

卡培他滨联合铂类与替吉奥联合铂类治疗晚期胃癌的 Meta 分析

孙习鹏 陈燕 杨黎 陆瑶华 郭澄 (上海交通大学附属第六人民医院药剂科 上海 200233)

摘要 目的: 评价卡培他滨联合奥沙利铂或顺铂与替吉奥联合奥沙利铂或顺铂治疗晚期胃癌的有效性和安全性。**方法:** 采用计算机检索 Cochrane Library、Pubmed、Embase、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊全文数据库(VIP)、万方数据库, 对符合纳入标准的随机对照试验(RCT)进行质量评价和 Meta 分析。**结果:** 共纳入 14 项 RCT, 合计 1 051 例患者。卡培他滨化疗组和替吉奥化疗组的总有效率、完全缓解率和部分缓解率的差异均无统计学意义($P>0.05$)。安全性方面, 卡培他滨化疗组手足综合征的发生率高于替吉奥化疗组[$RR=2.59, 95\%CI(1.61, 4.17), P<0.0001$], 而口腔黏膜炎的发生率低于替吉奥化疗组[$RR=0.64, 95\%CI(0.50, 0.82), P=0.0004$]。恶心呕吐、腹泻、神经毒性、肝脏毒性、肾脏毒性、贫血、白细胞减少、中性粒细胞减少和血小板减少等不良反应的发生率两组的差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论:** 卡培他滨联合铂类与替吉奥联合铂类治疗晚期胃癌的有效性相似, 但卡培他滨联合铂类更易引起手足综合征, 而替吉奥联合铂类更易引起口腔黏膜炎。

关键词 卡培他滨; 替吉奥; 奥沙利铂; 顺铂; 胃癌; Meta 分析

中图分类号: R979.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1008-049X(2014)10-1707-07

Meta-analysis of Capecitabine-platinum and S-1-platinum in the Treatment of Advanced Gastric Cancer
Sun Xipeng, Chen Yan, Yang Li, Lu Yaohua, Guo Cheng (Department of Pharmacy, Shanghai Jiaotong University Affiliated the Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China)

ABSTRACT Objective: To evaluate the efficacy and safety of capecitabine or S-1 combined with oxaliplatin or cisplatin in the treatment of advanced gastric cancer. **Methods:** Six databases including Cochrane Library, Pubmed, Embase, CNKI, VIP and WanFang were retrieved. Randomized controlled trials (RCT) in the treatment of advanced gastric cancer were involved for the quality assessment and Meta-analysis. **Results:** A total of 14 RCT involving 1 051 patients were included. There were no significant differences in the total effective rate, complete remission rate and partial remission rate between the two groups($P>0.05$). In the safety evaluation, the incidence of hand-foot syndrome was higher in capecitabine-based regimens than that in S-1-based regimens[$RR=2.59, 95\%CI(1.61, 4.17), P<0.0001$], while the incidence of stomatitis was lower in capecitabine-based regimens[$RR=0.64, 95\%CI(0.50, 0.82), P=0.0004$]. The other adverse reactions such as nausea and vomiting, diarrhea, neuropathy, dysfunction of liver and kidney, anemia, leukopenia, neutropenia and thrombocytopenia exhibited no significant differences between the two groups($P>0.05$). **Conclusion:** Capecitabine combined with oxaliplatin or cisplatin has similar efficacy with S-1 combined with oxaliplatin or cisplatin in the treatment of advanced gastric cancer, and the incidence of hand-foot syndrome is higher in capecitabine-based regimens and the incidence of stomatitis is higher in S-1-based regimens.

KEY WORDS Capecitabine; S-1; Oxaliplatin; Cisplatin; Gastric cancer; Meta-analysis

胃癌是一种常见的消化道恶性肿瘤,我国是一个胃癌大国,具有发病率和病死率高、早期胃癌比例低、进展期病例为

基金项目:科技部国家科技支撑计划子课题(编号:2013BAI06B04);上海医院药学科研基金(编号:2012-YY-01-05)。
通讯作者:郭澄 Tel:(021)24058098 E-mail:gboss@126.com

主要诊治对象等特点^[1]。进展期或晚期胃癌患者失去了进行根治性手术的机会,全身化疗成为有效的治疗手段,目前尚无标准的优化推荐方案,临床常用的是以氟尿嘧啶类药物为基础联合铂类的化疗方案^[2]。卡培他滨 (capecitabine, CAP) 和替吉奥 (S-1) 均为新一代口服氟尿嘧啶类药物,后者是由替加氟、吉美嘧啶和奥替拉西钾组成的复方制剂。卡培他滨联合奥沙利铂或顺铂和替吉奥联合奥沙利铂或顺铂治疗晚期胃癌具有较好的疗效,广泛用于临床一线治疗。本研究采用系统评价的方法评估两种方案治疗晚期胃癌的有效性和安全性,从而为晚期胃癌治疗方案的优化选择提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 文献类型 纳入的文献研究类型均为随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 无论是否采用盲法, 语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 纳入标准:①经组织病理学检查,并由其他影像学资料证实为局部晚期或进展期胃癌患者;②患者年龄≥18岁,预期生存时间≥3个月;③体力状况 ECOG 评分≤2分或 Kamofsky 评分≥70分;④治疗前血常规、肝肾功能、心电图无明显异常者,且无其他化疗禁忌证。排除标准:①孕妇和哺乳期妇女;②伴有其他恶性肿瘤和发生脑转移者。

