

一代表皮生长因子酪氨酸激酶受体抑制剂与培美曲塞比较二线治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及安全性的 Meta 分析



程相松, 刘海洋, 宋永安, 徐志伟, 张晓菊

河南省人民医院呼吸与危重症学科(郑州 450003)

【摘要】 目的 系统评价一代表皮生长因子酪氨酸激酶受体抑制剂(EGFR-TKI)与培美曲塞二线治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效和安全性。方法 计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、CNKI、WanFang Data 和 CBM 数据库, 搜集关于一代 EGFR-TKI 与培美曲塞二线治疗晚期 NSCLC 的 RCT, 检索时限均从建库至 2017 年 6 月。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料 and 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 最终纳入 20 个 RCT, 包括 2 242 例患者。Meta 分析结果显示: 一代 EGFR-TKI 组在无进展生存率方面明显优于培美曲塞组[HR=0.78, 95%CI (0.58, 0.99), $P<0.000 1$]; 但两组在完全缓解率[RR=1.81, 95%CI (0.65, 5.07), $P=0.26$]、部分缓解率[RR=0.93, 95%CI (0.78, 1.11), $P=0.44$]、疾病稳定率[RR=0.92, 95%CI (0.82, 1.03), $P=0.16$]、疾病进展率[RR=1.09, 95%CI (0.99, 1.20), $P=0.09$]、总有效率[RR=0.97, 95%CI (0.72, 1.30), $P=0.84$]、疾病控制率[RR=0.93, 95%CI (0.87, 1.01), $P=0.07$]及总生存期[HR=0.89, 95%CI (0.74, 1.04), $P<0.572$]上, 差异均无统计学意义。在安全性方面, 一代 EGFR-TKI 组的皮疹发生率[RR=12.43, 95%CI (3.98, 38.84), $P<0.01$]和腹泻发生率[RR=3.94, 95%CI (2.32, 6.70), $P<0.01$]明显多于培美曲塞组, 而白细胞减少[RR=0.19, 95%CI (0.09, 0.41), $P<0.01$]、贫血[RR=0.40, 95%CI (0.17, 0.92), $P=0.03$]、血小板减少[RR=0.37, 95%CI (0.14, 0.97), $P=0.04$]、恶心呕吐[RR=0.50, 95%CI (0.28, 0.87), $P=0.01$]、便秘[RR=0.30, 95%CI (0.14, 0.64), $P=0.002$]明显少于培美曲塞组。结论 一代 EGFR-TKI 在二线治疗晚期 NSCLC 较培美曲塞有一定优势, 可作为二线治疗 NSCLC 的常规药物之一。受纳入研究数量和质量的限制, 上述结论尚待更多高质量研究予以验证。

【关键词】 吉非替尼; 厄洛替尼; 埃克替尼; 培美曲塞; 非小细胞肺癌; 系统评价; Meta 分析; 随机对照试验

The first generation EGFR-TKIs versus pemetrexed as second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis

CHENG Xiangsong, LIU Haiyang, SONG Yongan, XU Zhiwei, ZHANG Xiaoju

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Henan Province People's Hospital, Zhengzhou, 450003, P.R.China

Corresponding author: ZHANG Xiaoju, Email: 15837101166@163.com

【Abstract】 Objective To systematically review the efficacy and safety of the first generation EGFR-TKIs versus pemetrexed as second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Databases including PubMed, EMbase, The Cochrane Library, CNKI, WanFang Data and CBM were searched to collect randomized controlled trials (RCTs) about the first generation EGFR-TKIs versus pemetrexed as second-line treatment for advanced NSCLC from inception to June 2017. Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed the risk of bias of the included studies. Then meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 software. **Results** A total of twenty RCTs involving 2 242 patients were finally included. The results of meta-analysis showed that: the rate of progression free survival (PFS) in the EGFR-TKI group was superior to the pemetrexed group (HR=0.78, 95%CI 0.58 to

DOI: 10.7507/1672-2531.201708048

基金项目: 河南省科技攻关项目(编号: 201501014)

通信作者: 张晓菊, Email: 15837101166@163.com

0.99, $P < 0.0001$) with significant difference. However, there was no significant difference between two groups in complete remission rate (RR=1.81, 95%CI 0.65 to 5.07, $P=0.26$), partial remission rate (RR=0.93, 95%CI 0.78 to 1.11, $P=0.44$), stable disease rate (RR=0.92, 95%CI 0.82 to 1.03, $P=0.16$), progression disease rate (RR=1.09, 95%CI 0.99 to 1.20, $P=0.09$), overall response rate (RR=0.97, 95%CI 0.72 to 1.30, $P=0.84$), disease control rate (RR=0.93, 95%CI 0.87 to 1.01, $P=0.07$) and overall survival rate (HR=0.89, 95%CI 0.74 to 1.04, $P < 0.572$). The incidences of skin rash (RR=12.43, 95%CI 3.98 to 38.84, $P < 0.01$) and diarrhea (RR=3.94, 95%CI 2.32 to 6.70, $P < 0.01$) were significantly higher in the EGFR-TKI group, but the incidences of leukopenia (RR=0.19, 95%CI 0.09 to 0.41, $P < 0.01$), anemia (RR=0.40, 95%CI 0.17 to 0.92, $P=0.03$), thrombocytopenia (RR=0.37, 95%CI 0.14 to 0.97, $P=0.04$), nausea and vomiting (RR=0.50, 95%CI 0.28 to 0.87, $P=0.01$), constipation (RR=0.30, 95%CI 0.14 to 0.64, $P=0.002$) were significant lower in the EGFR-TKI group than those in the pemetrexed group. **Conclusion** Gefitinib shows some superiority to pemetrexed in second-line treatment for NSCLC, and it can be used as the second-line drug for advanced NSCLC. Due to the limited quality and quantity of included studies, more high quality studies are needed to verify the above conclusion.

