

培美曲塞与多西紫杉醇二线治疗晚期非小细胞肺癌的 Meta 分析

秦虹, 张晓丽, 阮志华[△]

(第三军医大学西南医院肿瘤科, 重庆 400038)

摘要:目的 通过系统评价的方法比较培美曲塞单药和多西紫杉醇单药二线治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效与安全性。方法 通过 Cochrane 系统评价的方法,收集文献进行评价与筛选,数据提取,采用 RevMan5.0 进行数据分析。结果 共纳入 9 篇研究,1 439 例患者。Meta 分析结果提示:晚期 NSCLC 的二线治疗中,培美曲塞与多西紫杉醇相比,治疗有效率($RR=1.26, 95\%CI:0.93\sim1.71, P=0.14$),疾病控制率($RR=0.97, 95\%CI:0.88\sim1.06, P=0.49$)及 1 年生存率($RR=0.98, 95\%CI:0.81\sim1.19, P=0.87$)差异均无统计学意义;对于Ⅲ~Ⅳ级中性粒细胞减少($RR=0.17, 95\%CI:0.12\sim0.23, P<0.01$),血小板减少($RR=7.01, 95\%CI:1.87\sim26.29, P=0.004$),中性粒细胞性发热($RR=0.19, 95\%CI:0.07\sim0.52, P<0.01$),脱发($RR=0.09, 95\%CI:0.01\sim0.7, P=0.02$)及腹泻($RR=0.12, 95\%CI:0.02\sim0.65, P=0.01$)不良反应,培美曲塞较多西紫杉醇轻。其他不良反应差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 培美曲塞与多西紫杉醇在晚期 NSCLC 二线治疗中疗效相当,但培美曲塞的安全性更好。

关键词:癌,非小细胞肺;Meta 分析;培美曲塞;多西紫杉醇

中图分类号:R734.2

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)28-3735-04

Compare pemetrexed with docetaxel in second-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: a systematic review

Qin Hong, Zhang Xiaoli, Ruan Zhihua[△]

(Department of Oncology, South West Hospital Affiliated to the Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective Evaluating the efficacy and safety of pemetrexed alone versus docetaxel alone in second-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer(NSCLC). Methods Followed by literature collection, assessment, data collection and extraction according Cochrane handbook for systematic reviews, and data analysis were performed by RevMan 5.0 software. Results 9 studies involving 1 439 cases were included. The results of Meta-analysis showed that for second-line treatment of advanced NSCLC, in efficacy part, there was no statistical difference between the two group in the effective rate($RR=1.26, 95\%CI:0.93\sim1.71, P=0.14$), the disease control rate($RR=0.97, 95\%CI:0.88\sim1.06, P=0.49$) and 1-year survival rate($RR=0.98, 95\%CI:0.81\sim1.19, P=0.87$); in safety part, pemetrexed has a mild toxicity compare with docetaxel in Ⅲ-Ⅳ grade neutropenia($RR=0.17, 95\%CI:0.12\sim0.23, P<0.01$), thrombocytopenia($RR=7.01, 95\%CI:1.87\sim26.29, P=0.004$), the febrile neutropenia($RR=0.19, 95\%CI:0.07\sim0.52, P<0.01$), alopecia [$RR=0.09, 95\%CI:0.01\sim0.7, P=0.02$] and diarrhea($RR=0.12, 95\%CI:0.02\sim0.65, P=0.01$). There was no statistical difference in other adverse reactions($P>0.05$). Conclusion Pemetrexed showed an equivalent efficacy to docetaxel in the second-line treatment of patients with advanced NSCLC, but it has better security.