1.1.3 干预措施 卡培他滨化疗组采用卡培他滨联合奥沙利铂 (L-OHP)或顺铂 (DDP),替吉奥化疗组采用替吉奥联合奥沙利铂或顺铂。

1.1.4 结局指标 选择二分类变量作为结局指标,所有数据均使用意向性分析 (ITT) 处理。疗效指标为总有效率 (overall response rate, ORR)、完全缓解率 (complete remission rate, CR)、部分缓解率 (partial remission rate, PR), 其中 ORR = CR + PR;安全性按照世界卫生组织毒性反应分级标准分为 0 ~ IV 级。

1.2 排除标准

样本量较少的文献 ($n < 20$) 予以剔除;重复发表剔除资料不完整的文献,相似或相同的重复报道文献,只选用最新报道。

1.3 检索策略

计算机检索 Cochrane Library、PubMed、Embase、中国期刊全文数据库 (CNKI)、维普中文科技期刊全文数据库 (VIP)、万方数据库,检索时间均从建库至 2013 年 12 月,采用“卡培他滨”、“希罗达”、“奥沙利铂”、“替吉奥”、“胃癌”、“随机”、“临床研究”、“capecitabine”、“xeloda”“oxaliplatin”、“S-1”、“XELOX”、“SOX”、“stomach neoplasms”、“randomized controlled trial”及其同名异型词进行检索。

1.4 文献筛选、数据提取和质量评价

由 2 名研究人员独立进行文献筛选、数据提取和文献质量评价,并对纳入的信息进行交叉核对,若遇分歧通过求助第三方讨论解决。数据提取的内容主要包括:受试人群基线特征及入组人数、干预措施及试验实施情况、文献方法学质

量信息、结局指标和测量结果。方法学质量评价依据 Cochrane 系统评价手册进行,评价项目包括:①随机方法是否正确;②是否做到分配隐藏;③是否采用盲法;④有无失访或退出,如有失访或退出,是否采用意向治疗分析 (ITT)。所有评价项目均满足者,发生偏倚的可能性最低,评为 A 级;如其中任何一项或多项评价标准仅部分满足或不清楚,则该研究存在相应偏倚的可能性为中等,评为 B 级;如其中任何一项或多项评价标准完全不满足,则该研究存在相应偏倚的高度可能性,评为 C 级。

1.5 统计分析

本研究采用 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析。采用 χ^2 检验分析合并研究之间是否存在统计学异质性,统计学同质性较好 ($P > 0.10, I^2 < 50\%$) 的研究采用固定效应模型,而有统计学异质性 ($P < 0.10, I^2 > 50\%$) 的研究,通过分析人口学差异、疾病状态差异、干预措施差异等排除临床异质性后采用随机效应模型分析。二分类变量采用相对危险度 (risk ratio, RR) 和 95% 可信区间 (confidence interval, CI) 表示效应量的大小。

2 结果

2.1 检索结果

根据既定的检索策略对相应数据库进行检索,共检索得到文献 101 篇,其中 Cochrane Library 4 篇、Pubmed 11 篇、Embase 17 篇、CNKI 29 篇、VIP12 篇、万方 28 篇,排除重复文献后共计 51 篇。通过阅读文献题目、摘要及全文后,根据纳入与排除标准,最终纳入 14 篇 RCT 文献^[3~16]。

2.2 纳入研究特征及其质量评价

符合纳入标准的 14 篇文献共计 1 051 例患者,均为晚期或进展期胃癌患者,其中,3 项 RCT 研究对象为老年患者^[12,14,16];11 项 RCT 研究方案为卡培他滨联合奥沙利铂对比替吉奥联合奥沙利铂,2 项 RCT 研究方案为卡培他滨联合顺铂对比替吉奥联合顺铂,1 项 RCT 研究方案为卡培他滨联合奥沙利铂对比替吉奥联合顺铂。8 项 RCT^[3,4,6,7,9,10,12,15]采用 RECIST 标准进行疗效评价,6 项 RCT^[5,8,11,13,14,16]采用 WHO 实体肿瘤疗效评价标准进行疗效评价。根据干预措施、结局指标、入组人数等评价纳入研究特征,见表 1。

依据 Cochrane 系统评价手册对纳入的 14 项临床研究进行方法学质量评价,评价项目包括随机方法、分配隐藏、盲法、退出失访、选择性报道,见表 2。其中 Y 代表正确实施,偏倚风险低;U 代表不清楚是否实施,偏倚风险未知;N 代表未正确实施,偏倚风险高。