【Key words】 Gefitinib; Erlotinib; Icotinib; Pemetrexed; Non-small cell lung cancer; Systematic review; Meta-analysis; Randomized controlled trial

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 是肺癌中最常见的病理类型, 发病率和死亡率较高, 大部分患者就诊时已属癌症晚期^[1,2]。目前化疗标准的一线方案仍是含铂的双药联合方案, 但约有 40% 的患者在治疗过程中出现进展^[3]。庆幸的是, 一线治疗进展后约有 50% 的患者体力状态评分较好, 能够继续耐受二线治疗^[4]。二线治疗可选择的药物包括培美曲塞、多西紫杉醇、表皮生长因子酪氨酸激酶受体抑制剂 (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)^[5]。一代 EGFR-TKI 药物包括吉非替尼、厄洛替尼和埃克替尼。目前尚无证据表明三种 EGFR-TKI 药物之间存在明显疗效差异。因此, 本研究采用 Meta 分析的方法评价一代 EGFR-TKI 药物与培美曲塞治疗晚期 NSCLC 的疗效及安全性, 以期为临床合理用药提供参考。

1 资料和方法

1.1 纳入和排除标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验 (RCT), 无论是否采用分配隐藏或盲法。

1.1.2 研究对象 ① 经组织/细胞学证实的 NSCLC 患者; ② 肿瘤分期: IIIb ~ IV 期; ③ 年龄 ≥ 18 岁且无种族、性别限制; ④ ECOG 评分 ≤ 2 分; ⑤ 一线化疗失败病情进展患者; ⑥ 至少有一个可测量或可评价的肿瘤病灶。

1.1.3 干预措施 试验组采用一代 EGFR-TKI 单药治疗, 治疗药物为吉非替尼或厄洛替尼或埃克替尼; 对照组采用单药治疗, 治疗药物为培美曲塞。药物剂量、周期、途径不限。

1.1.4 结局指标 ① 按照 WHO 抗肿瘤药物近期

客观疗效标准, 分为完全缓解 (complete response, CR)、部分缓解 (partial response, PR)、疾病稳定 (stable disease, SD)、疾病进展 (progressive disease, PD)、有效率 (overall response rate, ORR)、疾病控制率 (disease control rate, DCR); ORR=(CR+PR)/总例数, DCR=(CR+PR+SD)/总例数; ② 生存率分为疾病无进展生存率 (PFS) 和总生存率 (OS); ③ 不良反应: 包括白细胞减少、贫血、血小板减少、恶心呕吐、便秘、腹泻、皮疹、口腔炎、肝功能损害、乏力、食欲下降等。

1.1.5 排除标准 ① 重复发表的文献; ② 非中、英文文献; ③ 结局指标不完整者; ④ 培美曲塞及一代 EGFR-TKI 药物一线或维持治疗; ⑤ 既往接受过一代 EGFR-TKI 药物或培美曲塞治疗者; ⑥ 无法获取全文者。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、CNKI、WanFang Data 和 CBM 数据库, 搜集关于一代 EGFR-TKI 与培美曲塞二线治疗晚期 NSCLC 的 RCT, 检索时限均从建库至 2017 年 6 月。中文检索词包括: 吉非替尼、易瑞沙、厄洛替尼、特罗凯、埃克替尼、培美曲塞、非小细胞肺癌、随机对照试验; 英文检索词包括: gefitinib、iressa、erlotinib、tarceva、icotinib、pemetrexed、NSCLC、randomized controlled trial。以 CNKI 为例, 其具体检索策略见框 1。

1.3 文献筛选、资料提取和纳入研究的偏倚风险评价

由 2 位研究者独立筛选文献、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

框 1 CNKI 检索策略

- #1 吉非替尼
- #2 易瑞沙
- #3 厄洛替尼
- #4 特罗凯
- #5 埃克替尼
- #6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
- #7 培美曲塞
- #8 非小细胞肺癌
- #9 NSCLC
- #10 #8 OR #9
- #11 #6 OR #7 OR #10

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,包括发表年限及第一作者;②纳入研究的基线特征,包括年龄、性别和例数;③两组干预措施的细节;④所关注的结局数据及指标。纳入 RCT 的偏倚风险采用 Cochrane 手册针对 RCT 的偏倚风险评价工具^[6]进行评价。

