

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2019. 09. 023

阿司匹林对直肠癌术前新辅助治疗疗效的 Meta 分析

徐兴船,李启刚[△]

(重庆医科大学附属永川医院胃肠外科,重庆 402160)

摘要:目的 系统评价阿司匹林作为直肠癌术前新辅助治疗的应用效果。方法 检索数据库建库至 2018 年 10 月内 Pub Med、EMbase、Cochrane 图书馆、OVID、中国期刊全文数据库、万方数据库中有关直肠癌新辅助治疗中应用阿司匹林的相关文献,检索语言为中文和英文。使用 Review Manager 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 最终纳入符合标准的试验 4 项,共 638 例患者。结果显示,研究组肿瘤完全缓解率、肿瘤降期率、肿瘤部分缓解率较对照组高,肿瘤局部复发率较对照组低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),研究组生存率较对照组高。结论 阿司匹林可提高直肠癌术前新辅助治疗患者肿瘤完全缓解率、肿瘤部分缓解率、肿瘤降期率、3 年生存率、5 年生存率和降低患者肿瘤局部复发率,有望成为直肠癌新辅助治疗中的新的有效辅助药物。

关键词:直肠癌; 新辅助治疗; 阿司匹林; Meta 分析

中图分类号:R453.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)09-1235-05

Efficacy of aspirin as an adjuvant agent during neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: a Meta-analysis

XU Xingchuan, LI Qigang[△]

(Department of Gastrointestinal Surgery, Yongchaun Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China)

Abstract: Objective To systematically evaluate the efficacy of aspirin as an adjuvant agent during neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. **Methods** Databases, including PubMed, EMbase, OVID, the Cochrane Library, CNKI and Wanfangdata, were searched from inception to Oct 2018 to obtain relevant literatures about aspirin-use in neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. Use RevMan 5.3 software for Meta-analysis. **Results** Four trials that fit the criteria were included, involving 638 patients. In the study group, the complete remission rate, the partial remission rate and the tumor down staging rate were higher than those in the control group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). The local recurrence rate in the study group was lower than that in the control group, with statistically significant difference. The survival rate in the study group were higher than those in the control group. **Conclusion** Aspirin can improve complete remission rate, partial remission rate, tumor down staging rate, 3-year survival rate, 5-year survival rate and reduce local tumor recurrence rate in patients with rectal cancer receiving neoadjuvant chemoradiotherapy and it is expected to become a new adjuvant drug in neoadjuvant chemoradiotherapy of rectal cancer.

Key words: rectal neoplasm; neoadjuvant chemoradiotherapy; aspirin; Meta-analysis

近年来,结直肠癌的发病率及病死率均呈上升趋势。作为我国最常见的恶性肿瘤之一,结直肠癌的发病率位居第 3 位,仅次于肺癌和胃癌^[1]。而对于进展期直肠癌,术前新辅助治疗(nCRT)联合全直肠系膜切除术(TME)是其标准的治疗方式。大量的研究表明,新辅助治疗能够有效控制进展期直肠癌的局部复发^[2-3]。据报道,新辅助治疗后,约 50% 患者可获得肿瘤降期效果,约 15%~30% 患者可达到病理完全缓解^[4]。新辅助治疗后病理缓解与患者预后紧密相关,如何提高新辅助治疗疗效是许多学者目前研究的方向^[5]。近年来,大量临床观察及随机对照研究均表

明,阿司匹林具有预防结直肠癌的作用^[6-7]。且大量数据显示,诊断后应用低剂量阿司匹林可以减少结直肠癌复发及死亡风险^[8-15]。2018 年版《NCCN 结直肠癌诊治指南》已经在 Survivorship 部分推荐将小剂量阿司匹林作为结直肠癌术后的二级化学预防用药^[16]。本研究拟对阿司匹林作为直肠癌术前新辅助治疗辅助用药的应用疗效进行系统评价,以期为临床应用提供循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略 检索数据库建库至 2018 年 10 月 PubMed、EMbase、Cochrane 图书馆、OVID、中国期刊

