

· 临床研究 ·

培美曲塞联合铂类治疗非小细胞肺癌的 Meta 分析

陶 玲, 卓文磊, 杨 帆, 朱 波[△]

(第三军医大学新桥医院全军肿瘤研究所, 重庆 400037)

摘要:目的 本研究旨在对培美曲塞或吉西他滨联合铂类治疗非小细胞肺癌的疗效和安全性进行 meta 分析。方法 计算机检索 PubMed、Medline、Embase、维普、中国期刊全文数据库等数据库, 收集培美曲塞联合铂类治疗非小细胞肺癌的随机对照试验, 用 Cochrane 协作网提供的 Revman4.2 软件对数据进行 Meta 分析。结果 Meta 分析显示, 培美曲塞联合铂类(PP)与吉西他滨联合铂类(GP)在 1 年生存期 $OR=1.08, 95\%CI:0.91\sim 1.29, P=0.38$ 上比较差异无统计学意义, 但培美曲塞组的血液系统的不良反应(粒细胞减少、血小板减少、白细胞减少和贫血)相对减少, 两组非血液系统的不良反应比较差异无统计学意义。结论 与吉西他滨联合铂类相比, 培美曲塞联合铂类治疗非小细胞肺癌与 GP 方案治疗生存期相似, 但血液系统不良反应较轻。

关键词:癌, 非小细胞肺; 培美曲塞; 吉西他滨; Meta 分析

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.01.017

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)01-0044-03

Pemetrexed plus platinum in non-small cell lung cancer: a Meta analysis of randomized controlled trials

Tao Ling, Zhuo Wenlei, Yang Fan, Zhu Bo[△]

(Institute of Cancer, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To observe the efficacy and toxicity of pemetrexed plus platinum versus gemcitabine plus platinum with advanced NSCLC. **Methods** Articles were selected from PubMed, Medline, Embase, VIP, CBM, CNKI, the Cochrane library. Meta-analysis was completed using software Review Manager 4.2. **Results** Meta analysis results suggested that: COMPARED with gemcitabine plus platinum chemotherapy, pemetrexed plus platinum had no statistically significant benefit in 1-year survival rate, while Pemetrexed plus platinum had less hematologic toxicity, including: Neutropenia, Anemia, Thrombocytopenia, Leukopenia. The two chemotherapies were similar toxicity in non-hematology. **Conclusion** Pemetrexed plus platinum provides similar survival when compared with gemcitabine plus platinum with less hematologic toxicity.

Key words: carcinoma, non-small cell lung; pemetrexed; gemcitabine; Meta-analysis

肺癌是当今威胁人类健康的死因之一, 其中 75%~80% 肺癌是非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)^[1]。化疗仍是 NSCLC 治疗的重要手段。目前, 在追求疗效的同时, 药物的不良反应也备受关注, 研制具有更高治疗指数或安全性的药物是当今新药开发的重要方向^[2]。

培美曲塞(pemetrexed)是新一代多靶点叶酸抑制剂, 它能同时阻断胸腺嘧啶核苷酸合成酶(TS)、甘氨酸酰胺核苷酸转甲酰酶(GARFR)、二氢叶酸还原酶(dihydrofolate reductase, DHFR)及 S-氨基咪唑-4-氨基酰胺核苷酸转甲酰酶(AICARFT)等多种叶酸代谢所必需的酶^[3], 导致肿瘤细胞的嘌呤和嘧啶合成受阻, 使肿瘤细胞的增殖停滞于 S 期, 因而具有抗肿瘤作用^[4]。培美曲塞于 2004 年 2 月获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准与顺铂联合(PP 方案), 用于不宜手术切除的恶性胸膜间皮瘤患者的治疗^[5], 2004 年 8 月被批准为局部或转移性 NSCLC 的二线治疗药物^[6], 目前, 培美曲塞已用于 NSCLC 的一线治疗^[7]。

