

· 论 著 ·

新辅助化疗联合手术与单纯手术治疗食管癌疗效及安全性 Meta 分析

景 奇, 陈诗奉[△]

(重庆医科大学附属第二医院胸心外科 400010)

摘要:目的 评价新辅助化疗联合手术与单纯手术治疗食管癌的疗效和安全性。方法 检索 PubMed、Cochrance 图书馆、维普等数据库中近 20 年来食管癌治疗的随机对照试验(RCTs)的文献,将 Jadad 评分大于或等于 3 分高质量文章纳入本研究。数据分析采用 Revman5.0 软件,检验异质性,并根据其结果选择相应的效应模型,绘制漏斗图评定有无发表偏倚。结果 共 11 项 RCTs,2 911 例食管癌患者入选。与单纯手术组相比,新辅助化疗组能明显改善食管癌患者的预后,3 年总体生存率的合并优势比(OR)为 1.63,95%可信区间(95%CI)为 1.27~2.10($P=0.0002$),5 年总体生存率的 OR 为 1.57,95%CI 为 1.31~1.88($P<0.00001$);术后并发症的 OR 为 1.01,95%CI 为 0.85~1.20($P=0.91$)。结论 新辅助化疗能明显提高食管癌患者的 3、5 年总体生存率,且不增加术后并发症的发生率。

关键词:食管肿瘤;Meta 分析;新辅助化疗

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.32.005

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)32-3236-03

A Meta-analysis of the efficacy and safety of chemotherapy followed by surgery and surgery alone for esophageal cancer

Jing Qi, Chen Shifeng[△]

(Department of Cardiothoracic Surgery, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of chemotherapy followed by surgery (CS group) and surgery alone (S group) for esophageal cancer. **Methods** Esophageal cancer published RCTs were searched from PubMed, Cochrance and Vip Date. RCTs were considered high quality if methodological quality score was 3 or more according to Jadad standard. Statistical heterogeneity among these RCTs was evaluated by Revman5.0. Heterogeneity of the included RCTs was tested which was used to select proper effect model to calculate. Publication bias was investigated through visual inspection of funnel plots. **Results** 11 RCTs included 2 911 cases with esophageal cancer were selected. Compared with surgery alone group, chemotherapy followed by surgery group significantly increased 3-year, 5-year overall survival rate of esophageal cancer. The odds ratio (OR) was 1.63 (95% CI: 1.27-2.10, $P=0.0002$) for 3-year overall survival, 1.57 (95% CI: 1.31-1.88, $P<0.00001$) for 5-year overall survival, and the total OR of postoperative complication in chemotherapy followed by surgery group was 1.01 (95% CI: 0.85-1.20, $P=0.91$). Inspection of the funnel plots for all outcome measures did not reveal evidence of publication bias. **Conclusion** Neoadjuvant chemotherapy and surgery improves 3-year, 5-year overall survival rate of esophageal cancer, but doesn't reduce the postoperative complication.

Key words: esophageal neoplasms; Meta-analysis; neoadjuvant chemotherapy

食管癌是消化道常见恶性肿瘤,手术切除是治疗的主要手段,但外科治疗的 5 年生存率仅有 20%~25%^[1-2],复发和转移是降低远期生存率的主要原因。随着肿瘤新辅助化疗的问世,食管癌的术前辅助化疗日益受到学者的关注。尽管有文献报道食管癌新辅助化疗能提高远期生存率,但疗效和安全性尚未达成共识^[3-4]。本文通过对近年来有关新辅助化疗联合手术与单纯手术治疗食管癌的临床研究进行 Meta 分析,就新辅助化疗联合手术治疗食管癌的疗效和安全性进行探讨。

1 资料与方法

1.1 入选标准 入选研究对象为病理证实的食管癌患者,随机分为新辅助化疗联合手术组(CS 组)与单纯手术组(S 组)。CS 组患者手术治疗前接受新辅助化疗,S 组患者接受单纯手术治疗。文献质量要求 Jadad 评分大于或等于 3 分者^[5],比较新辅助化疗联合手术与单纯手术治疗的疗效和安全性。疗效评价指标:1、3、5 年总体生存率和手术后并发症发生率。曾接受化疗或放疗的食管癌患者以及孕妇、儿童不属于本研究范围。

