

卡培他滨联合化疗治疗晚期胰腺癌疗效与安全性的系统评价



郑家雷¹, 苏方², 方向³, 高振远², 汪子书², 郑荣生², 孙国平¹

1. 安徽医科大学第一附属医院肿瘤内科(合肥 230022)
2. 蚌埠医学院第一附属医院肿瘤内科(安徽蚌埠 233003)
3. 中国科技大学附属第一医院. 安徽省立医院老年消化科(合肥 230001)

【摘要】 目的 系统评价卡培他滨联合化疗方案治疗晚期胰腺癌的疗效和安全性。方法 计算机检索PubMed、The Cochrane Library、CBM、CNKI和WanFang Data数据库, 搜集卡培他滨联合化疗方案与不含卡培他滨的化疗方案比较治疗晚期胰腺癌的随机对照试验(RCT), 检索时限均从建库至2017年12月1日。由2位评价员独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后, 采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。结果 共纳入6个RCT, 1 317例患者。Meta分析结果显示: 卡培他滨联合化疗方案的中位生存期[HR=0.86, 95%CI(0.77, 0.96), P=0.006]、疾病无进展生存期[HR=0.83, 95%CI(0.75, 0.91), P=0.000 2]和治疗总有效率[RR=1.64, 95%CI(1.27, 2.11), P=0.000 1]明显优于不含卡培他滨的化疗方案; 但在1年生存率方面, 两组差异无统计学意义。在毒副作用方面, 卡培他滨联合化疗方案的3~4级中性粒细胞减少、口腔炎及手足综合征的发生率高于不含卡培他滨的化疗方案(P均<0.05)。结论 卡培他滨联合化疗方案可延长晚期胰腺癌患者的总生存期及疾病无进展生存期, 提高了治疗总有效率; 但会增加毒副反应, 且1年以后的远期生存无明显改善。受纳入研究数量和质量限制, 上述结论尚待开展更多高质量研究予以验证。

【关键词】 晚期胰腺癌; 卡培他滨; 吉西他滨; 随机对照试验; 系统评价

Capecitabine combination chemotherapy for advanced pancreatic cancer: a systematic review

ZHENG Jialei¹, Su Fang², Fang Xiang³, GAO Zhenyuan², WANG Zishu², ZHENG Rongshen², SUN Guoping¹

1. Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, 230022, P.R.China
 2. Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, 233003, P.R.China
 3. Department of Gerontology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, 230022, P.R.China
- Corresponding author: SUN Guoping, Email: sung.p@ahmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of capecitabine combination chemotherapy for advanced pancreatic cancer. **Methods** The Cochrane Library, PubMed, EMBASE, CBM, CNKI and WanFang Data databases were searched to collect randomized controlled trials (RCTs) on capecitabine combination chemotherapy for advanced pancreatic cancer from inception to December, 2017. Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed the risk of bias of included studies. Then, data were analyzed by using RevMan 5.3 software. **Results** Six RCTs were included. The results of meta-analysis showed that compared with the control group, capecitabine combination chemotherapy extended the overall survival (HR=0.86, 95%CI 0.77 to 0.96, P=0.006) and disease progression-free survival (HR=0.83, 95%CI 0.75 to 0.91, P=0.000 2). Moreover, the objective response rate was significantly increased in capecitabine combination chemotherapy (RR=1.64, 95%CI 1.27 to 2.11, P=0.000 1). The results of 3-4 toxic side effects of 6 RCTs indicated that the incidence of neutropenia, stomatitis and hand-foot syndrome of capecitabine combination chemotherapy were obviously higher than those in the control group (P<0.05). **Conclusions** Capecitabine combination chemotherapy extend the overall survival and disease progression-free survival, and improve

DOI: 10.7507/1672-2531.201803003

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 81702450)

通信作者: 孙国平, Email: sung.p@ahmu.edu.cn

the objective response rate. Due to limited quality and quantity of the included studies, more high quality studies are needed to verify above conclusion.

