

2016 年度重庆市出版专项资金资助项目

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.12.019

不同靶向药物治疗恶性黑色素瘤皮肤并发症发生率差异的网状 Meta 分析

郭洪彬^{1,2}, 陈宏泉^{3△}, 陆晓鸥³

(1. 青岛大学医学院, 山东青岛 266071; 2. 费县人民医院皮肤科, 山东临沂 273400;

3. 青岛大学附属医院皮肤科, 山东青岛 266003)

[摘要] 目的 采用网状 Meta 分析方法比较 5 种靶向药物方案治疗恶性黑色素瘤的皮肤鳞癌和皮疹发生率差异。方法 计算机检索 PubMed 和 Cochrane Library 数据库, 检索范围从建库起至 2015 年 11 月。网状 Meta 分析将直接和间接比较的证据合并, 评估 5 种靶向药物方案治疗恶性黑色素瘤的皮肤并发症发生率差异的合并比值比(OR)和累积排序概率。结果 6 项随机对照试验符合纳入标准被纳入。结果表明:与达拉非尼+曲美替尼相比, 维罗非尼在患者中皮肤鳞癌发生率相对较高(OR=9.20, 95%CI=1.26~52.53), 维罗非尼+罗氏替尼的皮疹发生率相对较高(OR=6.81, 95%CI=1.01~41.87)。累积排名曲线下面积(SUCRA)值结果表明, 采用曲美替尼的患者的皮肤鳞癌发生率最低, 达拉非尼+曲美替尼的皮疹发生率最低。结论 达拉非尼+曲美替尼对恶性黑色素瘤患者所产生的并发症发生率最低。

[关键词] 黑色素瘤; 靶向药物; 皮肤并发症; 随机对照试验; 贝叶斯网状模型**[中图分类号]** R739.5**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)12-1642-06

Incidence difference of cutaneous complications in different targeted drugs for treating malignant melanoma: a network Meta-analysis

Guo Hongbin^{1,2}, Chen Hongquan^{3△}, Lu Xiaou³

(1. Medical College, Qingdao University, Qingdao, Shandong 266071, China; 2. Department of Dermatology,

Feixian County People's Hospital, Linyi, Shandong 273400, China; 3. Department of Dermatology,

Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong 266003, China)

[Abstract] **Objective** To adopt the network meta analysis method to compare the incidence difference of cutaneous squamous-cell carcinoma(SCC) and rash in 5 kinds of targeted drugs regimen for treating malignant melanoma. **Methods** PubMed and Cochrane Library databases were retrieved by computer. The retrieval range was from their establishment to November 2015. The network meta analysis pooled the evidences of direct and indirect comparison for evaluating the pooled odds ratio(OR) and cumulative probability of cutaneous complications occurrence difference in 5 kinds of targeted drugs regimen for treating malignant melanoma. **Results** Six randomized controlled trials(RCTs) conforming to the inclusion criteria were included. The meta analysis results revealed that compared with Dabrafenib+Trametinib, the cutaneous SCC occurrence rate of Vemurafenib was higher(OR=9.20, 95%CI=1.26~52.53), while the rash occurrence rate of Vemurafenib+Cobimetinib was higher(OR=6.81, 95%CI=1.01~41.87). The surface under the cumulative ranking curves(SUCRA) value showed that adopting Trametinib had the lowest occurrence rate for SCC, and adopting Dabrafenib+Trametinib had the lowest occurrence rate of rash. **Conclusion** Dabrafenib+Trametinib generate the lowest complication incidence rate of malignant melanoma.

[Key words] melanoma; targeted drugs; cutaneous complications; randomized controlled trials; Bayesian network model

恶性黑色素瘤药物治疗过程中容易造成相关的并发症, 包括皮肤鳞癌^[1]和皮疹^[2]等。目前对其较为常见的化疗治疗方案包括:(1) 针对 BRAF 分子的抑制药物, 包括维罗非尼^[3]和达拉非尼^[4];(2) 针对 MEK 分子进行抑制的药物, 包括曲美替尼^[5]和罗氏替尼^[6]。同时也有通过组合药物达到治疗效果的手段, 包括达拉非尼+曲美替尼及维罗非尼+罗氏替尼等^[7]。因此, 本次试验以维罗非尼、达拉非尼、曲美替尼和罗氏替尼为治疗药物的临床数据, 以皮肤鳞癌及皮疹的并发症发生率作为评判依据, 进行相关的网状 Meta 分析, 并尝试筛选其中更为有效的药物或药物搭配化学治疗方案。

1 资料与方法

1.1 检索策略 计算机检索 PubMed、Cochrane Library 等英文数据库, 并手工检索相关参考文献, 检索范围从其建库至 2015 年 11 月, 采用关键词和自由词相结合的原则, 检索词主