吉西他滨, 为核苷酸还原酶抑制剂, 能抑制 DNA 复制和修复, 适于与破坏 DNA 的药物联合应用^[8], 而铂类药物的主要靶点正是增殖细胞的 DNA。因此, 吉西他滨联合铂类通过不同的作用机制, 共同抑制 DNA 修复, 从而达到抗肿瘤的作用^[9]。吉西他滨联合铂类(GP 方案)是治疗 NSCLC 的常见一线方案。

而培美曲塞, 作为一种新的抗肿瘤药物, 与常规的一线方案比较, 疗效和不良反应有何不同呢? 目前的研究结果不尽一

致, Scagliotti 等^[10]比较了 PP 方案和 GP 方案治疗 NSCLC 的疗效发现, 对于非鳞状细胞肺癌, PP 方案可带来更长的生存期。然而 Bjorn 等^[11]指出 PP 方案与 GP 方案治疗 NSCLC 生存期相似。为了进一步证实 PP 方案和 GP 方案治疗 NSCLC 的疗效和安全性, 作者运用 Meta 分析的方法对其临床随机对照试验进行综合分析, 为晚期 NSCLC 治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准 (1) 研究设计: 随机对照研究; (2) 研究对象: 年龄大于或等于 18 岁, 经病理/细胞学检查证实的晚期 NSCLC 患者; (3) 干预措施: 培美曲塞联合铂类(PP 方案)与吉西他滨联合铂类(GP 方案); (4) 结局指标: 1 年生存率、贫血、恶心、呕吐等。排除标准: (1) 无法获得全文的会议摘要; (2) Jadid 评分在 3 分以下的文章; (3) 干预措施为非随机对照试验; (4) 观察治疗不符合纳入标准的随机对照试验。

1.2 检索策略 计算机检索 PubMed、Medline、Embase、Cochrane 协作网、维普、中国期刊全文数据库等中外数据库。检索词包括非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer NSCLC)、培美曲塞(pemetrexed)、随机对照试验(randomized controlled trials)等。所有检索均截止于 2010 年 12 月, 手工检索相关期刊, 必要时向有关专家和公司索要有关研究资料。

1.3 文献筛选和资料提取 2 位研究者交叉核对纳入研究的结果, 意见有分歧时, 与第 3 位研究者讨论后决定是否纳入, 摘录内容包括: (1) 一般资料: 题目、作者姓名、发表日期、病例数; (2) 研究特征: 研究对象的一般情况、干预措施; (3) 结局指标:

[△] 通讯作者, Tel: (023) 68755616; E-mail: oncology_bozhu@yahoo.com.cn。

表 1 纳入研究的 RCT 文献的基本资料

研究项目	入组时间	肿瘤分期	治疗方案			
			PP 方案	n	GP 方案	n
Bjorn 2009	2005~2006	Ⅲ B 或Ⅳ	培美曲塞联合卡铂	219	吉西他滨联合卡铂	217
Scagliotti 2008	2004~2005	Ⅲ B 或Ⅳ	培美曲塞联合顺铂	839	吉西他滨联合顺铂	830
吴蔚 2010	2009~2010	Ⅲ B 或Ⅳ	培美曲塞联合顺铂	14	吉西他滨联合顺铂	15

1 年生存期、粒细胞减少、恶心、呕吐等。

1.4 质量评价 按照 Jadad 评分评价 RCT 的质量, 2 位评价员独立对纳入研究的随机分配、盲法设置、统计分析方法等进行质量评价。计分 1~5 分, 1~2 分为低质量, 3~5 分为高质量。

1.5 统计学处理 采用 Cochrane 协作网提供的 Revman4.2 统计软件进行 Meta 分析。

2 结 果

2.1 文献检索结果 按照检索策略初步检索文献后, 按纳入标准经过阅读全文提取出 3 项合格的随机对照试验。

2.2 纳入研究的基本特征 纳入的 3 项研究^[11] 为培美曲塞联合卡铂与吉西他滨联合卡铂治疗晚期 NSCLC 的临床比较, 2 项研究为培美曲塞联合顺铂与吉西他滨联合顺铂治疗晚期 NSCLC 的临床比较(表 1)^[12]。3 项研究均采用了随机分配方法, 均无撤出与失访病例, 但均未提及双盲法^[10-12]。对纳入的 3 项研究进行评分。所有文献均在 3~5 分, 故此 3 项研究可以纳入 Meta 分析。