全文数据库、万方数据库中有关直肠癌新辅助治疗中应用阿司匹林的相关文献,检索语言为中文和英文。为提高文献查全率,对相关文献的参考文献进行了阅读。采用主题词与自由词相结合的检索方式,检索策略为:(阿司匹林 OR 乙酰水杨酸) AND (直肠肿瘤 OR 直肠癌) AND (新辅助治疗 OR 新辅助放化疗);(aspirin OR acetylsalicylic acid) AND (rectal cancer OR rectal neoplasm) AND (neoadjuvant chemoradiation OR neoadjuvant chemoradiotherapy)。

1.2 方法

1.2.1 文献纳入标准 (1)研究对象均为术前行新辅助治疗的直肠癌患者;(2)干预措施为阿司匹林与传统新辅助治疗;(3)主要结局指标:新辅助治疗后病理完全缓解率(肿瘤已经完全消退,无法找到肿瘤细胞)、新辅助治疗后病理部分缓解率(肿瘤部分消退,仅可找到单个或少量的残留肿瘤细胞)、新辅助治疗后肿瘤降期率(T 分期或 N 分期任何降低)、3 年生存率、5 年生存率、肿瘤局部复发率。

1.2.2 文献排除标准 (1)未实施术前新辅助治疗;(2)未于术前或术后获得病理缓解率及肿瘤降期率相关资料;(3)合并结肠腺癌;(4)纳入相同人群类似相关文献中最新的文献,并将其余文献排除。

1.2.3 文献筛选及资料提取 由 2 名研究者独立对文献标题、摘要进行阅读,排除明显不相关文献,为确定剩余文献是否符合纳入标准,对可能符合纳入标准的文献进行全文阅读。2 名研究者对所纳入文献进行交叉核对,结果如有分歧,双方通过讨论解决,必要时可参考第 3 名研究者的意见。提取的资料包括:(1)纳入文献的基本信息,包括第一作者、发表年份、样本量、患者平均年龄、干预措施等;(2)研究类型及 Cochrane 协作网偏倚分析评价的关键要素;(3)本研究所关注的结局指标和结果测量数据。

1.2.4 纳入文献的偏倚风险评价 以 Cochrane 协作网的偏倚评价工具对所纳入的文献进行质量评价。包括随机方法的产生、随机分配方案的隐藏、盲法、失访与退出、结果数据的完整性、选择性报告结果、其他

偏倚风险。见图 1。

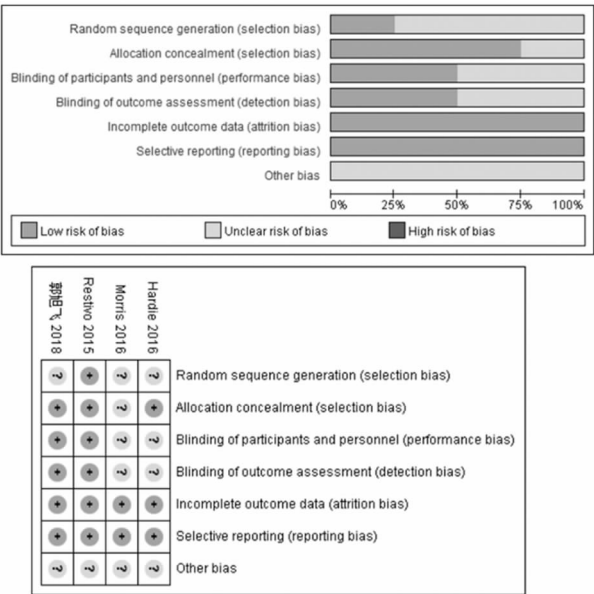


图 1 纳入研究的 Cochrane 风险偏倚评估结果

1.3 统计学处理 采用 Cochrane 协作网提供的 Review Manager 5.3 软件进行。采用 χ^2 检验(检验水准 $\alpha=0.1$)对各研究数据进行异质性检验,若 $P \geq 0.1, I^2 < 50\%$,表明研究具有同质性。反之,则表明研究存在异质性。本研究均采用随机效应模型进行 Meta 分析,对有明显异质性的研究,追踪异质性来源并在必要时进行亚组分析或进行敏感性分析。二分类变量选择相对危险度(RR)及其 95%CI 作为疗效分析统计量。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选结果 初检检索出 69 篇文献,经过阅读文献标题、摘要及全文逐层筛选后,最终纳入文献[17-20]共 4 篇。