【Key words】 Advanced pancreatic cancer; Capecitabine; Gemcitabine; Randomized controlled trial; Systematic review

胰腺癌 (pancreatic cancer, PC) 是恶性程度最高的消化系统肿瘤。由于其早期缺乏特异性的临床表现, 大多患者因症状出现就诊时肿瘤已经扩散或转移, 确诊后 5 年生存率低于 8%^[1]。PC 近年来在全球范围内均呈快速上升趋势。2018 年美国预计新发 PC 患者 5.5 万例, 因其死亡人数达 4.4 万例^[2]; 预计到 2030 年, PC 将成为美国第二大癌症死亡原因^[3]。我国国家癌症中心发布的最新数据也显示中国 PC 发病率上升到恶性肿瘤的第十位, 癌症相关死亡率位于第六位^[4]。虽然普通人群的体检意识不断增强, 诊断技术不断提高, 但大部分 PC 发现时已是不可切除的晚期。中国的《PC 诊治指南 (2014)》指出对于不可切除的局部进展期或转移性胰腺癌, 积极的化学治疗有助于缓解症状, 延长生存期及改善生活质量; 并推荐使用以吉西他滨 (gemcitabine, GEM) 为基础的化疗方案^[4]。近年来已有研究^[5,6]表明 GEM 联合化疗优于标准的 GEM 单药化疗, GEM 联合化疗将是今后治疗 PC 的希望与方向。同时, 与卡培他滨 (capecitabine, CAP) 相关的进展期 PC 化疗临床试验亦广泛开展, 而不同研究结论尚存在差异^[7,8]。本研究旨在系统评价 CAP 联合 GEM 化疗是否能在毒副反应可控的前提下显著提高进展期 PC 的治疗效果, 为临床治疗胰腺癌提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 CAP 联合化疗方案与非 CAP 联合化疗方案治疗晚期 PC 的随机对照试验 (RCT)。

1.1.2 研究对象 ① 均是经病理学或细胞学检查证实的 III ~ IV 期 (进展期或转移) 胰腺癌患者; ② 年龄 ≥ 18 岁, 性别不限; ③ ECOG 评分为 0 ~ 2 分, 或 Kamofsky 评分 ≥ 60 分。

1.1.3 干预措施 试验组采用 CAP 联合方案治疗; 非 CAP 联合化疗方案采用 GEM 单药或含 GEM 的联合方案治疗。两组除试验组含 CAP 外, 其他化疗药物在两组间一致。

1.1.4 结局指标 ① 中位生存期; ② 疾病无进展生存期; ③ 治疗总有效率 (CR+PR); ④ 1 年生存率; ⑤ 3 ~ 4 级毒副反应。

1.1.5 排除标准 ① 非中、英文文献; ② 同时患第二种恶性肿瘤者; ③ 1 个月内接受其他的抗癌治疗; ④ 预计生存期 < 3 个月者。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、The Cochrane Library、WanFang Data 和 CNKI 数据库, 搜集 CAP 联合化疗方案与不含 CAP 的化疗方案比较治疗晚期 PC 的 RCT, 检索时限均从建库至 2017 年 12 月 1 日。此外, 追溯纳入文献的参考文献, 以补充获取相关文献。检索采取主题词和自由词相结合的方式。英文检索词包括: gemcitabine、capecitabine、pancreatic cancer、pancreatic carcinoma; 中文检索词包括: 吉西他滨、卡培他滨、胰腺癌。以 PubMed 为例, 其具体检索策略见框 1。

1.3 文献筛选和资料提取

由 2 位评价员独立筛选文献、提取资料并交叉核对, 如遇分歧, 则咨询第三方协助判断, 缺乏的资料尽量与作者联系予以补充。文献筛选时首先阅读文题和摘要, 在排除明显不相关的文献后, 进一步阅读全文, 以确定最终是否纳入。资料提取内容主要包括: ① 纳入研究的基本信息, 包括研究题目、第一作者、发表杂志和时间等; ② 研究对象的基线特征, 包括各组样本数、患者年龄、性别和疾病状况等; ③ 干预措施的具体细节、随访时间等; ④ 偏倚风险评价的关键要素; ⑤ 所关注的结局指标和结果测量数据。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