Key words: non-small-cell lung cancer; Meta-analysis; Pemetrexed; Docetaxel

肺癌是目前世界上最常见的恶性肿瘤^[1],其中非小细胞肺癌(non-small-cell carcinoma, NSCLC)占 80%左右,大部分的肺癌属晚期,其预后较差,其中Ⅳ期 5 年生存率为 1%~5%^[2-3]。晚期肺癌治疗主要采用放疗。

多西紫杉醇是最早批准用于 NSCLC 二线治疗的标准用药,美国国立综合癌症网络(NCCN)指南对它的推荐是基于 Shepherd 等^[4]和 Fossella 等^[5]两个三期临床研究,研究结果显示,对于以铂类为基础的一线化疗后,复发或进展的Ⅲ/Ⅳ期 NSCLC,使用多西紫杉醇单药或支持治疗与吉西他滨或异环磷酰胺比较,其总反应率,无进展生存时间及 1 年生存率均得到改善,差异有统计学意义($P>0.05$)。

培美曲塞是一种新型的多靶点抗叶酸化学药物,可用于多种肿瘤的治疗,包括 NSCLC。2004 年 Hanna 等^[6]发表的Ⅲ期临床实验结果提示在 NSCLC 的二线治疗中,培美曲塞与多西紫杉醇的疗效相当,且安全性更好。基于这个研究,2004 年美国食品药品监督管理局(FDA)批准培美曲塞用于 NSCLC 的二线治疗。为进一步了解培美曲塞与多西紫杉醇在晚期

NSCLC 治疗中的优劣,本文采用 Meta 分析的方法全面、系统地评价两种药物在二线治疗晚期 NSCLC 中的差异,为临床用药选择提供更有可靠的依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入和排除标准 纳入标准:(1)随机对照实验(RCT);(2)经影像学及病理学确诊为Ⅲ/Ⅳ期 NSCLC;(3)经一线治疗失败的病例;(4)干预措施:培美曲塞与多西紫杉醇的单药对照;(5)终点观察指标包括总反应率、疾病控制率、1 年生存率以及不良反应,以上指标中的 1 个或多个均可;(6)体力状态(ECOG)评分小于或等于 2 分或 Karnofsky 评分法(KPS)评分大于或等于 70 分;(7)肝肾功能及其他血液学检查无异常,心电图正常者。排出标准:(1)曾经接受过培美曲塞与多西紫杉醇治疗的患者;(2)严重内科疾病及传染病患者。

1.2 检索策略 英文检索系统:PubMed、Embase、the Cochrane Library、Web of Knowledge,中文检索系统:中国知网(CBM)、中国学术期刊网络出版总库(CNKI)、中文科技期刊数据库(VIP)。采用主题词与自由词相结合的方式,检索词:

表 1 纳入研究的基本特征

研究文献	病例数(<i>n</i>)		男/女(<i>n</i>)		年龄(岁)		肺癌分期 (Ⅲ/Ⅳ, <i>n/n</i>)		病理分型 (鳞癌/非鳞癌, <i>n/n</i>)		干预措施	
	P	D	P	D	P	D	P	D	P	D	P	D
Hanna 等 2004 ^[6]	283	288	194/89	217/71	59	57	212/71	215/73	78/205	93/195	500 mg/m ² IV D1 q21d	75 mg/m ² IV D1 q21d
Vergnenegre 等 2011 ^[7]	75	75	64/11	62/13	59.4±8.3	58.3±8.7	16/59	13/62	23/52	18/57	500 mg/m ² IV D1 q21d	75 mg/m ² IV D1 q21d
Sun 等 2013 ^[8]	107	104	73/34	61/43	55.9	55.8	26/81	20/84	27/80	25/79	500 mg/m ² IV D1 q21d	75 mg/m ² IV D1 q21d
Li 等 2012 ^[9]	106	102	67/39	74/28	58.2	55.6	36/70	40/61	19/43	25/34	500 mg/m ² IV D1 q21d	75 mg/m ² IV D1 q21d
韩云辉等 2011 ^[10]	44	40	—	—	—	—	—	—	—	—	500 mg/m ² IV D1 q21d	75 mg/m ² IV D1 q21d
季名扬 2012 ^[11]	38	38	23/15	21/17	57.8±13.6	59.8±14.5	—	—	17/21	15/23	500 mg/m ² IV D1 q21d	75 mg/m ² IV D1 q21d
胡广原 等 2009 ^[12]	23	23	13/10	12/11	48.2	45.6	—	—	9/14	10/13	500 mg/m ² IV D1 q21d	75mg/m ² IV D1 q21d
巴楠等 2011 ^[13]	18	20	12/6	13/7	55	55	5/13	6/14	4/14	5/15	500 mg/m ² IV D1 q21d	75 mg/m ² IV D1 q21d
冯永等 2010 ^[14]	32	33	—	—	—	—	—	—	—	—	500 mg/m ² IV D1 q21d	75 mg/m ² IV D1 q21d