2.3 Meta 分析

2.3.1 两种方案的总有效率评价 14 项 RCT 均报道了总有效率,各研究之间无统计学异质性 ($P = 1.00, I^2 = 0\%$),固定效应模型分析结果显示,两组总有效率的差异无统计学意义 [$RR = 0.97, 95\% CI (0.86, 1.09), P > 0.05$],见图 1。考虑疗效评价标准的不同,进一步采用亚组分析。RECIST 亚组各研究间无统计学异质性 ($P = 0.99, I^2 = 0\%$),固定效应模型分析结果显示,两组总有效率的差异无统计学意义 [$RR = 0.93, 95\% CI (0.78, 1.12), P > 0.05$]。WHO 亚组各研究间

表 1 纳入 Meta 分析的 14 项临床研究特征

纳入研究	例数		中位年龄 (岁)C/S	干预措施		结局指标
	CAP 组	S-1 组		CAP 组	S-1 组	
Kim GM 2008 ^[3]	64	65	61/60	L-OHP 130mg · m ⁻² , ivd 2h, d1; CAP1000mg · m ⁻² , po bid, d1 ~ 14 (3 周 1 次, 8 个中位周期)	L-OHP 130mg · m ⁻² , ivd 2h, d1; S-1 40mg · m ⁻² , po bid, d1 ~ 14 (3 周 1 次, 8 个中位周期)	①②③④ ⑤⑥⑦
樊翠珍 2011 ^[4]	54	40	68 ^{a, b}	L-OHP 130mg · m ⁻² , ivd 2h, d1; CAP1000mg · m ⁻² , po bid, d1 ~ 14 (3 周 1 次, 2 ~ 8 个周期)	L-OHP 130mg · m ⁻² , ivd 2h, d1; S-1 40mg · m ⁻² , po bid, d1 ~ 14 (3 周 1 次, 2 ~ 8 个周期)	①②③④ ⑤⑥
李金燕 2013 ^[5]	50	50	65 ^{a, b}	L-OHP 130mg · m ⁻² , ivd 2h, d1; CAP1000m · m ⁻² , po bid, d1 ~ 14 (3 周 1 次, 2 ~ 8 个周期)	L-OHP 130mg · m ⁻² , ivd 2h, d1; S-1 40mg · m ⁻² , po bid, d1 ~ 14 (3 周 1 次, 2 ~ 8 个周期)	①②③⑥
刘坤 2013 ^[6]	30	32	—	L-OHP 130mg · m ⁻² , ivd 2h, d1; CAP1000mg · m ⁻² , po bid, d1 ~ 14 (3 周 1 次, 2 ~ 6 个周期)	DDP 130mg · m ⁻² , ivd 2h, d1; S-1 40mg · m ⁻² (BSA < 1.25m ²) 或 50mg · m ⁻² (1.25 < BSA < 1.50m ²) 或 60mg · m ⁻² (BSA > 1.5m ²), po bid, d1 ~ 14 (3 周 1 次, 2 ~ 6 个周期)	①②③④ ⑤⑥
王永顺 2012 ^[7]	30	34	52 ^b	L-OHP 130mg · m ⁻² , ivd 2h, d1; CAP1000mg · m ⁻² , po bid, d1 ~ 14 (3 周 1 次, 4 个周期)	L-OHP 130mg · m ⁻² , ivd 2h, d1; S-1 40mg · m ⁻² , po bid, d1 ~ 14 (3 周 1 次, 4 个周期)	①②③⑥
薛永飞 2012 ^[8]	50	50	56.3/57.2 ^a	L-OHP 140mg · m ⁻² , ivd, d1; CAP750mg · m ⁻² , po bid, d1 ~ 15 (连续 30d)	L-OHP 140mg · m ⁻² , ivd 2h, d1; S-1 45mg · m ⁻² , po bid, d1 ~ 15 (连续 30d)	①②③⑥
闫泽 2012 ^[9]	21	21	53.5 ^{a, b}	DDP 75mg · m ⁻² , ivd, d1; CAP 1 000mg · m ⁻² , po bid, d1 ~ 14 (3 周 1 次, 6 个周期)	DDP 75mg · m ⁻² , ivd, d1; S-1 40 mg · m ⁻² , po bid, d1 ~ 14 (3 周 1 次, 6 个周期)	①②③⑥
巴楠 2012 ^[10]	19	18	53/54	DDP 75mg · m ⁻² , ivd, d1; CAP 1 000mg · m ⁻² , po bid, d1 ~ 14 (3 周 1 次, 2 ~ 6 个周期)	DDP 75mg · m ⁻² , ivd, d1; S-1 40 mg · m ⁻² , po bid, d1 ~ 14 (3 周 1 次, 2 ~ 6 个周期)	①②③④ ⑤⑥
韩瑜 2013 ^[11]	40	42	57.5 ^{a, b}	L-OHP 130mg · m ⁻² , ivd 2h, d1; CAP 1 000mg · m ⁻² , po bid, d1 ~ 14 (3 周 1 次, 4 个周期)	L-OHP 130mg · m ⁻² , ivd 2h, d1; S-1 40mg · m ⁻² , po bid, d1 ~ 14 (3 周 1 次, 4 个周期)	①②③⑥
刘福银 2013 ^[12]	26	30	—	L-OHP 85mg · m ⁻² , ivd, d1; CAP 1 250mg · m ⁻² , po bid, d1 ~ 14 (3 周 1 次)	L-OHP 85mg · m ⁻² , ivd, d1; BSA < 1.25m ² 时, S-1 40mg · m ⁻² , po bid, d1 ~ 28; BSA ≥ 1.25m ² 时, S-1 50mg · m ⁻² , po bid, d1 ~ 14 (3 周 1 次)	①②③④ ⑤⑥
魏光敏 2012 ^[13]	39	39	56.2/57.3 ^a	L-OHP 130mg · m ⁻² , ivd 2h, d1; CAP1000mg · m ⁻² , po bid, d1 ~ 14 (4 周 1 次, 2 ~ 6 个周期)	L-OHP 130mg · m ⁻² , ivd 2h, d1; S-1 40mg · m ⁻² , po bid, d1 ~ 14 (4 周 1 次, 2 ~ 6 个周期)	①②③⑥
王月 2011 ^[14]	32	31	—	L-OHP 130 mg · m ⁻² , ivd, d1; CAP1650mg · m ⁻² · d ⁻¹ , po d1 ~ 14 (3 周 1 次)	L-OHP 130mg · m ⁻² , ivd d1; S-1 40 mg · m ⁻² , po bid, d1 ~ 14 (3 周 1 次)	①②③ ⑥⑦
殷蓓蓓 2013 ^[15]	50	56	59.5 ^{a, b}	L-OHP 130mg · m ⁻² , ivd, d1; CAP1000mg · m ⁻² , po bid, d1 ~ 14 (3 周 1 次)	L-OHP 130mg · m ⁻² , ivd d1; S-1 40 mg · m ⁻² , po bid, d1 ~ 14 (3 周 1 次)	①②③ ⑥⑦
云宇婷 2013 ^[16]	35	35	73.6/73.0 ^a	L-OHP 130mg · m ⁻² , ivd 2h, d1; CAP1000mg · m ⁻² , po bid, d1 ~ 14 (3 周 1 次)	L-OHP 130mg · m ⁻² , ivd 2h, d1; S-1 40mg · m ⁻² , po bid, d1 ~ 14 (3 周 1 次)	①②③④ ⑤⑥⑦