2.3 Meta 分析

2.3.1 1 年生存率(图 1) 2 项研究报道了 1 年生存率, 总样本数为 2 105 例, 其中 PP 组为 1 058 例, 有 1 年生存期的为 439 例; GP 组为 1 047 例, 有 1 年生存期的为 415 例。结果显示, 2 项研究的 OR, 95% 可信区间均跨过无效线, 即表示 PP 方案与 GP 方案治疗 NSCLC 在 1 年生存期方面比较差异无统计学意义(OR=1.08, 95%CI: 0.91~1.29, P=0.38)。

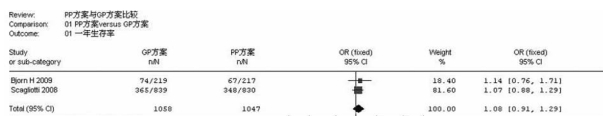


图 1 PP 方案与 GP 方案治疗晚期 NSCLC 1 年生存期比较

2.3.2 粒细胞减少发生率(图 2) 3 项研究都报道了粒细胞减少的发生情况, 总样本数为 2 134 例, 其中 PP 组为 1 073 例, 发生粒细胞减少的为 216 例^[10-12]; GP 组为 1 061 例, 发生粒细胞减少的为 340 例。结果显示, 3 项研究的 OR, 95% 可信区间均未跨过无效线, 即表示 PP 方案与 GP 方案治疗 NSCLC 在粒细胞减少的发生率方面比较差异有统计学意义(OR=0.52, 95%CI: 0.42~0.63, P<0.000 01), 提示与 GP 方案相比, PP 方案的粒细胞减少发生率相对减少, 不良反应小。

2.3.3 贫血发生率(图 2) 3 项研究都报道了贫血的发生情况, 总样本数为 2 134 例, 其中 PP 组为 1 073 例, 发生贫血的为 81 例^[10-12]; GP 组为 1 061 例, 发生贫血的为 118 例, 其中 2 项研究的 OR, 95% 可信区间跨过无效线, 即表示 2 种方案比较差异无统计学意义^[11-12]。Scagliotti 等^[10] 研究的结果显示, OR=0.54, 95%CI: 0.37~0.79, 即此项研究表示 PP 方案比 GP 方案贫血的发生率小; 合并 OR 后为 OR=0.64, 95%CI:

0.47~0.86, 差异有统计学意义(P<0.05)。提示了与 GP 方案相比, PP 方案的贫血发生率相对减少, 不良反应小。

2.3.4 血小板减少发生率(图 2) 3 项研究都报道了血小板减少的发生情况, 总样本数为 2 134 例, 其中 PP 组为 1 073 例, 发生血小板减少的为 91 例^[10-12]; GP 组为 1 061 例, 发生血小板减少的为 233 例, 其中 1 项研究的 OR, 95% 可信区间跨过无效线, 即表示 2 种方案比较差异无统计学意义^[12]; 但是另外 2 项研究的 OR, 95% 可信区间均未跨过无效线, 即表示 2 种方案比较差异有统计学意义^[10-11]。合并 OR 后为 OR=0.27, 95%CI: 0.21~0.36(P<0.000 01), 差异有统计学意义。提示与 GP 方案相比, PP 方案的血小板减少发生率相对减少, 不良反应小。