要包括: 恶性黑色素瘤、靶向药物、维罗非尼、达拉非尼、曲美替尼、罗氏替尼、随机对照研究等。

1.2 纳入与排除标准 文献纳入标准如下。(1) 研究类型: 随机对照试验;(2) 干预措施: 维罗非尼、达拉非尼、曲美替尼、达拉非尼+曲美替尼及维罗非尼+罗氏替尼;(3) 研究对象: 年龄为 18~91 岁且患有恶性黑色素瘤的患者;(4) 所有包含皮肤鳞癌发生率和皮疹发生率等皮肤并发症作为结局指标的文献。排除标准如下。(1) 近 5 年内有其他癌症史的患者;(2) 近 3 个月癌细胞转移至中枢神经系统且需要治疗的患者;(3) 无正常活动能力和正常肝、肾、肺、心脏功能的患者;(4) 先前接受过抗肿瘤药物治疗的患者;(5) 肿瘤可切除的患者;(6) 文献数据完整性不足(如: 非配对研究);(7) 非随机对照试验;(8) 重复发表的文献;(9) 会议报道、系统评价或摘要性文章;(10) 非英语文献。

1.3 数据提取与质量评价 采用统一制定的数据收集表,由两位研究者分别独立提取纳入文献数据资料。由 2 个以上的研究者根据 Cochrane 风险偏倚评估工具^[8]评价随机对照试验,该工具包括 6 个域即随机分配、分配隐藏、盲法、丢失结局数据、选择结局报告及其他偏倚。上述变量中分别有“是”、“否”、“不清楚”3 个选项,分别表示偏倚的低风险、高风险和未知风险。据量表结果,1 个以内“不”或“不清楚”选项的视为低度偏倚,2~3 个“不”或“不清楚”选项视为中度偏倚,4 个及以上“不”或“不清楚”选项的视为高度偏倚^[9]。使用 Review Manager 5 (RevMan5. 2. 3, Cochrane Collaboration, 英国)对文献质量及偏倚进行分析。

1.4 统计学处理 采用固定效应模型或随机效应模型对纳入文献中不同靶向药物对恶性黑色素瘤皮肤鳞癌及皮疹发生率进行直接配对比较,使用 χ^2 检验或者 I^2 来判断纳入文献是否存在异质性,并计算比值比(OR)及 95%CI^[10]。采用贝叶斯网状模型对不同干预措施对恶性黑色素瘤皮肤鳞癌及皮疹发生率进行比较分析,并计算 OR 及 95%CI。此外,使用 R 3. 2. 1 软件绘制网状关系图,其中,各个节点代表着各种干预措施,节点大小代表样本量大小,节点间线条粗细代表纳入研究数量。本研究采用节点分割法评价直接和间接证据之间的一致性,基于其结果选择一致性或不一致性模型^[11]。同时根据贝叶斯网状模型下得到的干预药物的累积排序概率,绘制相应药物的累计排序概率曲线,并根据曲线下面积,来判断皮肤并发症发生率最高或最低的药物,曲线下面积越大表示皮肤并发症发生率越高,反之则越小^[8]。所有的统计分析均使用 R(V3. 2. 1) 软件进行,且在 R 软件中调用 gemtc 和 JAGS 安装包完成贝叶斯网状模型的分析。

2 结 果

2.1 纳入研究的基线特征 本研究共检索到相关文献 1 546 篇,剔除重复文献 12 篇、信件或综述 127 篇、非人类研究文献 265 篇、非英语文献 190 篇,剩余 952 篇进行全文评估后剔除 264 篇非随机对照研究、322 篇非恶性黑色素瘤文献、355 篇与靶向药物治疗无关文献、5 篇无数据或数据不完整文献。最终 6 项随机对照研究符合纳入标准进入本 Meta 分析^[8,12-16](图 1)。

共包括 1 682 例恶性黑色素瘤患者,纳入研究的发表时间在 2012 至 2015 年。其中 6 项纳入研究的研究对象全部来源于欧美人群,且 6 项纳入研究中有 4 项为双臂试验,1 项为双臂试验,1 项为四臂试验。纳入文献的基线特征见表 1, Cochrane 系统偏倚评价见图 2。

2.2 传统 Meta 分析结果 对 5 种药物方案对恶性黑色素瘤的治疗效果进行了直接配对比较发现:就皮肤鳞癌发生率而言,与达拉非尼+曲美替尼相比,维罗非尼对恶性黑色素瘤患

者所产生的皮肤鳞癌发生率相对要高(OR=14. 14, 95%CI=5. 84~34. 22);而曲美替尼对恶性黑色素瘤患者所产生的皮肤鳞癌发生率相对要低(OR=0. 06, 95%CI=0. 00~0. 99)。就皮疹发生率而言,与曲美替尼相比,达拉非尼对恶性黑色素瘤患者所产生的皮疹发生率相对要低(OR=0. 12, 95%CI=0. 06~0. 26);与达拉非尼+曲美替尼相比,维罗非尼及曲美替尼对恶性黑色素瘤患者所产生的皮疹发生率相对要高(OR=2. 57, 95%CI=1. 86~3. 56; OR=7. 99, 95%CI=3. 42~18. 64),见表 2。