P:培美曲塞 D:多西紫杉醇;IV:静脉滴注;D1:第 1 天;q21d:每 21 天一个周期;—:此项无数据。

“pemetrexed”、“docetaxel”、“lung tumor”、“lung neoplasms”, “NSCLC”“非小细胞肺癌”、“培美曲塞”、“多西紫杉醇”。所有的检索策略都是经过多次预检索之后确定,进一步查阅纳入文献的参考文献,与本领域的专家联系以得到相关未检索得到的信息。

1.3 文献筛选与资料提取 依次按照题目、摘要、全文的层次,由 2 位研究者根据纳入、排出标准独立筛选文献并交叉核对,如遇分歧则讨论决定是否纳入。为确保提取数据的准确性,由两位研究者独立提取相关数据,并互相核对。提取的内容包括:(1)文献的基本信息:研究题目、研究类型、作者、发表时间、文献出处;(2)一般信息:研究对象的基本信息,各组研究的基线可比性;(3)干预措施:药物名称、剂量、用法;(4)终点观察指标。

1.4 质量评价 由两位研究者对文献进行独立质量评价,评价内容包括:(1)随机分配方法;(2)隐蔽分组;(3)对研究对象、治疗方案实施者和研究结果测量者或统计人员采用盲法;(4)若有失访和退出,是否进行了意向性(ITT)分析。对上述 4 条内容作出“是”(低度偏倚)、“否”(高度偏倚)和“不清楚”(缺乏相关信息或偏倚情况不确定)的评价。

1.5 统计学处理 对提取的所有资料进行定性和定量的分析。对每个研究的研究类型、一般信息、基线水平、干预措施,以及中位生存时间(MST)、无进展生存时间(PFS)进行描述性统计。对终点观察指标:总反应率、疾病控制率、1 年生存率及Ⅲ~Ⅳ级不良反应利用 Cochrane 系统评价软件 RevMan 5.0 进行 Meta 分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 文献检索结果 采用相关检索词在多个中英文数据库中共检索出 2 259 篇文献。经过查重剔除 392 篇,通过阅读文章标题及摘要排出文献 1 838 篇,剩下的 29 篇文献通过阅读全文,根据纳入、排出标准排除数据重复及回顾性研究。最终纳入 9 篇文献研究,英文文献 4 篇,中文文献 5 篇,共 1 439 例患者。

2.2 纳入研究的基本特征 所纳入的 9 个研究^[6-14]均属于 RCT,共 1 439 例患者,其中培美曲塞组 723 例,多西紫杉醇组 716 例。所有的病例属于Ⅲ~Ⅳ期 NSCLC,ECOG 评分为 0~2 分或 KPS ≥70 分,干预措施均为培美曲塞 500 mg/m² 单药与多西紫杉醇 75 mg/m² 单药二线治疗研究,治疗周期 21 d。有 4 个研究^[10-12,14]没有各组临床分期的数据,但文章均提到两组可比的基线水平,1 个研究^[10]仅描述了两组的基本特征,未