1.2 文献检索方法 检索 PubMed、Cochrance 图书馆、维普

等数据库中 1990 年 1 月至 2010 年 7 月发表的食管癌新辅助化疗联合手术和单纯手术治疗临床随机对照试验(randomized clinical trials, RCTs)的文献。英文检索词:neoadjuvant chemotherapy, esophageal cancer, surgery, 考虑到部分杂志可能未被 PubMed 等收录,在阅读文献时详细阅读参考文献,补充 PubMed 可能遗漏的文献。中文检索词:食管癌、新辅助化疗、手术治疗,包括临床研究以及综述文献。

1.3 异质性检验 采用 Cochrance 协作网推荐的 Revman5.0 软件,对各研究的实验组和对照组的总体生存率和术后并发症发生率的合并优势比(OR)进行异质性检验。假设齐性检验的 α 值为 0.05,若 $P>0.05$,则采用适用于齐性检验的固定效应模型;反之,则采用适用于非齐性检验的随机效应模型。

1.4 发表偏倚 以各研究的 1、3、5 年总体生存率及术后并发症发生率的 OR 为横坐标,以 $SE(\log OR)$ 为纵坐标,利用软件描绘出漏斗图,观察数据点分布的对称性,评价发表偏倚的效应大小。

1.5 敏感性分析 将纳入研究逐一排除后,对剩余的研究进行 Meta 分析,评价汇总灵敏度与特异度。若结果变化不大,

[△] 通讯作者, Tel:13617659935; E-mail: chongqingchensf@sina.com。

表 1 纳入研究的临床资料

文献	n		研究起-止年	化疗药物	国家	病理类型	
	CS 组	S 组				CS 组	S 组
曹秀峰等 ^[6]	42	45	1991~1996	丝裂霉素、顺铂、氟尿嘧啶	中国	—	—
周明等 ^[7]	29	31	2005~2007	多西紫杉醇、顺铂	中国	—	—
刘德贵等 ^[8]	96	204	2003~2008	顺铂、氟尿嘧啶	中国	93 例鳞癌, 3 例腺癌	196 例鳞癌, 8 例腺癌
王键生等 ^[9]	68	65	1996~2000	顺铂、氟尿嘧啶、平阳霉素	中国	68 例鳞癌	65 例鳞癌
Cunningham 等 ^[10]	250	253	1994~2002	表柔比星、顺铂、氟尿嘧啶	英国	—	—
Ancona 等 ^[11]	47	47	1992~1997	顺铂、氟尿嘧啶	意大利	—	—
Kelsen 等 ^[12]	216	227	1990~1995	顺铂、氟尿嘧啶	美国	10 例鳞癌, 115 例腺癌	106 例鳞癌, 121 例腺癌
Allum 等 ^[13]	400	402	1992~1998	顺铂、氟尿嘧啶	英国	123 例鳞癌, 277 例非鳞癌	124 例鳞癌, 278 例非鳞癌
彭彦等 ^[14]	134	130	1996~2001	顺铂、氟尿嘧啶	中国	130 例鳞癌, 4 例腺癌	126 例鳞癌, 4 例腺癌
覃天力等 ^[15]	32	46	1998~2000	顺铂、氟尿嘧啶	中国	31 例鳞癌, 1 例腺癌	44 例鳞癌, 2 例腺癌
Simon 等 ^[16]	74	73	1989~1995	顺铂、氟尿嘧啶	香港	74 例鳞癌	73 例鳞癌

—:未分型。

说明纳入文献的稳定性好;反之,纳入文献的稳定性差。

2 结 果

2.1 文献入选情况 检索到 11 项符合要求的 RCTs^[6-16], 共有 2 911 例食管癌患者, 其中 1 388 例患者接受新辅助化疗联合手术治疗, 为 CS 组; 1 523 例患者接受单纯手术治疗, 为 S 组。两组患者在性别、年龄、组织学类型、病理分期方面差异无统计学意义($P>0.05$)。纳入研究的临床资料见表 1。