2.3 网状关系证据 本研究包括 5 种药物方案:维罗非尼、达拉非尼、曲美替尼、达拉非尼+曲美替尼及维罗非尼+罗氏替尼。皮肤鳞癌发生率和皮疹发生率两个结局指标中,可以观察到采用维罗非尼治疗恶性黑色素瘤的患者人数最多,达非替尼+曲美替尼次之,而单独采用曲美替尼治疗恶性黑色素瘤的患者人数最少,且达非替尼 vs. 达非替尼+曲美替尼的对比研究相对较多。

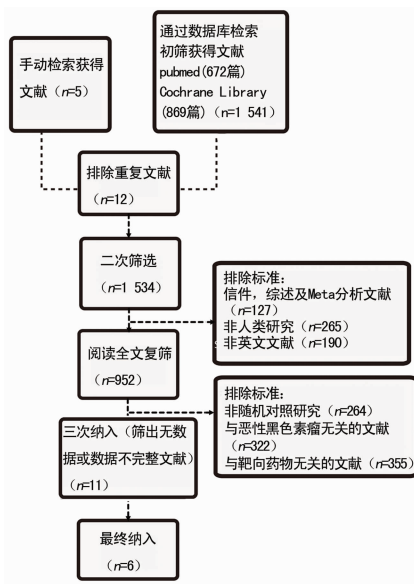


图 1 文献筛选流程图

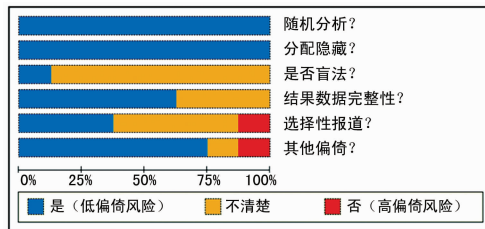


图 2 纳入文献的质量评分图

表 1 纳入研究的基线特征表

纳入文献	国家	干预措施				总数	样本量				性别比(男/女)				年龄(岁)			
		T1	T2	T3	T4		T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4
Robert 等 ^[12] 2015	法国	A	D	-	-	704	352	352	-	-	180/172	208/144	-	-	54(18~88)	55(18~91)	-	-
Sanlorenzo 等 ^[13] 2014	美国	A	B	D	E	55	27	5	8	15	17/10	2/3	4/4	6/9	60.2(18.3~87.9)	60.4(48.9~72.5)	56.49(19.9~70.3)	55.1(33.9~70.1)
Menzies 等 ^[14] 2014	澳大利亚	B	C	D	-	203	92	57	54	-	NR	NR	NR	-	NR	NR	NR	-
Menzies 等 ^[14] 2014	澳大利亚	D	E	-	-	117	54	63	-	-	NR	NR	-	-	NR	NR	-	-
Larkin 等 ^[15] 2014	美国	A	E	-	-	495	248	247	-	-	140/108	146/101	-	-	55(25~85)	56(23~88)	-	-
Flaherty 等 ^[16] 2012	美国	B	D	-	-	108	54	54	-	-	29/25	30/24	-	-	50(18~82)	49(23~85)	-	-