报导两组基本特征的可比性。Li 等^[9]的研究中培美曲塞组与多西紫杉醇组分别纳入 132 例、128 例患者,但由于原始数据的缺失及退出试验的情况导致最终分析的病例数分别为 106 例和 102 例,由于病理分型丢失了部分数据,所以病理分型中两组分别为 62 例和 59 例,尽管有数据的缺失但文章的基线水平仍具有可比性。各研究的基本特点见表 1。

2.3 纳入研究的质量评价 纳入的 9 个研究均提到采用随机方法分组,但未写明具体的分组方法,均未描述分配隐藏和是否采用盲法。有 5 个研究^[6-9,12]描述了有无失访和退出情况,其余不详。9 篇 RCT 质量评价均为 B 级。

2.4 疗效评估 有效率,共纳入 9 个研究^[6-14],Meta 分析结果显示:培美曲塞组与多西紫杉醇组比较,其有效率差异无统计学意义($RR=1.26,95\%CI:0.93\sim1.71,P=0.14$),见图 1。疾病控制率,共纳入 9 个研究^[6-14],Meta 分析结果显示:培美曲塞组与多西紫杉醇组比较,其疾病控制率差异无统计学意义($RR=0.97,95\%CI:0.88\sim1.06,P=0.49$),见图 2。1 年生存率,共纳入 5 个研究^[6-7,10,12,14],Meta 分析结果显示:培美曲塞组与多西紫杉醇组比较,其 1 年生存率差异无统计学意义($RR=0.98,95\%CI:0.81\sim1.19,P=0.87$),见图 3。MST,因为 MST 属于偏态分布资料,所以不能进行 Meta 分析。9 个研究中有 5 个研究^[6-8,10,12]报道了 MST,培美曲塞组与多西紫杉醇组的 MST 分别为 8.3 vs. 7.9^[6],8.2 vs. 8.1^[7],6.4 vs. 8^[8],8.7 vs. 8.3^[10],11.7 vs. 12.2^[12]月,这 5 组数据差异均无统计学意义($P>0.05$)。中位无进展生存期(MPFS),MPFS 也无法进行 Meta 分析,故进行描述性分析,共有 4 个研究^[6-8,14]对其进行了报道,培美曲塞组与多西紫杉醇组的 MPFS 分别为 2.9 vs. 2.9^[6],3.8 vs. 3.6^[7],2.5 vs. 2.8^[8],2.8 vs. 3.1^[14]月,这 4 组数据差异也均无统计学意义($P>0.05$)。

2.5 安全性评估 Ⅲ~Ⅳ级血液学不良反应,培美曲塞 MST 与多西紫杉醇 MST 比较,中性粒细胞减少($RR=0.17,95\%CI:0.12\sim0.23,P<0.01$),血小板减少($RR=7.01,95\%CI:1.87\sim26.29,P=0.004$),中性粒细胞性发热($RR=0.19,95\%CI:0.07\sim0.52,P<0.01$)等不良反应减少,血红蛋白减少症两组差异无统计学意义($P>0.05$);Ⅲ~Ⅳ级非血液学不良反应,两组相比,培美曲塞可明显减少脱发($RR=0.09,95\%CI:0.01\sim0.7,P=0.02$)及产生的腹泻($RR=0.12,95\%CI:0.02\sim0.65,P=0.01$),而恶心、呕吐及乏力两组差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