注 C/S: CAP 组/S-1 组; a: 平均年龄; b: 所有患者; BSA: 体表面积; 结局指标: ①代表总有效率, ②代表完全缓解率, ③代表部分缓解率, ④代表中位生存期, ⑤代表中位无疾病进展时间, ⑥代表不良反应, ⑦代表生活质量。

表 2 纳入 Meta 分析的 14 项临床研究质量评价

纳入文献	评价项目					评级
	随机方法	分配隐藏	盲法	退出失访	选择性报道	
Kim 2012	U	U	N	Y	Y	C
樊翠珍 2011	U	U	N	Y	Y	C
李金燕 2013	U	U	N	Y	Y	C
刘坤 2013	U	U	N	U	Y	C
王永顺 2012	U	U	N	U	U	C
薛永飞 2012	U	U	N	U	U	C
闫泽 2012	U	U	N	U	Y	C
巴楠 2012	U	U	N	Y	Y	C
韩瑜 2013	U	U	N	U	U	C
刘福银 2013	U	U	N	Y	U	C
魏光敏 2012	Y	U	N	U	U	C
王月 2011	U	U	Y	U	U	B
殷蓓蓓 2013	U	U	Y	U	Y	B
云宇婷 2013	U	U	N	Y	Y	C

无统计学异质性 ($P = 1.00, I^2 = 0\%$), 固定效应模型分析结果显示, 两组总有效率的差异无统计学意义 [$RR = 1.00, 95\% CI(0.86, 1.17), P > 0.05$]。

2.3.2 两种方案的完全缓解率评价 14 项 RCT 均报道了完全缓解率, 各研究之间无统计学异质性 ($P = 0.99, I^2 = 0\%$), 固定效应模型分析显示, 两组完全缓解率差异的无统计学意义 [$RR = 0.93, 95\% CI(0.65, 1.34), P > 0.05$], 见图 2。考虑疗效评价标准的不同, 进一步采用亚组分析。RECIST 亚组各研究间无统计学异质性 ($P = 0.91, I^2 = 0\%$), 固定效应模型分析结果显示, 两组完全缓解率的差异无统计学意义 [$RR = 0.77, 95\% CI(0.29, 2.05), P > 0.05$]。WHO