2.2 纳入研究的基本特征与发表偏倚风险评价 由于所纳入研究数量较少,故未进行发表偏倚评价。纳入研究的基本特征见表 1。

表 1 文献基本特征

纳入研究	发表年份(年)	国家	设计类型	病例数(T/C,n/n)	年龄(T/C,岁)	结局指标
郭旭飞等 ^[17]	2018	中国	前瞻性队列研究	84/84	63.7±12.3/65.3±13.0	①②③④⑤⑥
RESTIVO 等 ^[18]	2015	意大利	前瞻性队列研究	37/204	71(66~78)/64(56~70)	①②③④⑤⑥
HARDIE 等 ^[19]	2016	新西兰	回顾性队列研究	35/106	72(54~86)/67(19~86)	①
MORRIS 等 ^[20]	2016	美国	回顾性队列研究	28/91	/	①

注:T 为阿司匹林组;C 为传统新辅助治疗组;①表示病理完全缓解率;②表示病理部分缓解率;③表示肿瘤降期率;④表示 3 年生存率;⑤表示 5 年生存率;⑥表示肿瘤局部复发率;/表示无数据

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 病理完全缓解 4 项研究对病理完全缓解进

行了评价,排除未完成该项指标的病例后最终共纳入病例 638 例,其中阿司匹林组 173 例,传统组 465 例。结果显示,各组数据之间无异质性($P=0.97, I^2=0\%$),采用随机效应模型进行分析,研究组和对照组病理完全缓解率分别为 22.5%和 15.1%,研究组病理完全缓解较对照组有优势,差异有统计学意义($RR=1.49, 95\%CI:1.04\sim2.14, P=0.03$),见图 2。

2.3.2 病理部分缓解 2 项研究对病理部分缓解进行了评价,排除未完成该项指标的病例后最终共纳入病例 400 例,其中阿司匹林组 116 例,传统组 284 例。结果显示,两组数据之间无异质性($P=0.18, I^2=44\%$),采用随机效应模型进行分析,研究组和对照组

病理部分缓解率分别为 45.7%和 21.8%,研究组病理部分缓解较对照组有优势,差异有统计学意义($RR=1.94, 95\%CI:1.28\sim2.93, P=0.002$),见图 3。

2.3.3 肿瘤降期 2 项研究对肿瘤降期进行了评价,排除未完成该项指标的病例后最终共纳入病例 400 例,其中阿司匹林组 116 例,传统组 284 例。结果显示,两组数据之间无异质性($P=0.47, I^2=0\%$),采用随机效应模型进行分析,研究组和对照组肿瘤降期率分别为 63.8%和 44.4%,研究组肿瘤降期较对照组有优势,差异有统计学意义($RR=1.45, 95\%CI:1.19\sim1.77, P=0.0003$),见图 4。