T: 治疗方案; NR: 无法获得; A: 维罗非尼; B: 达拉非尼; C: 曲美替尼; D: 达拉非尼+曲美替尼; E: 维罗非尼+罗氏替尼。

表 2 皮肤鳞癌和皮疹发生率的配对比较分析

纳入研究	比较	发生人数/总数		配对比较		
		药物 1	药物 2	OR(95%CI)	I ²	P _h
皮肤鳞癌发生率						
Sanlorenzo 等 ^[13] 2014	A vs. B	4/18	0/3	2.17(0.09~50.51)	NA	NA
Robert 等 ^[12] 2015, Sanlorenzo 等 ^[13] 2014	A vs. D	67/367	5/360	14.14(5.84~34.22)	0.0%	0.600
Sanlorenzo 等 ^[13] 2014, Larkin 等 ^[15] 2014	A vs. E	31/257	7/256	1.76(0.11~27.99)	70.2%	0.067
Menzies 等 ^[14] 2014	C vs. D	0/57	7/54	0.06(0.00~0.99)	NA	NA
Menzies 等 ^[14] 2014	B vs. C	10/92	0/57	14.64(0.84~254.79)	NA	NA
Sanlorenzo 等 ^[13] 2014, Menzies 等 ^[14] 2014, Faherty 等 ^[16] 2012	B vs. D	20/149	8/118	2.67(0.20~36.57)	80.4%	0.024
Sanlorenzo 等 ^[13] 2014	B vs. E	0/3	1/2	0.14(0.00~5.95)	NA	NA
Sanlorenzo 等 ^[15] 2014, Menzies 等 ^[14] 2014	D vs. E	4/64	7/65	0.55(0.16~1.90)	49.4%	0.160
皮疹发生率						
Sanlorenzo 等 ^[13] 2014	A vs. B	9/18	1/3	2.00(0.15~26.19)	NA	NA
Robert 等 ^[12] 2015, Sanlorenzo 等 ^[13] 2014	A vs. D	158/367	81/360	2.57(1.86~3.56)	33.3%	0.221
Sanlorenzo 等 ^[13] 2014, Larkin 等 ^[15] 2014	A vs. E	54/257	56/256	0.87(0.56~1.34)	0.0%	0.923
Menzies 等 ^[14] 2014	C vs. D	43/57	15/54	7.99(3.42~18.64)	NA	NA
Menzies 等 ^[14] 2014	B vs. C	25/92	43/57	0.12(0.06~0.26)	NA	NA
Sanlorenzo 等 ^[13] 2014, Menzies 等 ^[14] 2014, Faherty 等 ^[16] 2012	B vs. D	45/149	31/118	1.30(0.75~2.27)	12.7%	0.318
Sanlorenzo 等 ^[13] 2014	B vs. E	1/3	1/2	0.50(0.01~19.56)	NA	NA
Sanlorenzo 等 ^[15] 2014, Menzies 等 ^[14] 2014	D vs. E	20/64	57/65	0.15(0.01~2.78)	71.2%	0.062

NA: 无法获得; A: 维罗非尼; B: 达拉非尼; C: 曲美替尼; D: 达拉非尼+曲美替尼; E: 维罗非尼+罗氏替尼。

表 3 5 种靶向药物方案下皮肤鳞癌和皮疹发生率的比较

干预措施及结局指标对比	OR(95%CI)	纳入研究 数量	患者人数	纳入文献
B vs. A				
皮肤鳞癌发生率	0.47(0.05, 7.07)	1	32	Sanlorenzo 等 ^[13] 2014
皮疹发生率	0.42(0.05, 3.49)	1	32	Sanlorenzo 等 ^[13] 2014
D vs. A				
皮肤鳞癌发生率	0.11(0.02, 0.80)*	2	739	Robert 等 ^[12] 2015, Sanlorenzo 等 ^[13] 2014
皮疹发生率	0.30(0.06, 1.79)	2	739	Robert 等 ^[12] 2015, Sanlorenzo ^[13] 2014
E vs. A				
皮肤鳞癌发生率	0.24(0.04, 2.34)	2	537	Sanlorenzo 等 ^[13] 2014, Larkin 等 ^[15] 2014
皮疹发生率	2.07(0.32, 13.00)	2	537	Sanlorenzo 等 ^[13] 2014, Larkin 等 ^[15] 2014
A vs. B				
皮肤鳞癌发生率	2.11(0.14, 19.45)	1	32	Sanlorenzo 等 ^[13] 2014
皮疹发生率	2.39(0.29, 21.17)	1	32	Sanlorenzo 等 ^[13] 2014
C vs. B				
皮肤鳞癌发生率	0.07(0.00, 1.39)	1	149	Menzies 等 ^[14] 2014
皮疹发生率	7.12(0.63, 81.42)	1	149	Menzies 等 ^[14] 2014
D vs. B				
皮肤鳞癌发生率	0.24(0.03, 1.35)	3	121	Sanlorenzo 等 ^[13] 2014, Menzies 等 ^[14] 2014, Faherty 等 ^[16] 2012
皮疹发生率	0.73(0.15, 3.97)	3	121	Sanlorenzo 等 ^[13] 2014, Menzies 等 ^[14] 2014, Faherty 等 ^[16] 2012
E vs. B				
皮肤鳞癌发生率	0.49(0.04, 6.67)	1	20	Sanlorenzo 等 ^[13] 2014
皮疹发生率	5.01(0.52, 53.01)	1	20	Sanlorenzo 等 ^[13] 2014
B vs. C				
皮肤鳞癌发生率	14.02(0.72, 872.38)	1	149	Menzies 等 ^[14] 2014
皮疹发生率	0.14(0.01, 1.59)	1	149	Menzies 等 ^[14] 2014
D vs. C				
皮肤鳞癌发生率	3.22(0.14, 217.17)	1	111	Menzies 等 ^[14] 2014
皮疹发生率	0.10(0.01, 1.26)	1	111	Menzies 等 ^[14] 2014
A vs. D				
皮肤鳞癌发生率	9.20(1.26, 52.53)*	2	739	Robert 等 ^[12] 2015, Sanlorenzo 等 ^[13] 2014
皮疹发生率	3.32(0.56, 16.81)	2	739	Robert 等 ^[12] 2015, Sanlorenzo 等 ^[13] 2014
B vs. D				
皮肤鳞癌发生率	4.24(0.74, 31.65)	3	121	Sanlorenzo 等 ^[13] 2014, Menzies 等 ^[14] 2014, Faherty 等 ^[16] 2012
皮疹发生率	1.36(0.25, 6.57)	3	121	Sanlorenzo 等 ^[13] 2014, Menzies 等 ^[14] 2014, Faherty 等 ^[16] 2012