由 2 名评价员按照 Cochrane 手册针对 RCT 的偏倚风险评价工具评价纳入研究的偏倚风险^[9]。

1.5 统计分析

采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。采用

框 1 PubMed 检索策略

```
#1 gemcitabine
#2 capecitabine
#3 #1 OR #2
#4 pancreatic cancer
#5 pancreatic carcinoma
#6 #4 OR #5
#7 #3 AND #6
```

RR 和 HR 作为效应指标,各效应量均给出其点估计值和 95%CI。纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验进行分析(检验水准为 $\alpha=0.1$),同时结合 I^2 定量判断异质性的来源。若各研究结果间无统计学异质性,则采用固定效应模型进行 Meta 分析;若各研究结果间存在统计学异质性,则进一步分析异质性来源,在排除明显临床异质性的影响后,采用随机效应模型进行 Meta 分析。明显的临床异质性采用亚组分析或敏感性分析等方法进行处理,或只行描述性分析。Meta 分析的检验水准设为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检出相关文献 493 篇,经逐层筛选后,最终纳入 6 个 RCT^[7,8,10-13],共 1 317 例患者。文献筛选流程及结果见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征与偏倚风险评价结果

纳入研究的基本特征见表 1,偏倚风险评价结果见表 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 中位生存期 共纳入 5 个 RCT^[7,8,10-12]。固定效应模型 Meta 分析结果显示,CAP 联合化疗组的中位生存期明显优于对照组,差异有统计学意义[HR=0.86, 95%CI (0.77, 0.96), $P=0.006$] (表 3)。

2.3.2 疾病无进展生存期 共纳入 5 个 RCT^[7,8,10-12]。固定效应模型 Meta 分析结果显示,CAP 联合化疗组的疾病无进展生存期明显优于对照组,差异有统计学意义[HR=0.83, 95%CI (0.75, 0.91), $P=0.000 2$] (表 3)。

2.2.3 治疗总有效率 共纳入 6 个 RCT^[7,8,10-13]。固定效应模型 Meta 分析结果显示,CAP 联合化疗组的治疗总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.64, 95%CI (1.27, 2.11), $P=0.000 1$] (表 3)。

2.2.4 1 年生存率 共纳入 3 个 RCT^[10,12,13]。固定效应模型 Meta 分析结果显示,两组 1 年总生存率的差异无统计学意义[RR=1.08, 95%CI (0.83, 1.40), $P=0.58$] (表 3)。

2.2.5 3~4 级毒副作用 共纳入 6 个 RCT^[7,8,10-13]。固定效应模型 Meta 分析结果显示,CAP 联合化疗组的 3~4 级中性粒细胞减少、口腔炎及手足综合征的发生率高于非 CAP 联合化疗组 (P 均 <0.05)。两组在 3~4 级贫血、血小板减少、乏力、恶心呕吐及腹泻方面的差异无统计学意义 (P 均 >0.05) (表 4)。