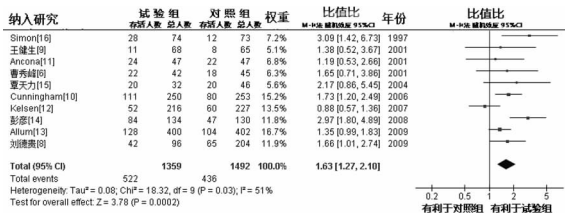


图 1 两组患者 3 年总体生存率森林图

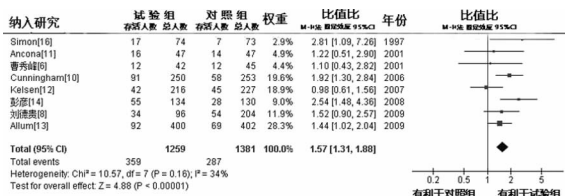


图 2 两组患者 5 年总体生存率森林图

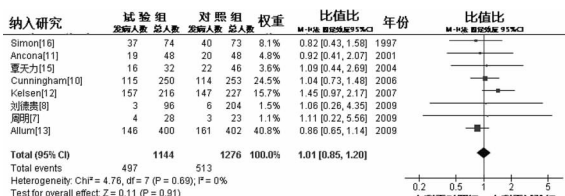


图 3 两组患者术后并发症发生率森林图

2.2 两组患者疗效与安全性比较 1 年总体生存率:CS 组与 S 组分别为 45.9%~83.3% 和 42.5%~86.7%, 仅曹秀峰等^[6]、覃天力等^[15]的研究发现 CS 组的生存率低于 S 组。1 年总体生存率的合并 OR 为 1.14, 95% 可信区间 (95% CI) 为 0.97~1.34 ($P=0.11$), 异质性检验 $\chi^2=11.16$ ($P=0.19$)。3

年总体生存率:CS 组与 S 组分别为 16.2%~62.7% 和 12.3%~46.8%, 仅 Kelsen 等^[12]的研究发现 CS 组的生存率低于 S 组, 3 年总体生存率的合并 OR 为 1.63, 95% CI 为 1.27~2.10 ($P=0.0002$), 异质性检验 $\chi^2=18.32$ ($P=0.03$), 见图 1。5 年总体生存率:CS 组和 S 组分别为 19.4%~41.0% 和 9.6%~29.8%, 所有研究均发现 CS 组的生存率高于 S 组, 5 年总体生存率的合并 OR 为 1.57, 95% CI 为 1.31~1.88 ($P<0.0001$), 异质性检验 $\chi^2=10.57$ ($P=0.16$), 见图 2。术后并发症:肺部感染、贫血、心血管并发症、吻合口瘘或狭窄、白细胞减少症、损伤喉返神经致声音嘶哑等是常见的术后并发症。CS 组的发生率为 3.1%~72.7%, S 组为 2.9%~64.8%, 术后并发症的合并 OR 为 1.01, 95% CI 为 0.85~1.20 ($P=0.91$), 异质性检验 $\chi^2=4.76$ ($P=0.69$), 故采用固定效应模型, 见图 3。

2.3 发表偏倚 1、3、5 年总体生存率和术后并发症发生率的漏斗图均呈现下宽上窄、左右对称的图形, 提示无发表偏倚。两组患者 5 年总体生存率漏斗图见图 4。

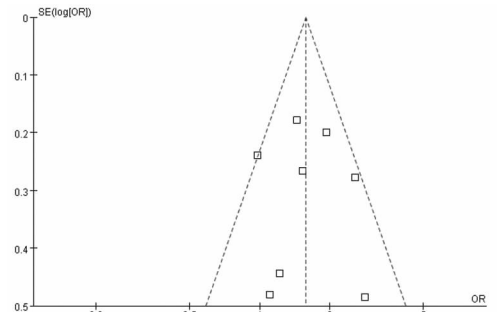


图 4 两组患者 5 年总体生存率漏斗图

2.4 敏感性分析 将每个研究逐一排除后的 Meta 分析显示, 汇总灵敏度和特异度未见明显改变, 说明纳入文献稳定性好。

3 讨 论

本研究通过对有关新辅助化疗联合手术与单纯手术治疗食管癌的 RCTs 进行 Meta 分析发现, 新辅助化疗联合手术治疗能明显延长食管癌患者的远期总体生存率, 同时并不增加术

后并发症的发生率,可能与新辅助化疗有如下作用有关:(1)使肿瘤明显缩小,降低了手术切除的难度,防止医源性播散;(2)抑制体内微小转移灶的癌细胞活性,防止远处转移;(3)防止术后体内残留癌灶因应激、凝血障碍、免疫力减弱、原发肿瘤抑制解除而容易出现转移;(4)可通过切除的肿瘤标本来验证化疗药物的敏感性;(5)尽早的杀灭癌灶,防止耐药性的产生;(6)降低肿瘤分期,达到部分病理缓解甚至完全病理缓解。