1.4 统计分析

采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。采用

HR 和 RR 为二分类变量的效应指标,各效应量均应给出其点估计值及 95% 可信区间(CI)。采用卡方检验评估各研究结果间的统计学异质性(检验水准 $\alpha=0.1$),同时结合 I^2 定量判断异质性的。若各研究间无统计学异质性,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。若各研究间存在明显的临床异质性,则采用亚组分析或敏感性分析等方法处理。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

初检共获得相关文献 320 篇,经过逐层筛选,最终纳入 20 个 RCT^[7-26]。文献检索流程及结果见图 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 完全缓解率 共纳入 5 个研究^[11, 12, 16, 18, 23]。固定效应模型 Meta 分析结果显示,两组差异无统计学意义[RR=1.81, 95%CI (0.65, 5.07), $P=0.26$]。

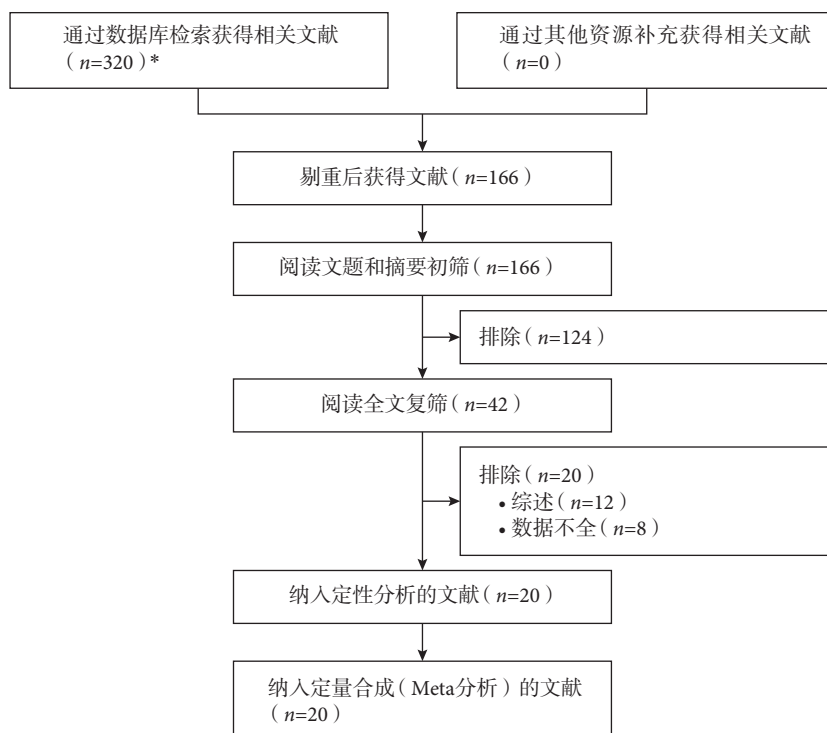


图 1 文献筛选流程及结果

*所检索的数据库及检出文献数具体如下: PubMed (n=132)、EMbase (n=20)、The Cochrane Library (n=18)、CBM (n=8)、CNKI (n=84)、WanFang Data (n=58)