3 讨论

晚期 PC 患者的生存时间短,目前最适合的化疗方案仍不明确,急需寻找有效的化疗药物方案改善预后。以 GEM 为基础的化疗药物治疗 PC 的临

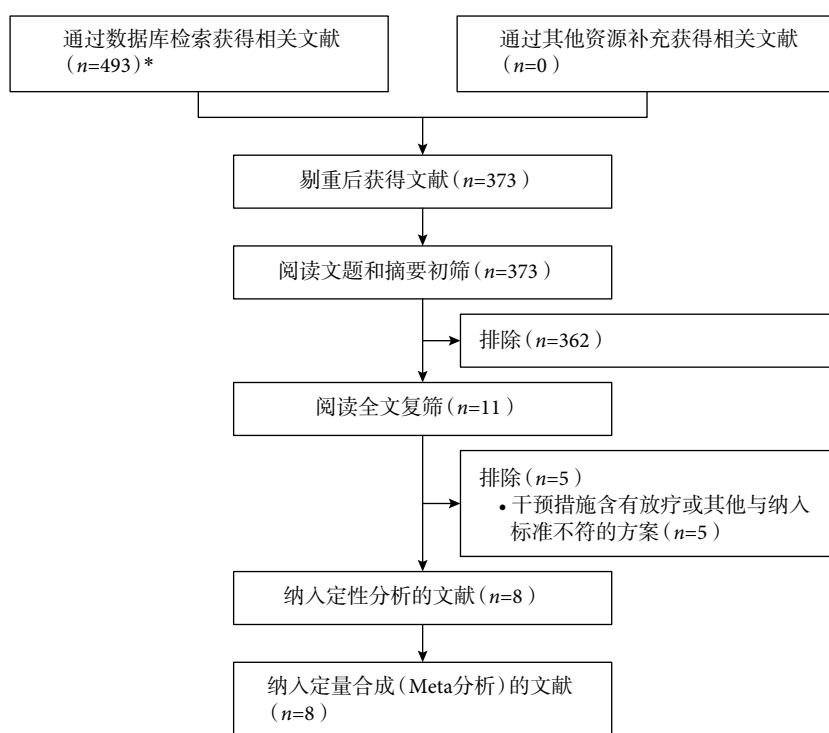


图 1 文献筛选流程及结果

*所检索的数据库及检出文献数具体如下: PubMed ($n=306$)、The Cochrane Library ($n=90$)、CNKI ($n=43$)、WanFang Data ($n=54$)

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	例数 (T/C)	平均年龄 (T/C, 岁)	干预措施		随访时间 (月)	结局指标
			T	C		
Irigoyen 2017 ^[7]	60/60	64/62	CAP+GEM +厄洛替尼	GEM+厄洛替尼	24	①②③⑤
Lee 2017 ^[8]	108/106	64/64	CAP+GEM	GEM	36	①②③⑤
Cunningham 2009 ^[10]	267/266	62/62	CAP+GEM	GEM	27	①②③④⑤
Herrmann 2007 ^[11]	160/159	-	CAP+GEM	GEM	36	①②③⑤
Scheithauer 2003 ^[12]	41/42	64/66	CAP+GEM	GEM	24	①②③④⑤
王健2011 ^[13]	24/24	54/58	CAP+GEM	GEM	12	③④⑤

T: 试验组; C: 对照组; GEM: 吉西他滨; CAP: 卡培他滨; ① 中位生存期; ② 疾病无进展生存期; ③ 总有效率; ④ 1 年生存率; ⑤ 3 ~ 4 级毒副作用。

表 2 纳入研究的偏倚风险评价结果

纳入研究	随机方法	盲法	分配隐藏	结果数据的完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚来源
Irigoyen 2017 ^[7]	不清楚	不清楚	不清楚	有失访, ITT 分析	不清楚	不清楚
Lee 2017 ^[8]	计算机随机	不清楚	不清楚	有失访, ITT 分析	不清楚	不清楚
Cunningham 2009 ^[10]	计算机随机	不清楚	不清楚	有失访, ITT 分析	否	不清楚
Herrmann 2007 ^[11]	计算机随机	不清楚	不清楚	有失访, ITT 分析	不清楚	不清楚
Scheithauer 2003 ^[12]	计算机随机	不清楚	不清楚	有失访, ITT 分析	否	不清楚
王健2011 ^[13]	不清楚	不清楚	不清楚	无失访	不清楚	不清楚