续表 3 5 种靶向药物方案下皮肤鳞癌和皮疹发生率的比较

干预措施及结局指标对比	OR(95%CI)	纳入研究数量	患者人数	纳入文献
C vs. D				
皮肤鳞癌发生率	0.31(0.00,7.24)	1	111	Menzies 等 ^[14] 2014
皮疹发生率	9.66(0.80,107.06)	1	111	Menzies 等 ^[14] 2014
E vs. D				
皮肤鳞癌发生率	2.13(0.31,18.24)	2	140	Menzies 等 ^[14] 2014, Sanlorenzo 等 ^[13] 2014
皮疹发生率	6.81(1.01,41.87)*	2	140	Menzies 等 ^[14] 2014, Sanlorenzo 等 ^[13] 2014
A vs. E				
皮肤鳞癌发生率	4.25(0.43,25.70)	2	537	Sanlorenzo 等 ^[13] 2014, Larkin 等 ^[15] 2014
皮疹发生率	0.48(0.08,3.13)	2	537	Sanlorenzo 等 ^[13] 2014, Larkin 等 ^[15] 2014
B vs. E				
皮肤鳞癌发生率	2.05(0.15,27.31)	1	20	Sanlorenzo 等 ^[13] 2014
皮疹发生率	0.20(0.02,1.91)	1	20	Sanlorenzo 等 ^[13] 2014
D vs. E				
皮肤鳞癌发生率	0.47(0.05,3.27)	2	140	Menzies 等 ^[14] 2014, Sanlorenzo 等 ^[13] 2014
皮疹发生率	0.15(0.02,0.99)*	2	140	Menzies 等 ^[14] 2014, Sanlorenzo 等 ^[13] 2014

*: $P < 0.05$; A: 维罗非尼; B: 达拉非尼; C: 曲美替尼; D: 达拉非尼+曲美替尼; E: 维罗非尼+罗氏替尼。

2.4 网状 Meta 分析主要结果 该网状 Meta 分析研究结果表明:与达拉非尼+曲美替尼相比,维罗非尼对恶性黑色素瘤患者所产生的皮肤鳞癌发生率相对较高($OR = 9.20, 95\%CI = 1.26 \sim 52.53$);但是,与维罗非尼相比,达拉非尼、曲美替尼及维罗非尼+罗氏替尼 3 种靶向药物方案对恶性黑色素瘤患者所产生的皮肤鳞癌发生率无明显差异。与达拉非尼+曲美替尼相比,维罗非尼+罗氏替尼对恶性黑色素瘤患者所产生的皮疹发生率相对较高($OR = 6.81, 95\%CI = 1.01 \sim 41.87$),且与维罗非尼、达拉非尼和曲美替尼相比,达拉非尼+曲美替尼对恶性黑色素瘤患者所产生的皮疹发生率呈相对较好的趋势,说明与其他药物方案相比,达拉非尼+曲美替尼在患者中皮疹发生率相对较小,见表 3。

2.5 不一致性检验 对皮肤鳞癌发生率和皮疹发生率这两个结局指标分别利用节点分割法进行不一致性检验分析发现:所有结局指标的直接证据和间接证据的结果具有一致性,应当采用一致性模型($P > 0.05$),见表 4。

表 4 两个结局指标 5 种干预措施直接和间接证据的比较

配对比较	直接 OR		间接 OR		P	
	皮肤鳞癌	皮疹	皮肤鳞癌	皮疹	皮肤鳞癌	皮疹
B vs. A	1.50	0.41	0.26	0.38	0.384	0.463
D vs. A	0.09	0.45	0.09	0.06	0.349	0.998
E vs. A	0.37	1.20	0.08	8.80	0.293	0.478
E vs. B	2.80	2.50	0.43	5.90	0.760	0.486
E vs. D	2.50	13.00	2.00	3.20	0.358	0.95