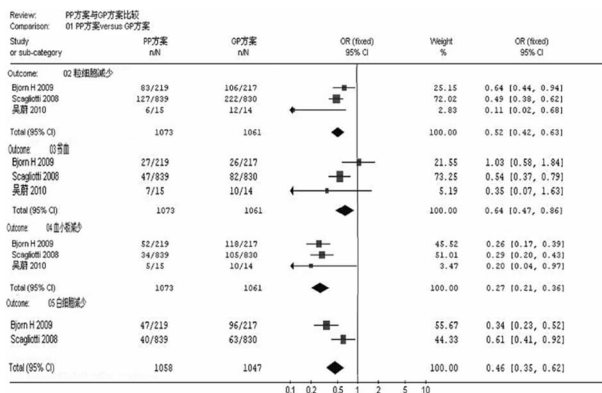


图 2 PP 方案与 GP 方案治疗晚期 NSCLC 粒细胞减少发生率、贫血发生率、血小板减少发生率、白细胞减少发生率的比较

2.3.5 白细胞减少发生率(图 2) 2 项研究报道了白细胞减少的发生情况, 总样本数为 2 105 例, 其中 PP 组为 1 058 例, 发生血小板减少的为 87 例^[10-11]; GP 组为 1 047 例, 发生血小板减少的为 159 例, 2 项研究的 OR, 95% 可信区间均未跨过无效线, 即表示 2 种方案比较差异有统计学意义^[10-11]。提示与 GP 方案相比, PP 方案的白细胞减少发生率相对减少, 不良反应小。

2.3.6 恶心、呕吐发生率(图 3) 3 项研究都报道了恶心、呕吐的发生情况, 总样本数为 2 134 例, 其中 PP 组为 1 073 例, 发生恶心、呕吐的为 124 例^[10-12]; GP 组为 1 061 例, 发生恶心、呕吐的为 103 例, 3 项研究的 OR, 95% 可信区间均跨过无效线; 合并 OR 后为 OR=1.22, 95%CI: 0.92~1.62(P=0.17), 提示 PP 方案与 GP 方案治疗非小细胞肺癌导致恶心、呕吐的发生率差异无统计学意义。

2.3.7 发热发生率(图 3) 2 项研究报道了发热的发生情况, 总样本数为 2 105 例, 其中 PP 组为 1 058 例, 发生发热的为 28 例; GP 组为 1 047 例, 发生发热的为 49 例。Bjorn 等^[11] 研究的 OR, 95% 可信区间跨过无效线, 差异无统计学意义, 而 Sca-

gliotti 等^[10]研究的 OR、95% 可信区间未跨过无效线, 差异有统计学意义, 合并 OR 后为 OR=0.55, 95% CI: 0.34~0.88 (P=0.01), 差异有统计学意义。提示与 GP 方案相比, PP 方案的发热发生率相对减少, 不良反应小。

2.3.8 疲乏无力的发生率(图 3) 2 项研究报道了疲乏无力的发生情况, 总样本数为 1 698 例, 其中 PP 组为 854 例, 发生疲乏无力的为 65 例^[10,12]; GP 组为 844 例, 发生疲乏无力的为 53 例, 2 项研究的 OR、95% 可信区间均跨过无效线, 即差异无统计学意义, OR=1.25, 95% CI: 0.84~1.86 (P=0.07), 提示与 GP 方案相比, PP 方案的疲乏无力发生率差异无统计学意义^[10,12]。