表 3 CAP 联合化疗组与非 CAP 联合化疗组 3 ~ 4 级主要毒副作用比较的 Meta 分析结果

主要结局指标	纳入研究数	异质性检验		Meta 分析结果	
		I ² (%)	P 值	RR (95%CI)	P 值
中位生存期	5 ^[7, 8, 10-12]	0	0.87	0.86 (0.77, 0.96)	0.000 6
疾病无进展生存期	5 ^[7, 8, 10-12]	0	0.93	0.83 (0.75, 0.91)	0.0002
治疗总有效率	6 ^[7, 8, 10-13]	0	0.48	1.64 (1.27, 2.11)	0.0001
1 年生存率	3 ^[10, 12, 13]	0	0.72	1.08 (0.83, 1.40)	0.58

表 4 CAP 联合化疗组与非 CAP 联合化疗组 3 ~ 4 级主要毒副作用比较的 Meta 分析结果

3 ~ 4 级毒副作用	纳入研究数	异质性检验		Meta 分析结果	
		I ² (%)	P 值	RR (95%CI)	P 值
中性粒细胞减少	6 ^[7, 8, 10-13]	0	0.51	1.53 (1.24, 1.88)	0.000 1
贫血	6 ^[7, 8, 10-13]	0	0.71	0.99 (0.63, 1.57)	0.96
血小板减少	6 ^[7, 8, 10-13]	44	0.11	1.17 (0.77, 1.79)	0.45
乏力	4 ^[7, 8, 10, 12]	0	0.61	0.99 (0.72, 1.36)	0.95
恶心呕吐	6 ^[7, 8, 10-13]	0	0.80	1.21 (0.84, 1.74)	0.30
腹泻	6 ^[7, 8, 10-13]	0	0.74	1.63 (0.93, 2.88)	0.09
口腔炎	5 ^[7, 8, 10-12]	0	0.52	3.57 (1.34, 9.54)	0.01
手足综合征	5 ^[7, 8, 10, 12, 13]	0	0.83	7.36 (1.98, 27.38)	0.003

床效果确切, 并为美国国立综合癌症网络 (NCCN) 的 PC 诊疗指南及中国的《PC 诊治指南 (2014)》所推荐^[4]; 对于不可切除的局部进展期或转移性 PC, 在全身状况良好的情况下, 采用以 GEM 或氟尿嘧啶类药物为基础的同步放化疗或诱导化疗后放疗可有效缓解症状及改善患者预后^[4]。近年来有研究报道 CAP 联合 GEM 化疗方案能够延长晚期 PC 患者的疾病无进展生存期, 但部分研究结果并不一致; 因此我们将相关研究结果进行了系统评价。

本研究共纳入 6 个 RCT, 含 1 317 例晚期 PC 患者。Meta 分析结果显示: CAP 联合化疗组的中位生存期、疾病无进展生存期和治疗总有效率明显优于对照组; 但两组在 1 年生存率方面差异无统计学意义。在毒副作用方面, CAP 联合化疗组 3 ~ 4 级中性粒细胞减少、口腔炎及手足综合征的发生率高于对照组。对于 CAP 联合方案未能提高患者 1 年生存率的原因可能为: 首先 PC 恶性程度极高, 本研究纳入均为晚期 PC 患者, 生存期均较短;

其次样本量小,仅3个研究报道了664例患者1年生存率情况,仍需更多样本量的研究来验证结果。

近年来靶向治疗是肿瘤治疗的新希望,但近期关于晚期PC靶向治疗的临床试验均以失败告终。凡德他尼联合GEM未改善晚期胰腺癌患者生存情况^[14];厄洛替尼虽被证实联合GEM可改善局部进展和(或)转移性胰腺癌患者预后,但生存获益有限^[15];循证医学证据也表明不同靶向治疗联合GEM并未改善晚期胰腺癌患者生存状况^[16]。本研究结果显示CAP联合化疗组的中位生存期、疾病无进展生存期明显长于对照组。在毒副作用方面,两方案均显示了常见的血液学及非血液毒性;但CAP联合化疗方案的中性粒细胞减少、口腔炎及手足综合征的发生率明显高于对照组。因此在使用CAP联合化疗中需注意监测患者血常规,及时了解中性粒细胞变化情况,注意预防口腔炎及手足综合征的发生。对于存在腹腔转移的PC患者,Satoi等^[17]报道了静脉和腹腔注射紫杉醇联合S-1治疗胰腺癌腹腔转移,结果显示患者的中位总生存期为16.3个月,1年生存率为62%,有效率与疾病控制率分别为36%和82%,但该方案的有效性和安全性仍有待更多临床试验验证。