亚组各研究间无统计学异质性 ($P = 1.00, I^2 = 0\%$), 固定效应模型分析结果显示, 两组完全缓解率的差异无统计学意义 [$RR = 0.97, 95\% CI(0.66, 1.44), P > 0.05$]。

2.3.3 两种方案的部分缓解率评价 14 项 RCT 均报道了部分缓解率, 各研究之间无统计学异质性 ($P = 1.00, I^2 = 0\%$), 固定效应模型分析显示, 两组部分缓解率的差异无统计学意义 [$RR = 0.98, 95\% CI(0.85, 1.12), P > 0.05$], 见图 3。考虑疗效评价标准的不同, 进一步采用亚组分析。RECIST 亚组各研究间无统计学异质性 ($P = 1.00, I^2 = 0\%$), 固定效应模型分析结果显示, 两组部分缓解率的差异无统计学意义 [$RR = 0.95, 95\% CI(0.78, 1.14), P > 0.05$]。WHO 亚组各研究间无统计学异质性 ($P = 1.00, I^2 = 0\%$), 固定效应模型分析结果显示, 两组部分缓解率的差异无统计学意义 [$RR = 1.02, 95\% CI(0.83, 1.25), P > 0.05$]。

2.3.4 安全性评价 本研究纳入的 14 项 RCT 报道中, 卡培他滨或替吉奥联合奥沙利铂或顺铂的化疗方案引起的常见不良反应包括恶心呕吐、腹泻、口腔黏膜炎、神经毒性、肝脏毒性、肾脏毒性、贫血、白细胞减少、中性粒细胞减少和血小板减少等。对于各种不良反应, 以 I ~ IV 级不良反应为研究对象进行 Meta 分析。结果显示, 对于手足综合征、白细胞减少和血小板减少三种不良反应, 经异质性检验发现两组治疗方案存在统计学异质性, 因此采用随机效应模型分析。其余不良反应, 经异质性检验两组治疗方案未发现存在异质性, 因此采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示, 卡培他滨联合奥沙利铂或顺铂的手足综合征的发生率高于替吉奥联合奥沙利铂或顺铂 [$RR = 2.59, 95\% CI(1.61, 4.17), P < 0.000 1$]。而替吉奥化疗组的口腔黏膜炎的发生率高于卡培他滨化疗组 [$RR = 0.64, 95\% CI(0.50, 0.82), P =$