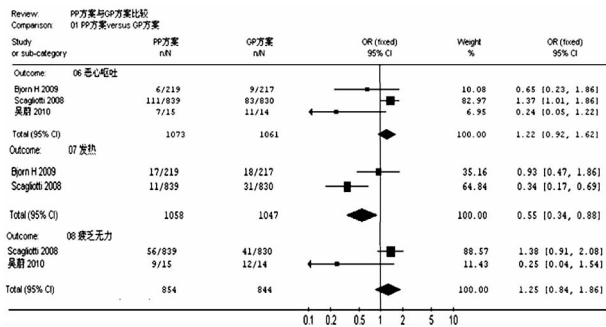


图 3 PP 方案与 GP 方案治疗晚期 NSCLC 恶心、呕吐发生率、发热发生率、疲乏无力发生率的比较

3 讨 论

作为新型的抗代谢类药物, 培美曲塞通过抑制肿瘤细胞 DNA 和 RNA 合成而达到抗肿瘤作用。临床前研究显示培美曲塞对乳腺癌、肺癌、胰腺癌、间皮瘤及胃癌等多种肿瘤具有抗癌活性。培美曲塞可用于 NSCLC 的一线治疗、二线治疗和维持治疗。Demarinis 等^[13]报道了培美曲塞与多西他赛作为二线治疗 NSCLC 的临床试验提示培美曲塞作为二线药物对一线化疗失败的晚期 NSCLC 能提供与多西他赛相似的疗效, 但较后者不良反应明显降低。Ciuleanu 等^[14]在 2008 年 ASCO 年会发表的一项随机、双盲的 III 期临床研究比较了晚期肺癌一线化疗后立即给予培美曲塞或安慰剂维持治疗的疗效和安全性, 结果提示采用培美曲塞作为维持治疗, 可减少 21% 的死亡风险。上述研究提示培美曲塞对于 NSCLC 的二线治疗和维持治疗是一种较好的选择, 但其在一线治疗方面, Scagliotti 等^[10]临床试验发现, 对于非鳞状细胞肺癌, 培美曲塞可带来更长的生存期且不良反应较轻。然而 Bjorn 等^[11]指出培美曲塞不提高生存期, 但培美曲塞的不良反应相对降低。培美曲塞疗效是否优于常规抗肿瘤药物, 还需要更多的循证医学依据。

在本文中, 通过 Meta 分析提示, 作为一线治疗方案治疗 NSCLC, PP 方案与 GP 方案相比, 在 1 年生存率上差异无统计学意义, 在不良反应上则相对降低, 提示选择培美曲塞可以适当减少化疗中的支持治疗。对于化疗耐受性差的老年性非小细胞肺癌患者^[15]具有临床意义, 从而提高患者的生活质量。

参考文献:

[1] 张瑞秀, 赵永, 张占雀. 靶向治疗在非小细胞肺癌中的应用进展[J]. 中国肺癌杂志, 2009, 12(12): 1359-1364.
 [2] 廖日强, 吴一龙. 培美曲塞在肺癌治疗中的进展[J]. 中国处方药, 2010, 3(1): 46-49.

[3] Adjei A. Pharmacology and mechanism of action of pemetrexed[J]. Clin Lung Cancer, 2004, 5(1): 51-55.
 [4] Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(14): 2636-2644.
 [5] Vogelzang NJ. Standard therapy for the treatment of malignant pleural mesothelioma[J]. Lung Cancer, 2005, 50(1): 23-24.
 [6] Rollins KD, Lindley C. Pemetrexed: a multi-targeted anti-folate[J]. Clin Ther, 2005, 27(9): 1343-1345.
 [7] Rusthoven JJ, Eisenhauer E, Butts C. Multi-targeted anti-folate LY231514 as first-line chemotherapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer: A phase II study. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group[J]. J Clin Oncol, 1999, 17(8): 1194-1197.
 [8] Luo Y, Zhang XR. The activity of gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer[J]. Chin J Lung Cancer, 2001, 11(1): 74-75.
 [9] Jassem J, Krzakowski M, Roszkowski K, et al. A phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer: clinical outcomes and quality of life [J]. Lung Cancer, 2002, 35(1): 73-79.
 [10] Scagliotti VS, Purvish P, Joachim VP, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(21): 3543-3551.
 [11] Bjorn HG, Roy MB, Tore A, et al. Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(19): 3217-3219.
 [12] 吴蔚, 朱跃红, 袁志军, 等. 吉西他滨或培美曲塞联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床比较研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2010, 9(8): 576-577.
 [13] Demarinis F, Paul S, Hanna N, et al. Survival update for the phase III study of pemetrexed vs docetaxel in non-small cell lung cancer (NSCLC) (abst) [C]. Proc ASCO, 2006: 7133-7134.
 [14] Ciuleanu TE, Brodowicz T, Belani CI, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC: A phase III study[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(1): 11-14.
 [15] 王颖, 吴永忠, 万跃, 等. 老年性非小细胞肺癌适形放疗与化疗的疗效分析[J]. 重庆医学, 2009, 38(22): 2831-2832.

(收稿日期: 2011-02-15 修回日期: 2011-05-15)