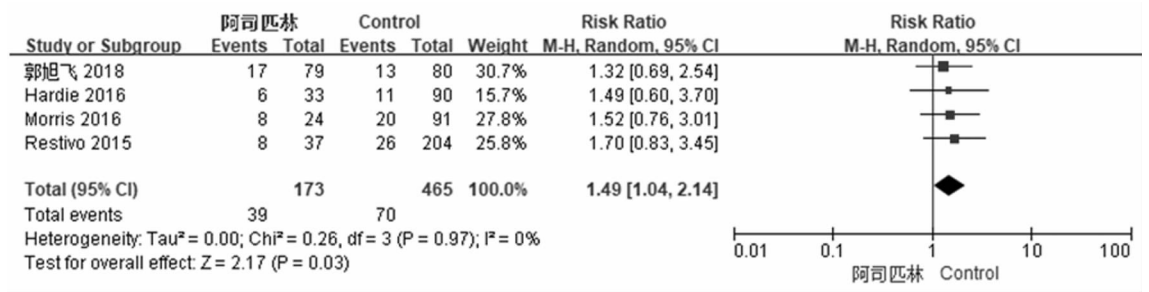


图 2 病理完全缓解

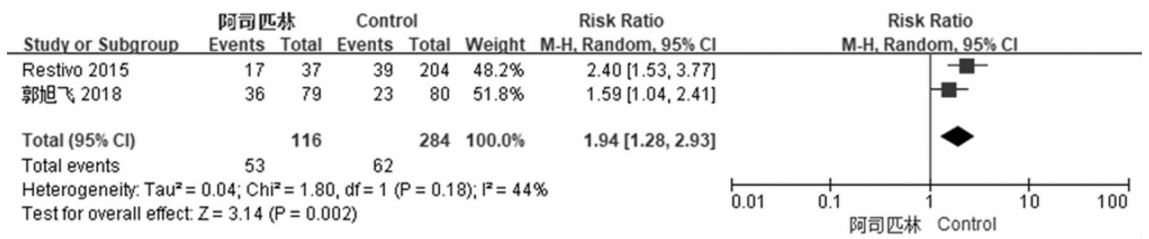


图 3 病理部分缓解

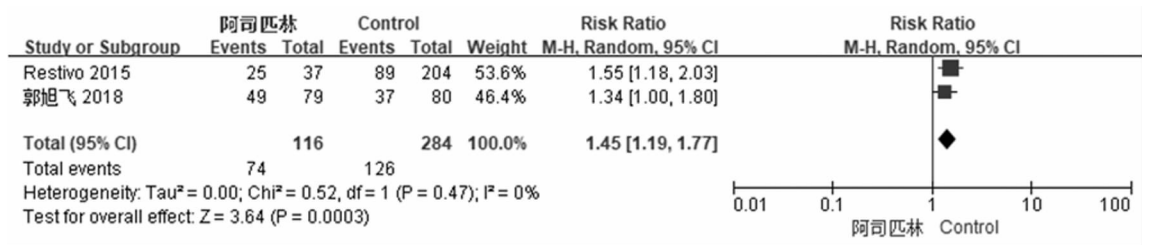


图 4 肿瘤降期

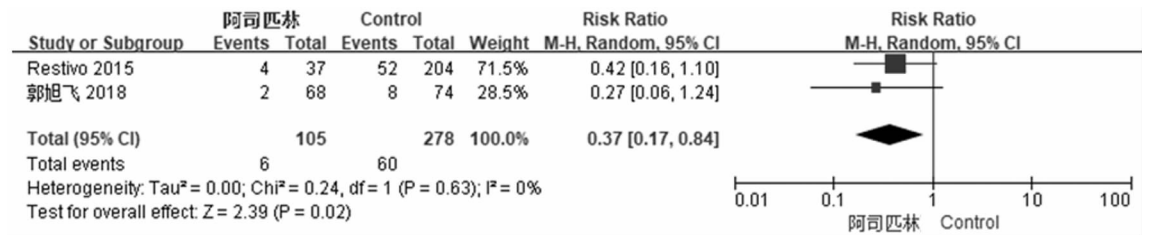


图 5 局部复发

2.3.4 远期预后收益 所纳入研究共 2 项,因其生存资料数据类型无法统一,故在此仅做叙述性综述。文献[17]中研究组总生存率明显高于对照组,差异有

统计学意义(3 年生存率 91.18% vs. 77.03%, $\chi^2=5.227, P=0.021$; 5 年生存率 85.29% vs. 66.22%, $\chi^2=6.994, P=0.009$)。文献[18]中研究组肿瘤无进展