表 1 纳入研究的基本特征

| 纳入研究 | 例数 | 男/女 (例) | 年龄 (T/C, 岁) | 干预措施 | | 结局指标 |
|----------------------------------|-----|------------|-------------------------|-------------|------|----------|
| | | | | T | C | |
| 陈红娜2016 ^[7] | 72 | 39/33 | 63.25±5.17/62.95±5.22 | 一代 EGFR-TKI | 培美曲塞 | ②③④⑤⑥⑧ |
| 赵利红2013 ^[8] | 83 | - | - | 一代 EGFR-TKI | 培美曲塞 | ②③④⑤⑥⑧ |
| 虞泽2016 ^[9] | 82 | 52/30 | 65.3±10.9/60.8±8.9 | 一代 EGFR-TKI | 培美曲塞 | ②③④⑤⑥ |
| 王美清2012 ^[10] | 75 | 48/27 | 64.2±3.5/63.3±3.3 | 一代 EGFR-TKI | 培美曲塞 | ②③④⑤⑥⑧ |
| 王守忠2015 ^[11] | 84 | 47/37 | 61.73±8.8/61.63±12.0 | 一代 EGFR-TKI | 培美曲塞 | ①②③④⑤⑥⑧ |
| 戴宏宇2013 ^[12] | 46 | 29/17 | 41 ~ 74/47 ~ 72 | 一代 EGFR-TKI | 培美曲塞 | ①②③④⑤⑥⑧ |
| 张静2012 ^[13] | 120 | 72/48 | 41 ~ 70 | 一代 EGFR-TKI | 培美曲塞 | ②③④⑤⑥⑧ |
| 张定国2016 ^[14] | 105 | 47/58 | - | 一代 EGFR-TKI | 培美曲塞 | ②③④⑤⑥⑦⑧ |
| 张宇卉2009 ^[15] | 67 | 25/42 | 42 ~ 78/41 ~ 76 | 一代 EGFR-TKI | 培美曲塞 | ②③④⑤⑥⑧ |
| 宋霆婷2015 ^[16] | 120 | 74/46 | 55.7±3.4/54.9±2.9 | 一代 EGFR-TKI | 培美曲塞 | ①②③④⑤⑥⑧ |
| 刘文霞2011 ^[17] | 78 | 51/27 | 28 ~ 76 | 一代 EGFR-TKI | 培美曲塞 | ②③④⑤⑥⑧ |
| 刘孝民2015 ^[18] | 42 | 26/16 | 62.31±10.23/61.33±12.03 | 一代 EGFR-TKI | 培美曲塞 | ①②③④⑤⑥⑧ |
| Zhou 2014 ^[19] | 157 | 101/56 | 27 ~ 78/24 ~ 78 | 一代 EGFR-TKI | 培美曲塞 | ②③④⑤⑥ |
| Kim 2016 ^[20] | 95 | 68/27 | 42 ~ 82/31 ~ 81 | 一代 EGFR-TKI | 培美曲塞 | ⑦⑧ |
| Xu 2015 ^[21] | 188 | 98/90 | 60 ~ 82 | 一代 EGFR-TKI | 培美曲塞 | ②③④⑤⑥⑦⑧ |
| Fiala 2016 ^[22] | 137 | 73/64 | 48 ~ 77/49 ~ 76 | 一代 EGFR-TKI | 培美曲塞 | ②③④⑤⑥⑧ |
| Li 2014 ^[23] | 123 | 79/44 | 30 ~ 74/33 ~ 75 | 一代 EGFR-TKI | 培美曲塞 | ①②③④⑤⑥⑦⑧ |
| Lin 2016 ^[24] | 101 | 65/36 | 35 ~ 77/36 ~ 78 | 一代 EGFR-TKI | 培美曲塞 | ②③④⑤⑥⑦⑧ |
| Sun 2012 ^[25] | 135 | 20/115 | 40 ~ 77/30 ~ 78 | 一代 EGFR-TKI | 培美曲塞 | ⑦⑧ |
| Karampeazis 2013 ^[26] | 332 | 273/59 | 37 ~ 83/42 ~ 86 | 一代 EGFR-TKI | 培美曲塞 | ②③④⑤⑥⑦⑧ |

T: 试验组; C: 对照组; -: 未描述; ① 完全缓解 (CR); ② 部分缓解 (PR); ③ 疾病稳定 (SD); ④ 疾病进展 (PD); ⑤ 总有效率 (ORR); ⑥ 疾病控制率 (DCR); ⑦ 疾病无进展生存率 (PFS) 和总生存率 (OS); ⑧ 不良反应。

表 2 纳入研究的偏倚风险评价结果

| 纳入研究 | 随机方法 | 分配隐藏 | 盲法 | | 数据结果的 完整性 | 选择性报告 研究结果 | 其他偏倚 来源 |
|----------------------------------|-------------------|------|-------|-------|--------------|---------------|------------|
| | | | 患者和医生 | 结局测量者 | | | |
| 陈红娜2016 ^[7] | 不清楚 | 不清楚 | 不清楚 | 不清楚 | 完整 | 不清楚 | 不清楚 |
| 赵利红2013 ^[8] | 分层随机 | 不清楚 | 不清楚 | 不清楚 | 完整 | 不清楚 | 不清楚 |
| 虞泽2016 ^[9] | 不清楚 | 不清楚 | 不清楚 | 不清楚 | 完整 | 不清楚 | 不清楚 |
| 王美清2012 ^[10] | 不清楚 | 不清楚 | 不清楚 | 不清楚 | 完整 | 不清楚 | 不清楚 |
| 王守忠2015 ^[11] | 依据住院号 (随机方法有误) | 不清楚 | 不清楚 | 不清楚 | 完整 | 不清楚 | 不清楚 |
| 戴宏宇2013 ^[12] | 不清楚 | 不清楚 | 不清楚 | 不清楚 | 完整 | 不清楚 | 不清楚 |
| 张静2012 ^[13] | 不清楚 | 不清楚 | 不清楚 | 不清楚 | 完整 | 不清楚 | 不清楚 |
| 张定国2016 ^[14] | 随机数字表 | 不清楚 | 不清楚 | 不清楚 | 完整 | 不清楚 | 不清楚 |
| 张宇卉2009 ^[15] | 不清楚 | 不清楚 | 不清楚 | 不清楚 | 完整 | 不清楚 | 不清楚 |
| 宋霆婷2015 ^[16] | 随机数字表 | 不清楚 | 不清楚 | 不清楚 | 完整 | 不清楚 | 不清楚 |
| 刘文霞2011 ^[17] | 不清楚 | 不清楚 | 不清楚 | 不清楚 | 完整 | 不清楚 | 不清楚 |
| 刘孝民2015 ^[18] | 不清楚 | 不清楚 | 不清楚 | 不清楚 | 完整 | 不清楚 | 不清楚 |
| Zhou 2014 ^[19] | 最小化法 | 是 | 双盲 | 不清楚 | 完整 | 不清楚 | 不清楚 |
| Kim 2016 ^[20] | 分层随机 | 是 | 不清楚 | 不清楚 | 完整 | 不清楚 | 不清楚 |
| Xu 2015 ^[21] | 随机数字表 | 不清楚 | 不清楚 | 不清楚 | 完整 | 不清楚 | 不清楚 |
| Fiala 2016 ^[22] | 不清楚 | 不清楚 | 不清楚 | 不清楚 | 完整 | 不清楚 | 不清楚 |
| Li 2014 ^[23] | 最小化法 | 不清楚 | 不清楚 | 不清楚 | 完整 | 不清楚 | 不清楚 |
| Lin 2016 ^[24] | 不清楚 | 不清楚 | 不清楚 | 不清楚 | 完整 | 不清楚 | 不清楚 |
| Sun 2012 ^[25] | 计算机随机 | 是 | 不清楚 | 不清楚 | 完整 | 不清楚 | 不清楚 |
| Karampeazis 2013 ^[26] | 不清楚 | 不清楚 | 不清楚 | 不清楚 | 完整 | 不清楚 | 不清楚 |

