplatin plus gemcitabine or vinorelbine for elderly patients with advanced non small-cell lung cancer; the MILES-2P studies [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(29):4663.

[8] Martoni A, Marino A, Sperandi F, et al. Multicentre randomised phase III study comparing the same dose and schedule of cisplatin plus the same schedule of vinorelbine or gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2005, 41(1):81.

[9] Novello S, Kielhorn A, Stynes G, et al. Cost-minimisation analysis

comparing gemcitabine/cisplatin, paclitaxel/carboplatin and vinorelbine/cisplatin in the treatment advanced non-small cell lung cancer in Italy [J]. *Lung Cancer*, 2005, 48(3):379.

[10] Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four - Arm Cooperative Study in Japan [J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(2):317.

[11] 岳 峥, 李琳琳. GP 方案和 NP 方案治疗晚期非小细胞肺癌疗效比较 [J]. *实用肿瘤学杂志*, 2006, 20(4):315.

[12] 张 英. 长春瑞滨联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察 [J]. *临床肺科杂志*, 2011, 16(11):1729.

[13] 时珠海. 以顺铂为基础三种化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察 [J]. *内科*, 2011, 6(4):321.

[14] 赵文英, 吉兆宁. 顺铂加吉西他滨与顺铂加长春瑞滨一线治疗晚期非小细胞肺癌的对照研究 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2006, 11(12):1408.

[15] 刘 联, 王秀问, 黎 莉, 等. 含顺铂的三组联合化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌的随机对照临床研究 [J]. *癌症*, 2006, 25(8):990.

[16] 陈 群, 石 琴, 谢 强, 等. 不同方案治疗晚期非小细胞肺癌的近期疗效观察 [J]. *临床肺科杂志*, 2008, 13(8):998.

[17] 宋昱晨. GP 与 NP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床对比观察 [J]. *当代医学*, 2007, (10):68.

[18] 谢 强, 陈 群, 李育宏, 等. GP 和 NP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的随机对照临床研究 [J]. *临床肺科杂志*, 2008, 13(2):160.

[19] 李兆元, 黄秋华, 徐海声, 等. 国产吉西他滨或长春瑞滨联合顺铂治疗进展期非小细胞肺癌的临床观察 [J]. *现代肿瘤医学*, 2007, 15(9):1255.

[20] 隋 捷, 刘积良, 段 寅, 等. 吉西他滨联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究 [J]. *中国肿瘤临床*, 2004, 31(23):1349.

[21] 胡 燕, 徐传新. 缬沙坦治疗轻、中度原发性高血压有效性与安全性的 Meta 分析 [J]. *中国药房*, 2008, 19(2):128.

[22] 何志高, 周 东, 舒丽芯. 荟萃分析在头孢三嗪治疗下呼吸道感染中的应用 [J]. *中国药房*, 2001, 12(5):280.

[23] 林晓萍, 王庆生. Meta-analysis 在肿瘤循证医学中的应用 [J]. *中国肿瘤临床(英文版)*, 2008, 5(1):1.

[收稿日期]2012-02-13

[修回日期]2012-03-01

(上接第 85 页)

[34] Mai D, Jones J, Rodgers JW, et al. A Screen to Identify Small Molecule Inhibitors of Protein-Protein Interactions in Mycobacteria [J]. *ASSAY Drug Dev Tech*. 2011, 9(3):299.

[35] Madabushi S, Yao H, Marsh M, et al. Structural clusters of evolutionary trace residues are statistically significant and common in proteins [J]. *J Mol Biol*, 2002, 316(1):139.

[36] Song YL, Qi YP, Zhang WN, et al. Evolutionary trace analysis of eukaryotic DNA topoisomerase I superfamily: Identification of

novel antitumor drug binding site [J]. *Sci China Ser C*, 2005, 28(4):375.

[37] Sheng CQ, Dong GQ, Che XY, et al. Evolutionary trace analysis of CYP51 family: implication for site-directed mutagenesis and novel antifungal drug design [J]. *J Mol Mod*, 2010, 16(2):279.

[收稿日期]2010-07-22

[修回日期]2011-07-11