生存率明显高于对照组(3 年生存率 91.1% vs. 70.4%; 5 年生存率 86.6% vs. 67.1%, $HR=0.20$, 95% $CI:0.07\sim0.60$); 研究组总生存率也明显高于对照组(3 年生存率 97.1% vs. 87.3%; 5 年生存率 90.6% vs. 73.2%, $HR=0.21$, 95% $CI:0.05\sim0.89$)。两项研究结果均得出阿司匹林应用于新辅助治疗可改善直肠癌患者预后, 延长生存时间。

2.3.5 局部复发 2 项研究对肿瘤局部复发进行了评价, 排除未完成该项指标的病例后最终共纳入病例 383 例, 其中阿司匹林组 105 例, 传统组 278 例。结果显示, 两组数据之间无异质性($P=0.63$, $I^2=0\%$), 采用随机效应模型进行分析, 研究组和对照组肿瘤复发率分别为 5.7% 和 21.6%, 研究组局部复发率较对照组有优势, 差异有统计学意义($RR=0.37$, 95% $CI:0.17\sim0.84$, $P=0.02$), 见图 5。

3 讨 论

随着我国人口老龄化的加快, 社会经济的发展, 工业化及城市化进程的加快, 居民生活环境及生活方式在不断改变, 我国结直肠癌的发病率也在逐年增加, 其发病率位居第 3 位, 仅次于肺癌和胃癌。而对于进展期的直肠癌患者, 术前予以新辅助放化疗缩小肿瘤范围、降低肿瘤分期, 对于提高患者的长期存活率及生活质量有帮助。因此, 开发新的辅助化疗药物和放化疗方案, 提高直肠癌新辅助治疗疗效十分重要。

近年来, 有大量临床观察及随机的对照研究表明, 阿司匹林具有预防结直肠癌的作用。其抗肿瘤作用可能与阿司匹林抑制环氧化酶(COX)活性, 包括 COX-1 和 COX-2, 从而抑制前列腺素 E2(PGE2)生成有关。一项囊括了 15 项随机对照试验, 共纳入 12 234 例结直肠癌患者的关于结直肠癌化学预防的 Meta 分析显示: 对于预防复发的效果而言, 非阿司匹林类非甾体类抗炎药(NSAIDs)更佳[$OR=0.37$, 95% $CI:0.24\sim0.53$, 累积排序概率(SUCRA)=0.98], 阿司匹林则是 $OR=0.78$, 95% $CI:0.43\sim1.38$, SUCRA=0.84, 而对于安全性而言, 低剂量阿司匹林则为安全最佳($OR=0.78$, 95% $CI:0.43\sim1.38$, SUCRA=0.84), 非阿司匹林 NSAIDs 则是 $OR=1.23$, 95% $CI:0.95\sim1.64$, SUCRA=0.26, 阿司匹林拥有最佳的风险收益比^[21]。阿司匹林作为辅助用药应用于直肠癌术前新辅助治疗是当前研究热点之一, 巴西国家癌症研究所的许多学者正对其进行研究, 然而国内外对于阿司匹林应用于直肠癌新辅助治疗中的研究仍然较少, 且尚无研究者对其疗效进行系统性的分析, 故本研究对所纳入研究进行 Meta 分析, 以期为临床治疗提供参考依据。

本研究结果发现, 阿司匹林组肿瘤完全缓解率、肿瘤部分缓解率及肿瘤降期率较传统组均较高, 差异

有统计学意义($P<0.05$)。尽管因数据差异, 未对患者 3 年生存率、5 年生存率进行合并分析, 但所纳入研究阿司匹林组生存率均高于传统组。同时, 阿司匹林组拥有更低的肿瘤局部复发率。阿司匹林或许可作为直肠癌治疗中新的、有效的新辅助治疗中的辅助用药。

本研究的局限性包括: (1) 作为 Meta 分析而言, 所研究内容目前仍处于较前沿, 其纳入研究较少, 样本量仍显不足, 可能存在偏倚; (2) 纳入研究未报告具体的随机序列产生方法, 并且无法使用盲法, 故可能导致相关偏倚; (3) 各研究采用的病理缓解标准存在差异、新辅助治疗方案、阿司匹林用法用量、手术方式不一致, 也可能导致结果的差异。上述因素在一定程度上都可能影响到本研究的真实性。