2.3.2 部分缓解率 共纳入 18 个研究^[7-19, 21-24, 26]。固定效应模型 Meta 分析结果显示, 两组差异无统计

学意义[RR=0.93, 95%CI (0.78, 1.11), P=0.44]。

2.3.3 疾病稳定率 共纳入 18 个研究^[7-19, 21-24, 26]。固

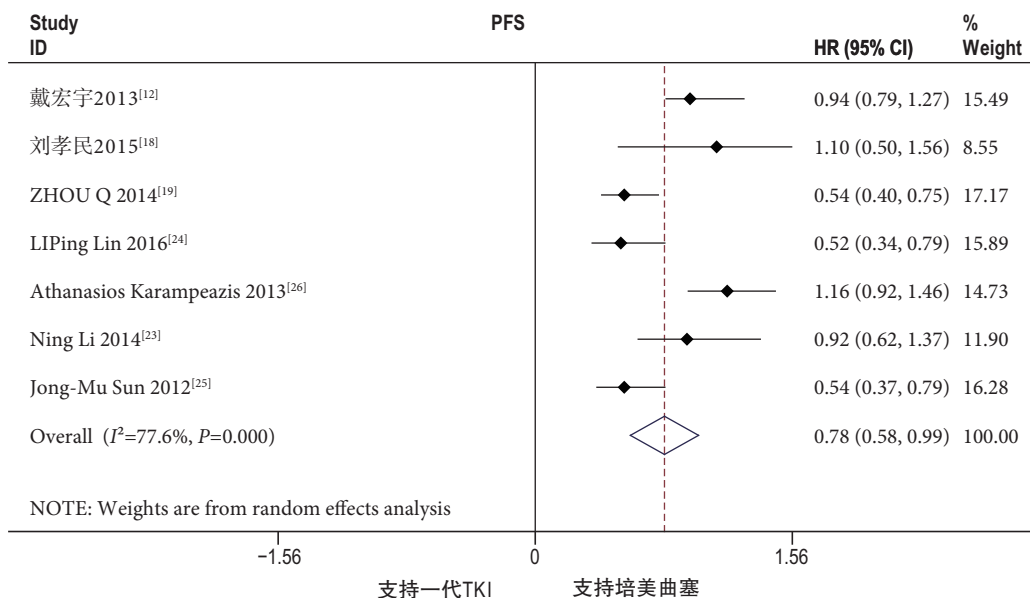


图2 一代EGFR-TKI与培美曲塞二线治疗晚期NSCLC无进展生存率比较的Meta分析

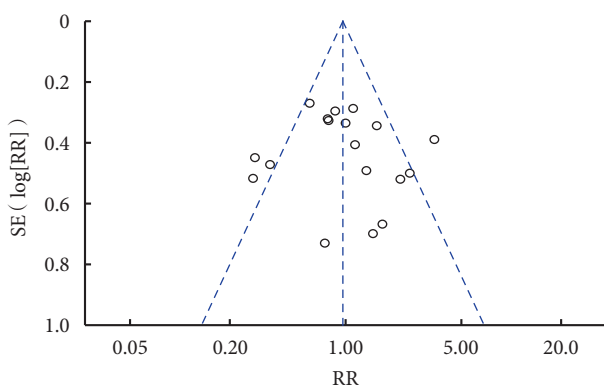


图3 一代EGFR-TKI与培美曲塞二线治疗晚期NSCLC总有效率的发表偏倚检测

定效应模型 Meta 分析结果显示, 两组差异无统计学意义[RR=0.92, 95%CI (0.82, 1.03), P=0.16]。

2.3.4 疾病进展率 共纳入 18 个研究^[7-19, 21-24, 26]。固定效应模型 Meta 分析结果显示, 两组差异无统计学意义[RR=1.09, 95%CI (0.99, 1.20), P=0.09]。

2.3.5 总有效率 纳入 18 个研究^[7-19, 21-24, 26]。随机效应模型 Meta 分析结果显示, 两组差异无统计学意义[RR=0.97, 95%CI (0.72, 1.30), P=0.84]。