A: 维罗非尼; B: 达拉非尼; C: 曲美替尼; D: 达拉非尼+曲美替尼; E: 维罗非尼+罗氏替尼。

2.6 累积排序概率 5 种靶向药物的累积排序概率 SUCRA 值结果表明:就皮肤鳞癌发生率而言,曲美替尼治疗恶性黑色素瘤的发生率最低(28.6%),维罗非尼治疗恶性黑色素瘤的发生率最高(92.2%),而达拉非尼、达拉非尼+曲美替尼及维罗非尼+罗氏替尼治疗恶性黑色素瘤的发生率分别为 78.0%、40.4%、60.4%(图 3A);就皮疹发生率而言,达拉非尼+曲美替尼治疗恶性黑色素瘤的发生率最低(28.8%),曲美替尼治

疗恶性黑色素瘤的发生率最高(87.2%),而维罗非尼、达拉非尼及维罗非尼+罗氏替尼治疗恶性黑色素瘤的皮肤并发症发生率分别为 61.8%、39.4%、82.6%(图 3B)。说明 5 种靶向药物中达拉非尼+曲美替尼对恶性黑色素瘤患者所产生的皮肤并发症发生率相对较低。

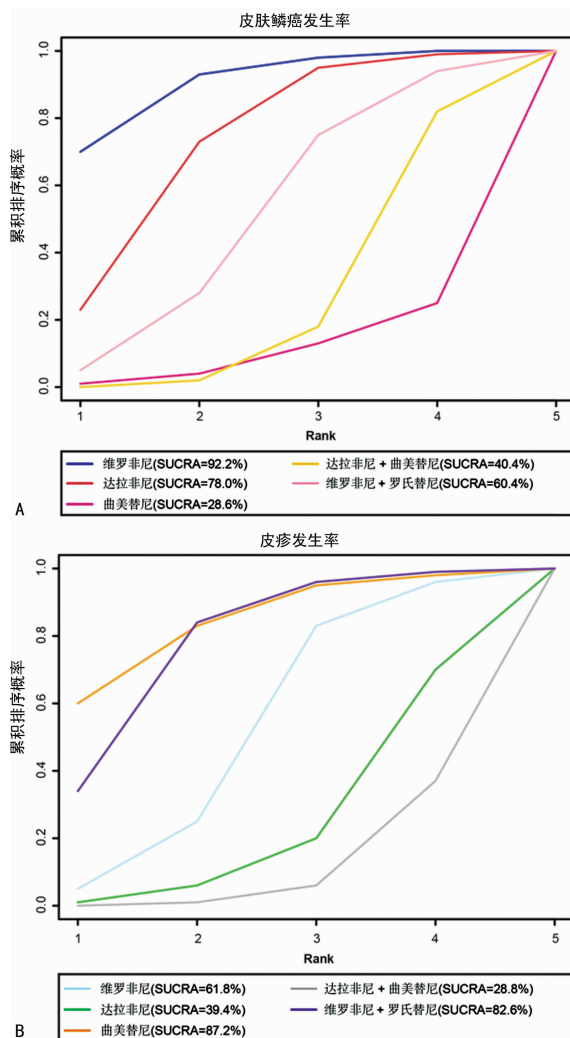


图 3 皮肤鳞癌和皮疹发生率的累积排序概率图

3 讨 论

本文以皮肤鳞癌及皮疹在 5 种靶向药物及搭配化学治疗方案的发生率作为依据进行了相关的比较。结论显示通过对黑色素肿瘤患者使用达拉非尼+曲美替尼进行治疗,皮肤鳞癌和皮疹的发生率相对其余 4 种治疗方案较低。

结果显示,达拉非尼+曲美替尼的皮肤鳞癌及皮疹发生率最低。达拉非尼是一种 BRAF 激酶的抑制物,在过往的研究中证实,通过使用每天口服两次,每次 150 mg 的用量,可以起到良好的调节效果^[17-18];而曲美替尼则为 MEK 激酶的抑制物,在小剂量每天 2 mg 口服或搭配达拉非尼使用即可达到显著的效果^[19]。无论是 BRAF 和 MEK 抑制物均能较大幅度抑制 MAPK 的信号通路,从而使肿瘤细胞的生长和增殖受到抑制,使整体生存率和无恶化存活期大大提高^[20]。研究证实,达拉非尼+曲美替尼的治疗方法相对单一使用达拉非尼^[21],以及维罗非尼+罗氏替尼相对单一使用维罗非尼治疗效果更为优越^[15],整体生存率及无恶化存活期都得到提高。但是由于维罗非尼在治疗过程中容易造成 COT 及 eIF4E 基因的过度表达,而容易造成 MAPK 通路的错误激活^[22],最显著的不良反应就是肿瘤第一阶段出现皮疹、呕吐、疲劳、关节痛甚至皮肤鳞癌的症状^[23];而根据研究的结果表明,达拉非尼也容易出现皮肤鳞癌和疲劳等不良反应^[7]。由此可以预见维罗非尼+罗氏替尼及达拉非尼+曲美替尼的使用过程中也是存在不可忽视的不良反应。另一方面亦有文献已经证实,达拉非尼+曲美替尼出现皮肤鳞癌与皮疹的概率相对维罗非尼的情况较低^[24],这与本研究的结果一致。但是维罗非尼+罗氏替尼及达拉非尼+曲美替尼配合疗法的直接优劣性比较目前仍缺乏较为具体的研究进行过深入讨论。