综上所述, 本研究发现与单纯的术前新辅助治疗相比, 加用阿司匹林作为辅助药物的术前新辅助治疗能够提高进展期直肠癌患者的肿瘤完全缓解率、肿瘤部分缓解率、肿瘤降期率、3 年生存率和 5 年生存率, 降低患者肿瘤局部复发率, 有望成为直肠癌新辅助治疗中新的、有效的辅助药物。但由于受到纳入研究的质量和数量所限, 对于上述结论仍需开展更多的高质量研究, 尤其是大样本的多中心随机对照试验予以验证。

参考文献

- [1] 孙可欣, 郑荣寿, 张思维, 等. 2015 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2019, 28(1): 1-11.
- [2] LATKAUSKAS T, PASKAUSKAS S, DAMBRAUSKAS Z, et al. Preoperative chemoradiation vs radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer: a meta - analysis [J]. Colorectal Disease, 2010, 12(11): 1075-1083.
- [3] DE CALUWÉ L, VAN NIEUWENHOVE Y, CEELLEN W P. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 2(2): CD006041.
- [4] RESTIVO A, ZORCOLO L, COCCO I M, et al. Elevated CEA levels and low distance of the tumor from the anal verge are predictors of incomplete response to chemoradiation in patients with rectal cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(3): 864-871.
- [5] ZORCOLO L, ROSMAN A S, RESTIVO A, et al. Complete pathologic response after combined modality treatment for rectal cancer and long-term survival: a Meta-analysis[J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(9): 2822-2832.
- [6] NAN H, HUTTER C M, LIN Y, et al. Association of aspirin and NSAID use with risk of colorectal cancer according to genetic variants[J]. JAMA, 2015, 313(11): 1133-1142.
- [7] FRIIS S, RIIS A H, ERICHSEN R, et al. Low-dose aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drug use and color-

- ectal cancer risk; a population-based, case-control study [J]. *Ann Intern Med*, 2015, 163(5):347-355.
- [8] LIAO X, LOCHHEAD P, NISHIHARA R, et al. Aspirin Use, Tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(17):1596-1606.
- [9] BAINS S J, MAHIC M, MYKLEBUST T A, et al. Aspirin as secondary prevention in patients with colorectal cancer: an unselected population-based study [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(21):2501-2508.
- [10] GOHC H, LEONG W Q, CHEW M H, et al. Post-operative aspirin use and colorectal cancer-specific survival in patients with stage I - III colorectal cancer[J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(12):7407-7414.
- [11] BASTIAANNET E, SAMPIERI K, DEKKERS O M, et al. Use of aspirin postdiagnosis improves survival for colon cancer patients[J]. *BJC*, 2012, 106(9):1564-1570.
- [12] CHAN A T, OGINO S, FUCHS C S, et al. Aspirin use and survival after diagnosis of colorectal cancer[J]. *JAMA*, 2009, 302(6):649-658.
- [13] LI P, WU H, ZHANG H, et al. Aspirin use after diagnosis but not prediagnosis improves established colorectal cancer survival; a meta-analysis[J]. *Gut*, 2015, 64(9):1419-1425.
- [14] MCCOWAN C, MUNRO A J, DONNAN P T, et al. Use of aspirin post-diagnosis in a cohort of patients with colorectal cancer and its association with all-cause and colorectal cancer specific mortality[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(5):1049-1057.
- [15] NG K, MEYERHARDT J A, CHAN A T, et al. Aspirin and COX-2 inhibitor use in patients with stage III colon cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107(1):345-349.
- [16] JAFFER A, THOMAS A D, JAMES A H, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: rectal cancer (version 2. 2009)[J]. *JNCCN*, 2003, 1(1):28-39.
- [17] 郭旭飞, 倪秉强, 陈日新, 等. 阿司匹林作为直肠癌新辅助放疗化疗辅助用药的临床研究[J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(12):1796-1799.
- [18] RESTIVO A, COCCO I M, GIUSEPPE C, et al. Aspirin as a neoadjuvant agent during preoperative chemoradiation for rectal cancer[J]. *Br J Cancer*, 2015, 113(8):1133-1139.
- [19] HARDIE C, JUNG Y, JAMESON M. Effect of statin and aspirin use on toxicity and pathological complete response rate of neo-adjuvant chemoradiation for rectal cancer[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2016, 12(2):167-173.
- [20] MORRIS Z S, SAHA S, MAGNUSON W J, et al. Increased tumor response to neoadjuvant therapy among rectal cancer patients taking angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers [J]. *Cancer*, 2016, 122(16):2487-2495.
- [21] CAI H, ZHANG G, WANG Z, et al. Relationship between the use of statins and patient survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6):e0126944.