2.3.6 疾病控制率 纳入 18 个研究^[7-19, 21-24, 26]。随机效应模型 Meta 分析结果显示, 一两组差异无统计学意义[RR=0.93, 95%CI (0.87, 1.01), P=0.07]。

2.3.7 生存率 7 个研究报道了 PFS^[14, 20, 21, 23-26]。随机效应模型 Meta 分析结果显示一代 EGFR-TKI 组的 PFS 明显高于培美曲塞组, 且差异有统计学意义[HR=0.78, 95%CI (0.58, 0.99), P<0.000 1], 见图 2。5 个研究报道了 OS^[21, 23-26]。固定效应模型 Meta

分析结果显示, 一代 EGFR-TKI 组与培美曲塞组的 OS 差异无统计学意义[HR=0.89, 95%CI (0.74, 1.04), P<0.572]。

2.3.8 不良反应 共纳入 18 个研究^[7, 8, 10-18, 20-26]。随机效应模型 Meta 分析结果显示, 一代 EGFR-TKI 组的白细胞减少率[RR=0.19, 95%CI (0.09, 0.41), P<0.01]、贫血发生率[RR=0.40, 95%CI (0.17, 0.92), P=0.03]、血小板减少发生率[RR=0.37, 95%CI (0.14, 0.97), P=0.04]、恶心呕吐发生率[RR=0.50, 95%CI (0.28, 0.87), P=0.01]、便秘发生率[RR=0.30, 95%CI (0.14, 0.64), P=0.002]明显低于培美曲塞组, 但皮疹发生率[RR=12.43, 95%CI (3.98, 38.84), P<0.01]和腹泻发生率[RR=3.94, 95%CI (2.32, 6.70), P<0.01]高于培美曲塞组。两组在口腔炎发生率[RR=1.25, 95%CI (0.71, 2.20), P=0.44]、肝功能损害发生率[RR=0.62, 95%CI (0.31, 1.26), P=0.19]、乏力发生率[RR=0.58, 95%CI (0.33, 1.02), P=0.06]、食欲下降发生率[RR=0.87, 95%CI (0.48, 1.56), P=0.63]方面差异无统计学意义。

2.4 发表偏倚

基于总有效率的漏斗图如图 3 显示, 各研究在漏斗图两侧分布基本对称, 提示存在发表偏倚的可能性较小。

2.5 敏感性分析

基于部分缓解情况的敏感性分析结果显示, 逐一剔除单一研究, 对结果影响不大(图 4)。

3 讨论

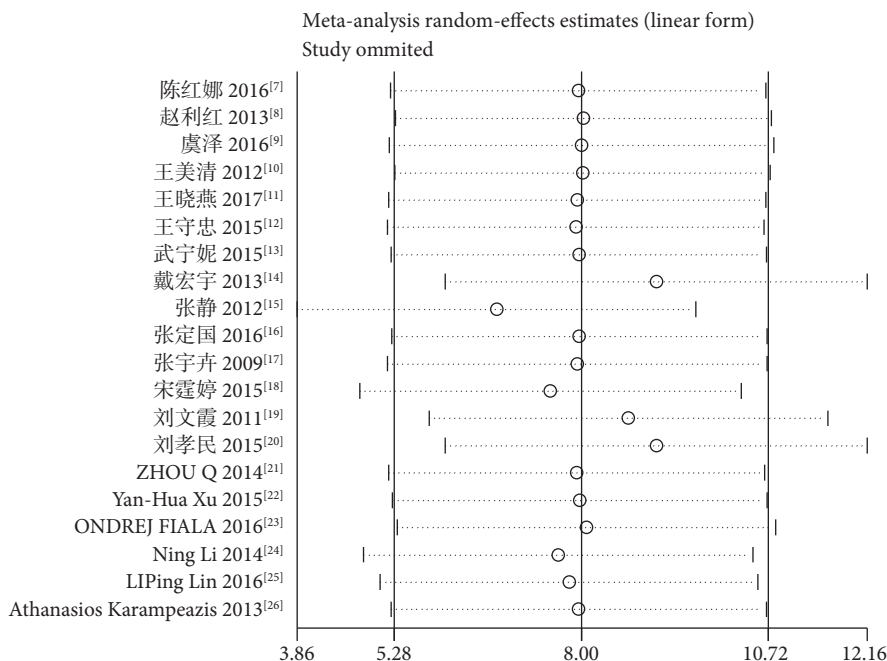


图4 一代EGFR-TKI与培美曲塞二线治疗晚期NSCLC部分缓解情况比较的敏感性分析

随着生存压力的增大、饮食状况及环境卫生的恶化，癌症的发生率也随之上升。其中肺癌是世界范围内肿瘤死亡的首要死因，严重危害人类的生命和健康。临床上非小细胞肺癌(NSCLC)约占所有肺癌的80%~85%，由于目前缺乏有效的早期诊断手段，多数患者发现时已属晚期，失去了手术机会，基于此，化疗和靶向治疗成为其主要治疗手段^[27]。近年来，以含铂类化疗药物为主的一线治疗方案已经进入平台期。在一线治疗失败以后，患者若不继续接受治疗，其中位生存期仅约3~5个月^[28]。对于患者病人二线治疗，美国国家癌症综合网络(NCCN)指南推荐采用单药多西紫杉醇、单药培美曲塞和小分子靶向药物治疗。