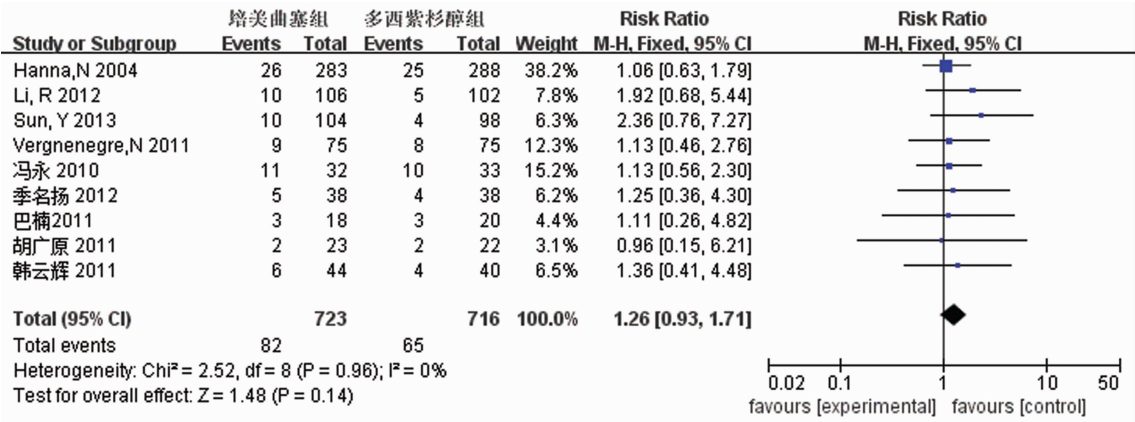


图 1 两组患者有效率 Meta 分析森林图

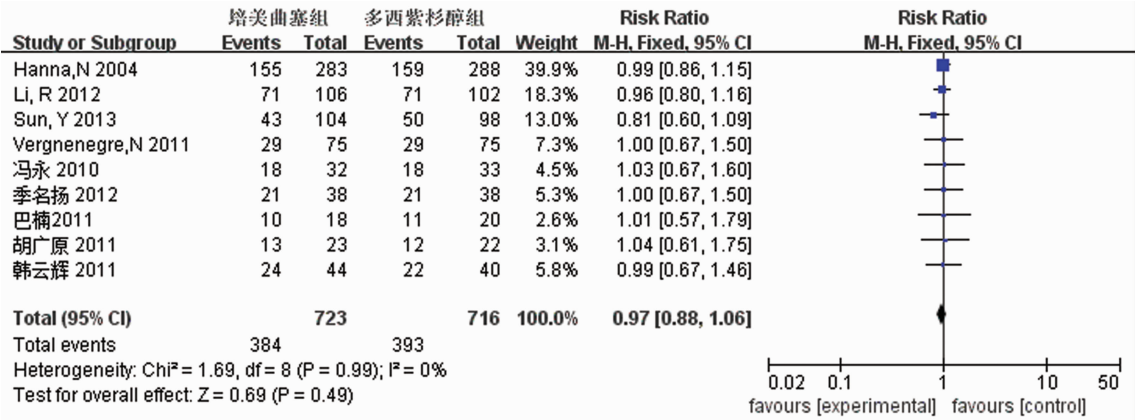


图 2 两组患者疾病控制率 Meta 分析森林图

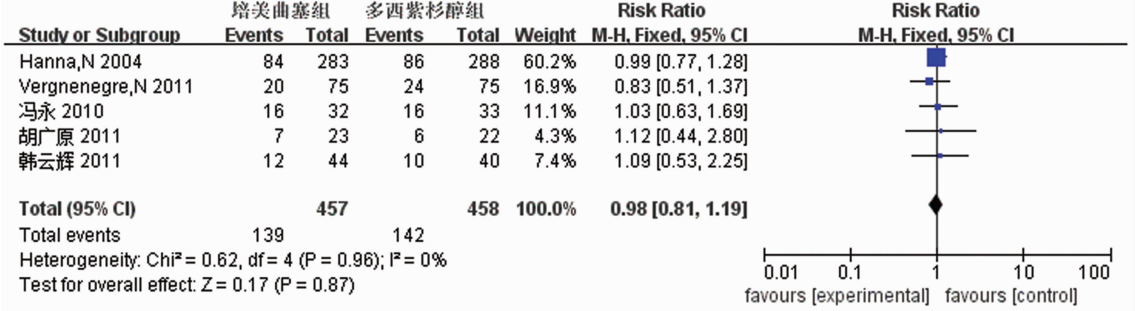


图 3 两组患者 1 年生存率 Meta 分析森林图

表 2 培美曲塞与多西紫杉醇二线治疗晚期 NSCLC 的Ⅲ~Ⅳ级不良反应

不良反应	纳入研究数 (n)	多西紫杉醇组		培美曲塞组		异质性分析		统计分析模型	RR(95%CI)	P
		n	阳性(n)	n	阳性(n)	I ²	P			
中性粒细胞减少	9 ^[6-14]	733	241	728	40	0	0.92	固定效应模型	0.17(0.12~0.23)	<0.01
血红蛋白减少	8 ^[6-13]	700	29	696	38	0	0.8	固定效应模型	1.31(0.82~2.11)	0.260
血小板减少	7 ^[6-8,10-13]	573	2	569	17	0	0.81	固定效应模型	7.01(1.87~26.29)	0.004
中性粒细胞性发热	4 ^[6-8,12-13]	420	23	412	4	0	0.4	固定效应模型	0.19(0.07~0.52)	0.001
恶心、呕吐	7 ^[6-7,9-13]	598	18	590	14	0	0.45	固定效应模型	0.81(0.42~1.56)	0.530
乏力	9 ^[6,14]	733	43	728	29	1%	0.42	固定效应模型	0.68(0.43~1.07)	0.100
脱发	7 ^[6-7,9-13]	598	10	590	0	0	0.86	固定效应模型	0.09(0.01~0.7)	0.020