(收稿日期:2018-10-19 修回日期:2019-02-18)

(上接第 1234 页)

- [3] THELIN E P, NELSON D W, BELLANDER B M. A review of the clinical utility of serum S100B protein levels in the assessment of traumatic brain injury[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2017, 159(2):209-225.
- [4] THELIN E P, JEPSSON E, FROSTELL A, et al. Utility of neuron-specific enolase in traumatic brain injury; relations to S100B levels, outcome, and extracranial injury severity[J]. *Critical Care*, 2016, 20(1):285-289.
- [5] 陈锦景, 张旸, 朱春然, 等. 血清 S100B 和 NSE 联合检测对颅脑损伤患者预后判断的价值[J]. *现代医学*, 2016, 44(11):1602-1604.
- [6] 陈苏, 高翠红. S100B 联合 NSE 检测对脑出血诊断的 ROC 曲线分析[J]. *山西医科大学学报*, 2018, 49(7):856-858.
- [7] 汤菲, 安黎云, 贾志然. 动态观察急性脑梗死患者血清 S100B 蛋白的表达与神经功能缺损程度的关系[J]. *检验医学与临床*, 2014, 11(16):2216-2217.
- [8] 王石, 李智超. 血清 S100B 蛋白和神经元特异性烯醇化酶在缺氧缺血性脑病诊断与预后判断中的价值[J]. *中国儿童保健杂志*, 2015, 23(1):90-92.
- [9] 曾祥士, 何柳芳. 血清 S100B 蛋白和神经元特异性烯醇化酶在新生儿缺氧缺血性脑病早期诊断中的应用价值[J]. *安徽医学*, 2015, 36(10):1187-1189.
- [10] 赵宏, 金瑄. S100B 蛋白和血清 NSE 在新生儿胆红素脑损伤早期诊断中的意义[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2014, 19(3):67-69.
- [11] 臧丽娇, 仇杰, 庄根苗, 等. 血清 S100B 蛋白、神经元特异性烯醇化酶与新生儿低血糖脑损伤的相关性[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2016, 54(4):51-54.
- [12] YAO B, ZHANG L N, AI Y H, et al. Serum S100 beta is a Better Biomarker than Neuron-Specific Enolase for Sepsis-Associated Encephalopathy and Determining Its Prognosis: A Prospective and Observational Study[J]. *Neurochem Res*, 2014, 39(7):1263-1269.
- [13] SHERWIN C, FERN R. Acute lipopolysaccharide-mediated injury in neonatal white matter glia: Role of TNF-alpha, IL-1beta, and Calcium[J]. *J Immunol*, 2005, 175(1):155-161.
- [14] 邵民坤, 周燕, 杜坤, 等. 炎症指标联合检测在鉴别诊断新生儿感染中的临床评价[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(7):1639-1641.
- [15] LIU S W, HOU Y X, CUI H L. Clinical values of the early detection of serum procalcitonin, C-reactive protein and white blood cells for neonates with infectious diseases [J]. *Pak J Med Sci*, 2017, 32(6):1326-1329.

(收稿日期:2018-09-16 修回日期:2019-01-08)