培美曲塞是一种叶酸拮抗剂，通过抑制胸苷酸合成酶、二氢叶酸还原酶和甘氨酸核糖核苷甲酰基转移酶，从而拮抗胸腺嘧啶核苷和嘌呤核苷的生物合成，最终达到抗肿瘤的作用^[29]。相对传统化疗药物，其不良反应较轻。Clarke等^[30]和Rusthoven等^[31]的II期临床试验结果显示其二线治疗NSCLC的总有效率分别为15.8%和23.3%，中位生存期分别为7.2个月和9.2个月，1年生存率为32%和25.3%。2008年FDA批准培美曲塞可与顺铂联用，用以晚期非鳞、非小细胞肺癌的一线化疗。

近年来，生物学技术飞速发展，靶向治疗成为研究热点。几个关于EGFR-TKI的大型临床试验显示，EGFR-TKI对既往化疗失败的患者有较好的有效性及安全性，也因此奠定了其在NSCLC二线治

疗中的重要地位^[32]。EGFR-TKI能够在细胞内与底物中的ATP竞争细胞表面的表皮生长因子酪氨酸激酶(PTK)催化区域上的Mg-ATP结合位点^[33]，通过抑制EGFR上PTK的自磷酸化作用，从而阻断下游一系列与肿瘤细胞生长与存活相关的信号通路的活化，抑制肿瘤细胞的增值、转移，最终促使肿瘤细胞发生凋亡^[34]。一个针对一代EGFR-TKI二线治疗NSCLC的观察性研究结果表明：其PR为56%，SD为21.8%，ORR为59.4%，DCR为81.3%。不良反应以皮疹和腹泻发生率最高，分别为84.4%、31.3%；其他不良反应较少，患者总体生存质量较高。

本研究采用Meta分析方法，对国内外一代EGFR-TKI和培美曲塞两种方案二线治疗晚期NSCLC的RCT进行系统分析。Meta分析结果显示，一代EGFR-TKI与培美曲塞相比，PFS更优，但OS、CR、PR、SD、PD、ORR、DCR差异无统计学意义。一代EGFR-TKI的皮疹和腹泻发生率明显高于培美曲塞组，但白细胞减少、贫血、血小板减少、恶心呕吐、便秘发生率明显低于培美曲塞组。此外，两组在肝功能损害、口腔炎、食欲下降、乏力发生率方面，两组差异无统计学意义。另外个别研究报道EGFR-TKI患者有发热、脱发、失眠、头晕、头痛、神经毒性的不良反应，但发病例数相对较少。

本研究的局限性：①纳入研究部分未描述随机方法，多数未描述分配隐藏、盲法实施情况及其他偏倚来源，因此RCT方法学质量不高，选择性偏

倚和测量偏倚存在的可能性高；②由于原始研究提供数据的限制，未用 EGFR 基因突变情况作亚组分析；③由于肿瘤治疗的特殊性，无法完全排除交叉耐药等混杂偏倚。

综上所述，对于一线化疗失败的晚期 NSCLC 的治疗，一代 EGFR-TKI 的无进展生存率明显优于培美曲塞；且一代 EGFR-TKI 的不良反应相对更轻、耐受性更好，可作为晚期 NSCLC 二线化疗的常规药物。受本研究纳入研究质量和数量限制，上述结论尚需开展大规模、高质量的 RCT 进一步验证。