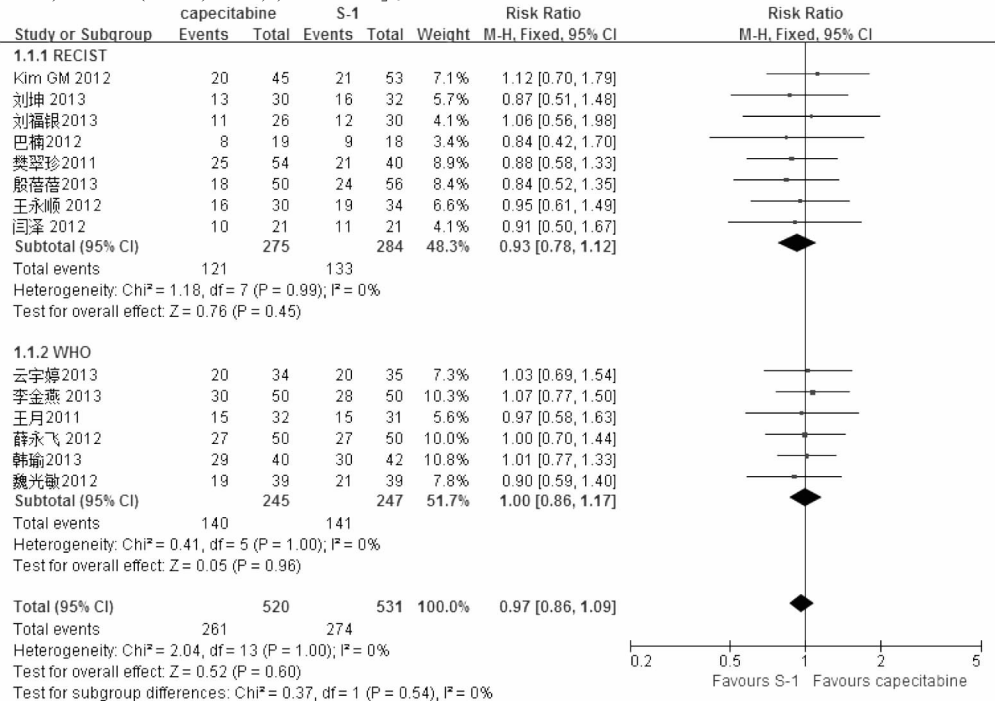


图 1 总有效率 Meta 分析森林图

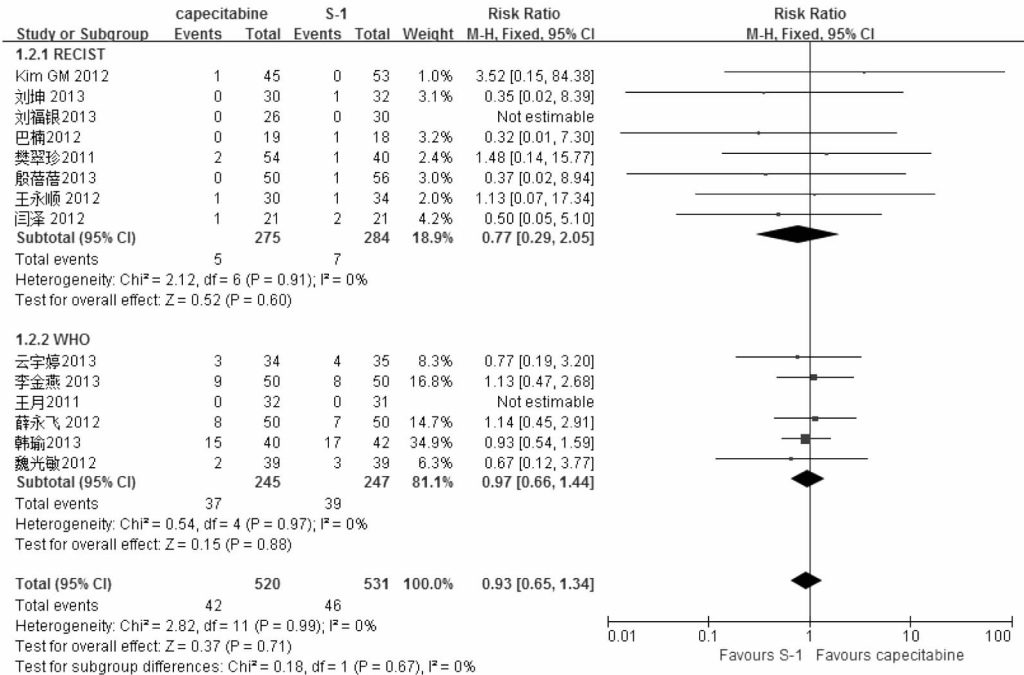


图 2 完全缓解率 Meta 分析森林图

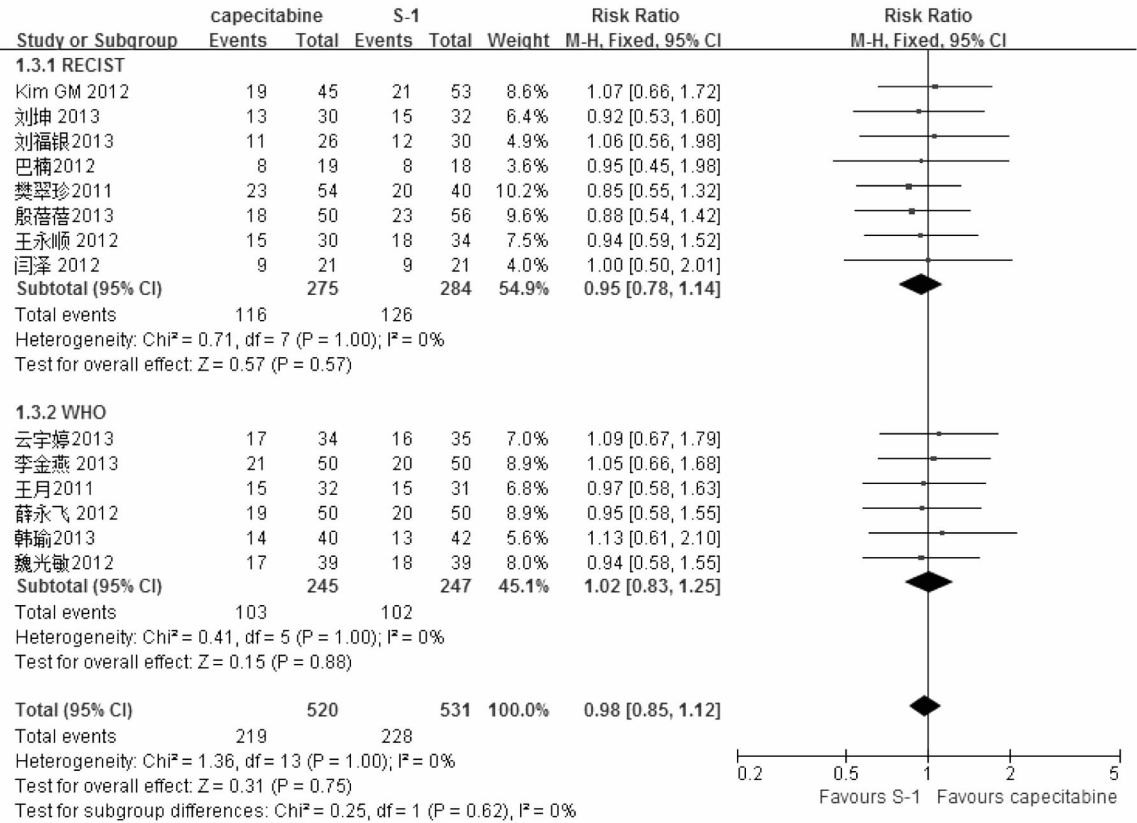


图 3 部分缓解率 Meta 分析森林图

0.000 4]。恶心呕吐、腹泻、神经毒性、肝脏毒性、肾脏毒性、贫血、白细胞减少、中性粒细胞减少和血小板减少等不良反应的发生率,两组的差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