腹泻	3 ^[6-8-9]	505	12	498	1	0	0.77	固定效应模型	0.12(0.02~0.65)	0.010

3 讨 论

本文共纳入了 9 篇 RCT 研究,包括 4 篇英文,5 篇中文,

是目前为止纳入数目最多,最全面的有关培美曲塞对比多西紫杉醇二线治疗晚期 NSCLC 的系统评价。所纳入的研究都有

明确的纳入、排出标准,所有病例均是Ⅲ~Ⅳ期 NSCLC,培美曲塞用量均为 500 mg/m²,多西紫杉醇均为 75 mg/m²。本文的观察指标主要疗效为:有效率、疾病控制率、1 年生存率、MST 及 MPFS;安全性指标有:Ⅲ~Ⅳ级血液及非血液不良反应。

通过分析发现,在晚期 NSCLC 二线治疗中,培美曲塞与多西紫杉醇比较,其有效率、疾病控制率、1 年生存率差异均无统计学意义,MST 及 MPFS 两组相似。安全性方面,分析了 8 项常见的不良反应,其中培美曲塞可明显降低Ⅲ~Ⅳ级中性粒细胞减少、血小板减少、中性粒细胞性发热、脱发及腹泻的发生,而在Ⅲ~Ⅳ级血红蛋白减少、恶心、呕吐及乏力上两者差异无统计学意义($P>0.05$)。

Weiss 等^[15]对 Hanna 的研究数据进行了亚组分析,结果提示与多西紫杉醇相比,培美曲塞对于老年患者更有益,可延长老年患者的生存时间,并且可减少粒细胞减少性发热的发生,对老年患者更容易耐受。近年来相关培美曲塞治疗剂量研究很多,2007 年 Cullen 在 ASCO 会议上报告了对比培美曲塞 900 mg/m² 与 500 mg/m² 的研究,结果显示,增加培美曲塞的剂量并不能改善患者的 MST、MPFS 及治疗有效率,所以培美曲塞 500 mg/m² 仍是目前治疗 NSCLC 的标准治疗方案。

本研究显示在所有晚期 NSCLC 患者二线治疗中,培美曲塞的疗效与多西紫杉醇无明显差异。但是,最近有研究报导,对于非鳞癌患者,培美曲塞的疗效明显优于多西紫杉醇;而对于鳞癌患者,多西紫杉醇的疗效优于培美曲塞^[16]。