网状 Meta 分析的结果中也同样显示达拉非尼+曲美替尼所产生的皮肤鳞癌及皮疹发生率最低。而独立观察两种并发症发生率,单独使用曲美替尼的情况相对其余 4 种治疗方案皮肤鳞癌发生率要低,而使用达拉非尼+曲美替尼方法的皮疹发生率最低。对于这种情况的解释,首先从药物的效果而言,单独使用曲美替尼的不良反应效果中,根据目前研究的证实,其不会直接引起皮肤鳞癌,却能够引起相关的皮疹症状^[7,19];而其余 4 种药物均存在导致皮肤鳞癌症状的潜在不良反应。因此从数据上体现,单独使用曲美替尼的情况发生皮肤鳞癌概率较低,具有一定合理性。而对于皮疹而言,研究指出,搭配使用达拉非尼+曲美替尼的方案可以克服单种药物过程中产生的皮疹及皮肤鳞癌的情况,同时提高患者的整体生存率及无恶化存活期^[21]。而对于维罗非尼+罗氏替尼的组合药物而言,虽然其对于患者的治疗效果也得到提高,但是同时也提高了转氨酶及肌酸激酶的水平^[7],这种情况可能会激活 PI3K/AKT 的途径而间接提高了发生皮疹的概率^[25]。因此这可能成为达拉非尼+曲美替尼治疗方案引发皮疹发生概率较低的可能原因。

本研究表明达拉非尼+曲美替尼对恶性黑色素瘤患者所产生的皮肤鳞癌及皮疹发生率最低,但其中也存在一些需要注意的问题。首先,样本的收集量偏差较大,因此这种情况下容易使网状 Meta 的结果产生偏倚性而降低准确性^[26-27]。另外,研究仅对黑色素瘤的皮肤并发症包括皮肤鳞癌和皮疹进行了分析,对于其他的并发症则未展开分析,因此结论也具有较大的局限性。但是总体而言,本次研究仍然在一定程度上比较了

5 种方案的差异性,这对于以后开展黑色素瘤的临床治疗研究具有一定的指导意义。

参考文献

- [1] 张铁寒,高全立. 恶性黑色素瘤的药物治疗现状[J]. 中国实用医刊,2014,41(11):82-84.
- [2] Jedrych J, Chapman PB, Pulitzer M. Inflammatory metastatic melanoma presenting as a rash in the groin of an elderly Woman[J]. J Dtsch Dermatol Ges, 2014, 12(8): 726-727.
- [3] Eroglu Z, Ribas A. Combination therapy with BRAF and MEK inhibitors for melanoma: latest evidence and place in therapy[J]. Ther Adv Med Oncol, 2016, 8(1): 48-56.
- [4] Chamberlain MC. Recurrent ganglioglioma in adults treated with BRAF inhibitors[J]. CNS Oncol, 2016, 5(1): 27-29.
- [5] Park KS, Oh B, Lee MH, et al. The HSP90 inhibitor, NVP-AUY922, sensitizes KRAS-mutant non-small cell lung cancer with intrinsic resistance to MEK inhibitor, trametinib[J]. Cancer Lett, 2016, 372(1): 75-81.
- [6] Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma[J]. New Engl J Med, 2014, 371(20): 1-10.
- [7] Vennepureddy A, Thumallapally N, Motilal Nehru V, et al. Novel drugs and combination therapies for the treatment of metastatic melanoma[J]. J Clin Med Res, 2016, 8(2): 63-75.
- [8] Menzies AM, Long GV. Systemic treatment for BRAF-mutant melanoma; where do we go next? [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(9): e371-e381.
- [9] Chung JH, Lee SW. Assessing the quality of randomized controlled urological trials conducted by korean medical institutions[J]. Korean J Urol, 2013, 54(5): 289-296.
- [10] Chen LX, Li YL, Ning GZ, et al. Comparative efficacy and tolerability of three treatments in old People with osteoporotic vertebral compression fracture: a network meta-analysis and systematic review[J]. PLoS One, 2015, 10(4): 1-17.
- [11] Zhu GQ, Shi KQ, Huang S, et al. Systematic review with network meta-analysis; the comparative effectiveness and safety of interventions in patients with overt hepatic encephalopathy[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2015, 41(7): 624-635.
- [12] Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib[J]. N Engl J Med, 2015, 372(1): 30-39.
- [13] Sanlorenzo M, Choudhry A, Vujic I, et al. Comparative profile of cutaneous adverse events; BRAF/MEK inhibitor combination therapy versus BRAF monotherapy in melanoma[J]. J Am Acad Dermatol, 2014, 71(6): 1102-1109.
- [14] Menzies AM, Long GV. Dabrafenib and trametinib, alone

and in combination for BRAF-mutant metastatic melanoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(8):2035-2043.