2.3.5 发表偏倚 为全面反映纳入研究的发表偏倚情况,采用主要指标总有效率对纳入文献进行倒漏斗图分析,结果显示,代表 14 项 RCT 的散点基本呈倒漏斗状,对称分布于有效线两侧,都落在 95% 线性范围内,发表偏倚较小,见图 4。

3 讨论

卡培他滨口服后被胃肠道组织吸收,经肝脏和肿瘤组织中的羧酸酯酶、胞苷脱氨酶和胸苷磷酸化酶代谢转化为 5-FU 而发挥作用。部分肿瘤中胸苷磷酸化酶的活性远远高于

表 3 I ~Ⅳ级不良反应 Meta 分析结果

不良反应	纳入研究	例数		统计模型	RR(95% CI)	P 值
		卡培他滨组	替吉奥组			
恶心呕吐	8	299	283	固定效应模型	1.01(0.84,1.21)	>0.05
腹泻	10	404	398	固定效应模型	1.26(0.97,1.63)	>0.05
口腔黏膜炎	9	317	311	固定效应模型	0.64(0.50,0.82)	0.0004
手足综合征	11	429	422	随机效应模型	2.59(1.61,4.17)	<0.0001
神经毒性	5	221	211	固定效应模型	1.14(0.95,1.36)	>0.05
肝脏毒性	7	258	252	固定效应模型	1.02(0.74,1.42)	>0.05
肾脏毒性	5	178	164	固定效应模型	0.91(0.53,1.59)	>0.05
贫血	3	108	109	固定效应模型	1.00(0.81,1.23)	>0.05
白细胞减少	7	314	309	随机效应模型	1.02(0.87,1.18)	>0.05
中性粒细胞减少	4	138	139	固定效应模型	1.09(0.89,1.32)	>0.05
血小板减少	9	354	348	随机效应模型	1.45(0.98,2.14)	>0.05

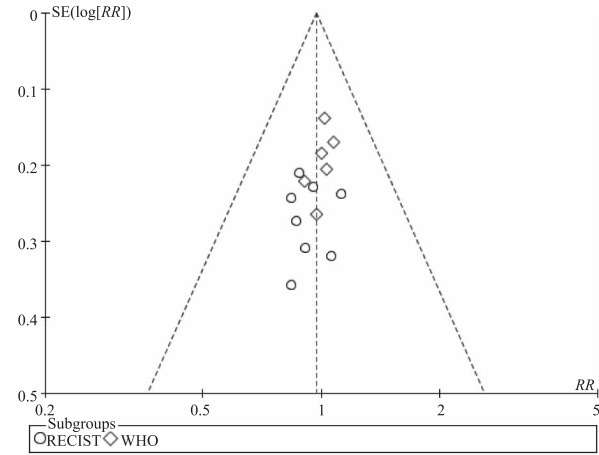


图 4 14 篇 RCT 发表偏倚倒漏斗图

正常组织,有利于卡培他滨在肿瘤组织中选择性激活,从而使卡培他滨具有靶向聚集性和选择性^[2]。替吉奥由 5-FU 前体药物替加氟、吉美嘧啶和奥替拉西钾组成,替加氟在体内经 P450 酶作用生成 5-FU,吉美嘧啶可减缓 5-FU 的分解代谢,明显提高 5-FU 的血药浓度。奥替拉西钾可抑制胃肠道内氟尿嘧啶磷酸化,从而降低 5-FU 的胃肠道毒性^[17]。卡培他滨和替吉奥均为 NCCN 胃癌临床实践指南治疗局部晚期或转移性胃癌的一线用药,两者联合奥沙利铂或顺铂均有较好的临床疗效。

本次研究仅对卡培他滨联合奥沙利铂或顺铂与替吉奥联合奥沙利铂或顺铂比较,观察两组化疗方案治疗晚期胃癌的有效性和安全性。本次 Meta 分析共纳入 14 项临床研究,有效性方面,两组化疗方案无论是总有效率还是完全缓解率和部分缓解率的差异均无统计学意义($P>0.05$),结果表明卡培他滨或替吉奥联合铂类治疗晚期胃癌可以取得相似的疗效。卡培他滨或替吉奥联合铂类常见的不良反应包括恶心呕吐、腹泻、口腔黏膜炎、神经毒性、肝脏毒性、肾脏毒性、贫血、白细胞减少、中性粒细胞减少和血小板减少。Meta 分析结果显示,两组化疗方案在不良反应发生率方面略有差异,卡培他滨联合铂类的手足综合征的发生率高于替吉奥化疗组,而替吉奥联合铂类的口腔黏膜炎的发生率高于卡培他滨化疗组,临床使用过程中需引起注意。研究过程中进行了