本文纳入的研究质量等级均是 B 级,没有提及相关随机分组方法、隐藏分配及盲法的实施,所以存在相关的选择和实施偏倚,但临床工作中,化疗药物的隐藏分配和盲法是很难实现的,所以对于临床研究而言,本文所纳入的研究可算高质量研究。各研究的两组基线水平相同,干预措施均用相同的剂量保证了两组数据的同质性,减少了混杂因素影响。

尽管存在一些风险偏倚,从本研究中仍能看出,对晚期 NSCLC 的二线治疗,培美曲塞与多西紫杉醇疗效相当,而培美曲塞的不良反应更轻,尤其是减少中性粒细胞的减少、血小板减少、中性粒细胞性发热、脱发和腹泻等症状的发生。希望有更多严格设计的有关特定人群的 RCT 试验,为指导临床更合理用药提供更准确、全面的证据。

参考文献:

- [1] Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000[J]. *Lancet Oncol*, 2001, 2(9): 533-543.
- [2] Wang T, Nelson RA, Bogardus A, et al. Five-year lung cancer survival: which advanced stage nonsmall cell lung cancer patients attain long-term survival? [J]. *Cancer*, 2010, 116(6): 1518-1525.
- [3] Eánchez de Cos Essuín J, Disdier Vicente C, Corral Peñafiel J, et al. Overall long-term survival in lung cancer analyzed in 610 unselected patients[J]. *Arch Bronconeumol*, 2004, 40(6): 268-274.
- [4] Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(10): 2095-2103.

- [5] Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(12): 2354-2362.
- [6] Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(9): 1589-1597.
- [7] Vergnenegre A, Corre R, Berard H, et al. Cost-effectiveness of second-line chemotherapy for nonsmall cell lung cancer an economic, randomized, prospective, multicenter phase III trial comparing docetaxel and pemetrexed: the GFPC 05-06 study[J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(1): 161-168.
- [8] Sun Y, Wu YL, Zhou CC, et al. Second-line pemetrexed versus docetaxel in Chinese patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a randomized, open-label study[J]. *Lung Cancer*, 2013, 79(2): 143-150.
- [9] Li R, Sun L, Wang JJ, et al. Pemetrexed versus docetaxel in second line non-small-cell lung cancer: results and sub-sets analyses of a multi-center, randomized, exploratory trial in Chinese patients[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2012, 25(5): 364-370.
- [10] 韩云辉, 韩强师, 刘书东. 培美曲塞二钠与多西紫杉醇单药治疗晚期非小细胞肺癌的对比研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2011, 18(1): 57-59.
- [11] 季名扬. 晚期非小细胞肺癌使用培美曲塞化疗[J]. *中国医药指南*, 2012, (34): 518-519.
- [12] 胡广原, 邱红, 熊慧华, 等. 培美曲塞二钠二线治疗晚期非小细胞肺癌近期疗效观察[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2009, 16(5): 406-409.
- [13] 巴楠, 吴敏, 郑晓珂, 等. 培美曲塞与多西紫杉醇二线治疗复发性非小细胞肺癌临床疗效比较[J]. *实用医学杂志*, 2011, 27(11): 2029-2032.
- [14] 冯永, 仲琴, 贾正飞, 等. 培美曲塞、多西紫杉醇治疗晚期非小细胞肺癌的疗效比较 [J]. *山东医药*, 2010, 50(37): 53-54.
- [15] Weiss GJ, Langer C, Rosell R, et al. Elderly patients benefit from second-line cytotoxic chemotherapy: A subset analysis of a randomized phase III trial of pemetrexed compared with docetaxel in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(27): 4405-4411.
- [16] Scagliotti G, Brodowicz T, Shepherd FA, et al. Treatment-by-histology interaction analyses in three phase III trials show superiority of pemetrexed in nonsquamous non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(1): 64-70.