参考文献

- Zheng R, Zeng H, Zuo T, *et al.* Lung cancer incidence and mortality in China, 2011. *Thorac Cancer*, 2016, 7(1): 94-99.
- 韩忠辉. 医院 2005 ~ 2009 年恶性肿瘤住院病例统计分析. *现代医药卫生*, 2011, 27(7): 1017-1018.
- Passaro A, Cortesi E, De Marinis F. Second-line treatment of non-small-cell lung cancer: chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors? *Expert Rev Anticanc*, 2011, 11(10): 1587-1597.
- Stinchcombe TE, Socinski MA. Treatment paradigms for advanced stage non-small cell lung cancer in the era of multiple lines of therapy. *J Thorac Oncol*, 2009, 4(2): 243-250.
- 石远凯, 孙燕, 于金明, 等. 中国晚期原发性肺癌诊治专家共识 (2016 年版). *中国肺癌杂志*, 2016, 19(1): 1-15.
- 曾宪涛, 包翠萍, 曹世义, 等. Meta 分析系列之三: 随机对照试验的质量评价工具. *中国循证心血管医学杂志*, 2012, 4(3): 183-185.
- 陈红娜, 张明智. 吉非替尼与培美曲塞二线治疗晚期非小细胞肺癌临床对比研究. *河南医学研究*, 2016, 25(12): 2207-2208.
- 赵利红, 汪海岩, 张德芳. 培美曲塞与吉非替尼二线治疗晚期非小细胞肺癌的临床对比分析. *中国肿瘤临床与康复*, 2013, 20(11): 1235-1238.
- 虞泽. 一线化疗失败晚期非小细胞肺癌应用培美曲塞和吉非替尼治疗对比分析. *北方药学*, 2016, 13(9): 37.
- 王美清, 何立香, 彭大为, 等. 培美曲塞与吉非替尼二线治疗晚期 NSCLC 的对比研究. *中国热带医学*, 2012, 12(11): 1361-1363.
- 王守忠. 晚期非小细胞肺癌二线化疗疗效及生存分析. 沈阳: 辽宁医学院, 2015.
- 戴宏宇, 徐玲, 夏春伟, 等. 吉非替尼对比培美曲塞二线治疗晚期非鳞型非小细胞肺癌的随机对照临床研究. *中国肺癌杂志*, 2013, 16(8): 405-410.
- 张静, 刘素勤, 张洁, 等. 晚期非小细胞肺癌二线治疗不同方案的疗效及成本效益分析. *临床肿瘤学杂志*, 2012, 17(10): 908-911.
- 张定国, 阮秀丽. 吉非替尼对比培美曲塞二线治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究. *癌症进展*, 2016, 14(1): 78-80, 86.
- 张宇卉, 王海宾. 吉非替尼和培美曲塞治疗晚期复发非小细胞肺癌的临床研究. *临床合理用药杂志*, 2009, 2(18): 14-16.
- 宋霆婷, 盖慧荣, 李伟, 等. 吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察. *疑难病杂志*, 2015, 14(8): 778-781.
- 刘文霞. 培美曲塞对比吉非替尼二线治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察. 南宁: 广西医科大学, 2011.
- 刘孝民. 吉非替尼对比培美曲塞治疗晚期非鳞非小细胞肺癌的临床疗效及安全性评价. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(24): 2393-2395.
- Zhou Q, Cheng Y, Yang JJ, *et al.* Pemetrexed versus gefitinib as a second-line treatment in advanced nonsquamous nonsmall-cell lung cancer patients harboring wild-type EGFR (CTONG0806): a multicenter randomized trial. *Ann Oncol*, 2014, 25(12): 2385-2391.
- Kim YS, Cho K, Woo H S, *et al.* Randomized phase II study of pemetrexed versus gefitinib in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Res Treat*, 2016, 48(1): 80.
- Xu YH, Mei JS, Zhou J. Randomized study of gefitinib versus pemetrexed as maintenance treatment in patients with advanced glandular non-small cell lung cancer. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(4): 6242.
- Fiala O, Pesek M, Finek J, *et al.* Pemetrexed versus erlotinib in the second-line treatment of patients with advanced-stage non-squamous NSCLC harboring wild-type EGFR gene. *Anticancer Res*, 2016, 36(1): 447-453.
- Li N, Ou W, Yang H, *et al.* A randomized phase 2 trial of erlotinib versus pemetrexed as second-line therapy in the treatment of patients with advanced EGFR wild-type and EGFR FISH-positive lung adenocarcinoma. *Cancer*, 2014, 120(9): 1379-1386.
- Lin L, Zhao J, Hu J, *et al.* Comparison of the efficacy and tolerability of gefitinib with pemetrexed maintenance after first-line platinum-based doublet chemotherapy in advanced lung adenocarcinoma: single-center experience. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 6305-6314.
- Sun JM, Lee KH, Kim S, *et al.* Gefitinib versus pemetrexed as second-line treatment in patients with nonsmall cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy (KCSG-LU08-01). *Cancer*, 2012, 118(24): 6234-6242.
- Karampeazis A, Voutsina A, Souglakos J, *et al.* Pemetrexed versus erlotinib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer: a Hellenic Oncology Research Group (HORG) randomized phase 3 study. *Cancer*, 2013, 119(15): 2754-2764.
- Ohe Y. Chemoradiotherapy for lung cancer. *Expert Opin Pharmacother*, 2005, 6(16): 2793-2804.
- 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 Clin Oncol*, 2004, 22(9): 1589-1597.
- 陈闪闪, 冯奉仪. 培美曲塞在非小细胞肺癌治疗中的研究进展. *肿瘤学杂志*, 2007, 13(1): 22-25.
- Clarke SJ, Abratt R, Goedhals L, *et al.* Phase II trial of pemetrexed disodium (ALIMTA®, LY231514) in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*, 2002, 13(5): 737-741.
- Rusthoven JJ, Eisenhauer E, Butts C, *et al.* Multitargeted antifolate LY231514 as first-line chemotherapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer: A phase II study. *J Clin Oncol*, 1999, 17(4): 1194-1194.
- Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, *et al.* Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *New Engl J Med*, 2005, 353(2): 123-132.
- Thatcher N, Chang A, Parikh P, *et al.* Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet*, 2005, 366(9496): 1527-1537.
- Cufer T, Vrdoljak E, Gaafar R, *et al.* Phase II, open-label,

randomized study (SIGN) of single-agent gefitinib (IRESSA) or docetaxel as second-line therapy in patients with advanced (stage IIIb or IV) non-small-cell lung cancer. *Anticancer Drugs*, 2006, 17(4): 401-409.

收稿日期: 2017-08-12 修回日期: 2018-02-26
本文编辑: 樊斯斯