本系统评价仍然存在一定的局限性:①部分研究未采用正确的随机分配和隐藏方法,可能造成选择性偏倚。②未纳入非中、英文文献,可能存在发表偏倚,故要想获得确凿的证据尚需要扩大样本,长期随访。

综上所述,CAP联合应用可能改善进展期胰腺癌病人的短期生存情况及生活质量;但会导致部分毒副反应增加,且1年以后的远期生存无明显改善。

参考文献

- 张师容,靳伟,刘亮,等. 2017年胰腺癌基础研究及诊疗新进展. 中国癌症杂志, 2018, 28(1): 1-10.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30.
- Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, et al. Pancreatic cancer. Lancet, 2016, 388(10039): 73-85.
- 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 胰腺癌诊治指南(2014). 中华外科杂志, 2014, 52(12): 881-887.
- Ottaiano A, Capozzi M, De Divitiis C, et al. Gemcitabine monotherapy versus gemcitabine plus targeted therapy in advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of randomized phase III trials. Acta Oncol, 2017, 56(3): 377-383.
- Cao C, Kuang M, Xu W, et al. Gemcitabine plus S-1: a hopeful frontline treatment for Asian patients with unresectable advanced pancreatic cancer. Jpn J Clin Oncol, 2015, 45(12): 1122-1130.
- Irigoyen A, Gallego J, Guillén Ponce C, et al. Gemcitabine-erlotinib versus gemcitabine-erlotinib-capecitabine in the first-line treatment of patients with metastatic pancreatic cancer: Efficacy and safety results of a phase IIb randomised study from the Spanish TTD Collaborative Group. Eur J Cancer, 2017, 75: 73-82.
- Lee HS, Chung MJ, Park JY, et al. A randomized multicenter phase III study of gemcitabine combined with capecitabine versus gemcitabine alone as first-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer in South Korea. Medicine (Baltimore), 2017, 96(1): e5702.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary. Control Clin Trials, 1996, 17(1): 1-12.
- Cunningham D, Chau I, Stocken DD, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol, 2009, 27(33): 5513-5518.
- Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, et al. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol, 2007, 25(16): 2212-2217.
- Scheithauer W, Schüll B, Ulrich-Pur H, et al. Biweekly high-dose gemcitabine alone or in combination with capecitabine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: a randomized phase II trial. Ann Oncol, 2003, 14(1): 97-104.
- 王健, 赵云超, 韩娜. 吉西他滨联合卡培他滨与吉西他滨单药治疗晚期胰腺癌的疗效. 中国老年学杂志, 2011, 31(16): 3197-3198.
- Middleton G, Palmer DH, Greenhalf W, et al. Vandetanib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in locally advanced or metastatic pancreatic carcinoma (ViP): a prospective, randomised, double-blind, multicentre phase 2 trial. Lancet Oncol, 2017, 18(4): 486-499.
- Hammel P, Hugué F, van Laethem JL, et al. Effect of chemoradiotherapy vs. chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: the lap07 randomized clinical trial. JAMA, 2016, 315(17): 1844-1853.
- Ottaiano A, Capozzi M, De Divitiis C, et al. Gemcitabine monotherapy versus gemcitabine plus targeted therapy in advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of randomized phase III trials. Acta Oncol, 2017, 56(3): 377-383.
- Satoi S, Fujii T, Yanagimoto H, et al. Multicenter Phase II study of intravenous and intraperitoneal paclitaxel with S-1 for pancreatic ductal adenocarcinoma patients with peritoneal metastasis. Ann Surg, 2017, 265(2): 397-401.

收稿日期: 2018-03-01 修回日期: 2018-04-27

本文编辑: 樊斯斯