- [15] Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(20):1867-1876.
- [16] Flaherty KT, Infante JR, Daud A, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(18):1694-1703.
- [17] Falchook GS, Long GV, Kurzrock R, et al. Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: a phase 1 dose-escalation trial[J]. *Lancet*, 2012, 379(9829):1893-1901.
- [18] Rheault TR, Stellwagen JC, Adjabeng GM, et al. Discovery of dabrafenib: a selective inhibitor of Raf kinases with antitumor activity against B-Raf-Driven tumors[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2013, 4(3):358-362.
- [19] Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(2):107-114.
- [20] Solus JF, Kraft S. Ras, Raf, and MAP kinase in melanoma [J]. *Adv Anat Pathol*, 2013, 20(4):217-226.
- [21] Schadendorf D, Amonkar MM, Stroyakovskiy D, et al. Health-related quality of Life impact in a randomised phase III study of the combination of dabrafenib and trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with BRAF V600 metastatic melanoma [J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(7):833-840.
- [22] Zhan Y, Dahabieh MS, Rajakumar A, et al. The role of

eIF4E in response and acquired resistance to vemurafenib in melanoma[J]. *J Invest Dermatol*, 2015, 135(5):1368-1376.

- [23] Hanly EK, Tuli NY, Bednarczyk RB, et al. Hyperactive ERK and persistent mTOR signaling characterize vemurafenib resistance in papillary thyroid cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(8):8676-8687.
- [24] Grob JJ, Amonkar MM, Karaszewska B, et al. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of Life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(13):1389-1398.
- [25] Tolcher AW, Patnaik A, Papadopoulos KP, et al. Phase I study of the MEK inhibitor trametinib in combination with the AKT inhibitor afuresertib in patients with solid tumors and multiple myeloma [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, 75(1):183-189.
- [26] Jansen JP. Network meta-analysis of individual and aggregate level data[J]. *Res Synth Methods*, 2012, 3(2):177-190.
- [27] Saramago P, Sutton AJ, Cooper NJ, et al. Mixed treatment comparisons using aggregate and individual participant level data[J]. *Stat Med*, 2012, 31(28):3516-3536.

(收稿日期:2016-11-18 修回日期:2017-01-21)

(上接第 1641 页)

- [21] 肖文光, 马可, 彭林, 等. 胸腔镜与开放食管癌根治术中纵隔淋巴结清扫情况的比较[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2014, 17(9):911-914.
- [22] 段东奎. 全胸腔镜联合非气腹腹腔镜辅助食管癌根治术与常规手术的疗效比较[J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(4):580-583.
- [23] 韦海涛, 李丽, 王作培, 等. 全胸腔镜手术与传统开胸手术治疗食管癌近期临床疗效比较[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2015, 31(2):108-109.
- [24] Daiko H, Fujita T. Laparoscopic assisted versus open gastric pull-up following thoracoscopic esophagectomy: A cohort study[J]. *Int J Surg*, 2015, 19(7):61-66.
- [25] 马明全, 姜宏景, 唐鹏, 等. 胸腔镜微创与开放食管癌根治术围术期并发症和淋巴结清扫情况的回顾性比较[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2015, 31(5):260-263.
- [26] 杨军, 吕必宏, 朱卫东, 等. 胸腔镜和腹腔镜联合手术与开放手术治疗食管癌的回顾性队列研究[J]. *中华外科杂志*, 2015, 53(5):378-381.
- [27] Verhage R, Hazebroek EJ, Boone J, et al. Minimally inva-

sive surgery compared to open procedures in esophagectomy for cancer: a systematic review of the literature[J]. *Minerva Chir*, 2009, 64(2):135-146.

- [28] Nagpal K, Ahmed K, Vats A, et al. Is minimally invasive surgery beneficial in the management of esophageal cancer? A meta-analysis[J]. *Surg Endosc*, 2010, 24(7):1621-1629.
- [29] 陈亮, 王武军, 蔡瑞君. 胸腔镜腹腔镜联合手术与开放手术治疗食管癌的 Meta 分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2012, 15(6):603-607.
- [30] Dantoc M, Cox MR, Eslick GD. Evidence to support the use of minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer: a meta-analysis[J]. *Arch Surg*, 2012, 147(8):768-776.
- [31] Briez N, Piessen G, Bonnetain F, et al. Open versus laparoscopically-assisted oesophagectomy for cancer: a multicentre randomised controlled phase III trial-the MIRO trial [J]. *BMC Cancer*, 2011, 11(7):310-318.

(收稿日期:2016-11-10 修回日期:2017-02-05)