20 世纪 70 年代单药化疗占据了食管癌化疗的绝大部分,随着新的化疗药物的出现和应用,多药联合化疗,尤以顺铂和氟尿嘧啶类合用为主,成为了食管癌的标准治疗方案^[17]。自 21 世纪初以来,一些靶向抗肿瘤新药的诞生,如紫杉醇、伊立替康等应用于晚期食管癌后的早期临床研究结果均显示治疗食管癌疗效肯定,与铂类、氟尿嘧啶合用后,一半以上的晚期食管癌患者显示治疗有效^[18]。

目前多中心临床研究的长期随访结果表明食管癌术前化疗疗效的监测至关重要,可通过 CT、内镜超声、正电子发射计算机断层扫描、功能性造影(functional imaging)等评估疗效^[11-12]。随着对肿瘤生物学的深入研究,可望揭示化疗高敏感性的生物标记(biologic markers)也将问世。临床证实术前化疗无效者预后较差,需要进行耐药基因的检测和药物敏感性试验,以选择有效的化疗方案。

食管癌新辅助化疗是食管癌治疗的趋势。新的化疗药物和新的术前化疗疗效评估方法的应用使食管癌化疗的疗效进一步提高。总之,合理而有效的新辅助化疗已取得较单纯手术治疗更为满意的疗效,提高了患者的长期生存率,可推荐为食管癌的标准治疗方法。

本研究中两组患者虽在性别、年龄、组织学类型、病理分期方面差异无统计学意义($P < 0.05$),但本研究的对象来自不同种族、人群,化疗方案亦主要为顺铂联合氟尿嘧啶联合化疗,化疗周期也不尽相同,且较少涉及紫杉醇、伊立替康等新的化疗药物,尚有待临床多中心进一步协同研究。

参考文献:

- [1] 蒋耀光. 食管癌外科的治疗进展[J]. 重庆医学, 2004, 33(2):161-162.
- [2] 熊刚, 邱阳, 杨康, 等. 1 924 例食管癌和贲门癌的外科治疗经验[J]. 重庆医学, 2008, 37(4):342-344.
- [3] Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer[J]. N Engl J Med, 1998, 339(27):1979-1984.
- [4] Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomized controlled trial[J]. Lancet, 2002, 359(9319):1727-1733.
- [5] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. Control Clin Trials, 1996, 17(1):1-12.
- [6] 曹秀峰, 吴必超, 王山, 等. 以手术为主的食管癌综合治疗模式探讨[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2001, 8(1):25-26.
- [7] 周明, 王远东, 邵中夫, 等. 术前新辅助化疗治疗局部晚期食管癌的临床研究[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(13):2143-2144.
- [8] 刘德贵, 王焱, 王征. 术前化疗在进展期食管癌的临床应用[J]. 中国现代医生, 2009, 47(8):10-15.
- [9] 王健生, 任宏, 段小艺, 等. 术前化疗对中晚期食管癌的治疗作用[J]. 西安医科大学学报, 2001, 22(5):484-485.
- [10] Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer[J]. N Engl J Med, 2006, 355(1):11-20.
- [11] Ancona E, Ruol A, Santi S, et al. Only pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy improves significantly the long term survival of patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma: final report of a randomized, controlled trial of preoperative chemotherapy versus surgery alone[J]. Cancer, 2001, 91(11):2165-2174.
- [12] Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, et al. Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): a random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(24):3719-3725.
- [13] Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, et al. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(30):5062-5067.
- [14] 彭彦. 局部晚期食管癌术前新辅助化疗的临床研究[J]. 中国民康医学, 2008, 20(13):1419-1420.
- [15] 覃天力, 翁准, 短寅, 等. 不同化疗时机对食管癌根治术后患者的影响[J]. 中医药临床杂志, 2004, 16(5):446-447.
- [16] Law S, Fok M, Chu KM, et al. Preoperative chemotherapy versus surgical therapy alone for squamous cell carcinoma of the esophagus: a prospective randomized trial [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1997, 114(2):210-217.
- [17] Nabeya Y, Ochiai T. Chemotherapy for esophageal cancer [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2003, 30:1873-1880.
- [18] 何美文, 鲁广, 周建刚. 紫杉醇+顺铂方案联合同步放疗治疗中晚期食管癌临床观察[J]. 重庆医学, 2009, 38(6):698-699.

(收稿日期:2011-05-08 修回日期:2011-07-07)