敏感性分析,排除以老年患者为研究对象的 RCT 组或低质量 RCT 后重新进行效应量合并分析,疗效指标和安全性评价前后分析结果一致,表明 Meta 分析结果稳定。评价过程中均采用倒漏斗图的方法进行了偏倚分析,对称性良好,都落在 95% 线性范围内,提示文献偏倚较小,可信度较高。

本研究也存在一些局限性,如:①纳入文献质量不高,大部分研究对于随机方法描述不详或缺失,分配隐藏情况无法判断,仅两项研究描述实施盲法,其余研究均未描述是否实施盲法,导致文献的偏倚发生风险较高;②纳入研究多为小样本、单中心的临床随机对照试验,治疗周期和治疗剂量有差异;此外,纳入文献均为公开发表的中、英文文献,可能存在一定的发表偏倚。上述因素可能对结果产生影响。③结局指标方面,仅仅选择二分类变量如 ORR、CR、PR 进行 Meta 分析,而未评价总生存期、无进展生存期等时间事件指标,不能全面评价化疗方案的临床疗效。

综上所述,卡培他滨联合铂类治疗晚期胃癌的疗效与替吉奥联合铂类相似,但需注意卡培他滨化疗方案更易发生手足综合征,而替吉奥更易引起口腔黏膜炎。鉴于本次研究纳入 RCT 在文献质量上的限制,此结论尚需高质量、大样本的 RCT 进一步证实。

参 考 文 献

- 1 季加孚. 我国胃癌防治研究三十年回顾[J]. 中国肿瘤临床, 2013,40(22):1345-1351
- 2 张瑞雪,闫涵,王民,等. XELOX 方案与 FOLFOXs 方案治疗中国晚期胃癌患者的 Meta 分析[J]. 首都医科大学学报,2013,34(3):422-427
- 3 Kim GM, Jeung HC, Rha SY, et al. A randomized phase II trial of S-1-oxaliplatin versus capecitabine-oxaliplatin in advanced gastric cancer[J]. Eur J Cancer, 2012, 48(4):518-526
- 4 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):725-727
- 5 李金燕. 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效果比较[J]. 中国实用医药,2013,8(18):157-158
- 6 刘坤,王羽丰,江波,等. SP 和 XELOX 方案治疗晚期胃癌的临床疗效观察[J]. 实用癌症杂志,2013,28(2):155-157,178

- 7 王永顺,王延涛. 替吉奥联合奥沙利铂治疗晚期胃癌的临床观察[J]. 中国肿瘤临床与康复,2012,19(5):428-430
- 8 薛永飞. 奥沙利铂联合卡培他滨与奥沙利铂联合替吉奥治疗进展期胃癌的临床效果对比[J]. 中国实用医药,2012,7(28):133-134
- 9 闫泽,兆天欣,邢影,等. 替吉奥联合顺铂治疗晚期胃癌临床疗效研究[J]. 现代生物医学进展,2012,12(27):5324-5326
- 10 巴楠,吴敏,王丽娟,等. 替吉奥或卡培他滨联合顺铂治疗晚期胃癌临床疗效研究[J]. 中国全科医学,2012,15(6):672-673,676
- 11 韩瑜. 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[J]. 基层医学论坛,2013,17(28):3736-3737
- 12 刘福银,孟丽娟,王峻,等. 替吉奥联合奥沙利铂与卡培他滨联合奥沙利铂一线治疗老年晚期胃癌的疗效分析[J]. 中国医药科学,2013,3(13):14-17
- 13 魏光敏. 奥沙利铂联合卡培他滨或替吉奥治疗进展期胃癌的疗效比较[J]. 中国老年学杂志,2012,32(2):369-370
- 14 王月,蔡哲,成建,等. 替吉奥联合奥沙利铂治疗老年进展期胃癌的疗效[J]. 中国老年学杂志,2011,31(9):1504-1505
- 15 殷蓓蓓,李岩,梁婧,等. 替吉奥联合奥沙利铂治疗进展期胃癌 56 例临床观察[J]. 现代中西医结合杂志,2013,22(18):1971-1972
- 16 云宇婷,陈春华,苏秉忠. XELOX 方案与替吉奥联合奥沙利铂方案治疗老年 IV 期胃癌的临床研究[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2013,7(15):6836-6840
- 17 杨健,周炎,陈锦飞. S-1 治疗进展期胃癌的研究进展[J]. 世界华人消化杂志,2013,12(28):2950-2956

(2014-03-25 收稿 2014-07-02 修回)