

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.15.012

替吉奥联合奥沙利铂对比替吉奥联合顺铂治疗晚期胃癌的系统评价

杨 炜,张 喆[△]

重庆医科大学生物医学工程学院,重庆 400016

摘 要:目的 比较替吉奥联合奥沙利铂(SOX 方案)与替吉奥联合顺铂(SP 方案)治疗晚期胃癌的有效性与安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、EMbase、the Cochrane Library、中国生物医学文献数据库、中国知网、万方数据库及维普数据库,按照纳入和排除标准筛选文献和提取资料后,采用 RevMan 5.3 软件进行统计分析。试验组患者使用 SOX 方案,对照组患者使用 SP 方案。**结果** 最终纳入 5 个随机对照研究共 886 例患者。试验组患者近期疗效总有效率、疾病控制率与对照组比较,差异无统计学意义[OR (95%CI)=1.23(0.93~1.61),P=0.14;OR (95%CI)=1.33(0.93~1.90),P=0.12]。试验组患者的中性粒细胞减少症发生率、贫血发生率显著低于对照组,差异有统计学意义[OR (95%CI)=0.36(0.26~0.50),P<0.001;OR (95%CI)=0.38(0.26~0.55),P<0.001]。试验组患者的神经毒性发生率显著高于对照组,差异有统计学意义[OR (95%CI)=15.70(2.83~87.22),P=0.002]。**结论** 现有证据提示,SOX 方案与 SP 方案治疗晚期胃癌的有效性相当,并能显著降低患者中性粒细胞减少症及贫血发生率,但神经毒性发生率高于 SP 方案。

关键词:替吉奥; 奥沙利铂; 顺铂; 胃癌; 系统评价; Meta 分析

中图法分类号:R735.2 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2020)15-2150-04

Systematic review of S-1 combined with oxaliplatin versus S-1 combined with cisplatin for advanced gastric cancer

YANG Wei,ZHANG Zhe[△]

School of Biomedical Engineering,Chongqing Medical University,Chongqing 400016,China

Abstract: Objective To compare the efficacy and safety of S-1 combined with oxaliplatin (SOX regimen) and S-1 combined with cisplatin (SP regimen) in the treatment of advanced gastric cancer. **Methods** PubMed, EMbase, the Cochrane Library, China biomedical literature database, CNKI, Wanfang database and VIP database were searched by computer. The literatures were screened and extracted according to the inclusion and exclusion criteria, and the statistical analysis was performed by RevMan 5.3 software. Patients in the experimental group were treated with SOX regimen, while patients in the control group were treated with SP regimen. **Results** A total of 886 patients were enrolled in 5 randomized controlled trials. There was no significant difference in the short-term total effective rate and disease control rate between the experimental group and the control group [OR (95%CI)=1.23(0.93-1.61), P=0.14; OR (95%CI)=1.33 (0.93-1.90), P=0.12]. The incidence of neutropenia and anemia in the experimental group was significantly lower than that in the control group [OR (95%CI)=0.36(0.26-0.50), P<0.001; OR (95%CI)=0.38(0.26-0.55), P<0.001]. The incidence of neurotoxicity in the experimental group was significantly higher than that in the control group [OR (95%CI)=15.70 (2.83-87.22), P=0.002]. **Conclusion** The existing evidence suggests that SOX regimen is similar to that of SP regimen in the treatment of advanced gastric cancer, and can significantly reduce the incidence of neutrophils and anemia, but the incidence of neurotoxicity is higher than that of SP regimen.

Key words: S-1; oxaliplatin; cisplatin; gastric cancer; systematic review; Meta analysis

胃癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一,每年发病患者数约 989 600 人,居恶性肿瘤第 4 位;而每年死亡患者数达 738 000 人,居恶性肿瘤第 2 位,仅次于肺癌^[1]。晚期胃癌患者,手术已不再起主要作用,化疗是最佳选择,通过化疗能显著提高患者的生活质量和生存时间^[2]。2013 年美国国立综合癌症网络(NC-CN)指南指出,2 种细胞毒性药物方案因为毒性较低优先选择,3 种细胞毒性药物方案可在身体状况良好

作者简介:杨炜,男,主治医师,主要从事肿瘤内科学研究。 [△] 通信作者,E-mail:623778823@qq.com。

的患者中考虑,并且可接受充足的毒性评估。替吉奥联合顺铂(SP 方案)治疗晚期胃癌作为一线化疗方案已列入 2013 年 NCCN 指南。但是替吉奥联合奥沙利铂(SOX 方案)治疗晚期胃癌,指南并未推荐,而 SOX 方案在疗效和安全性方面是否优于 SP 方案,国内外的临床研究结果不一。本研究通过 Meta 分析比较 SOX 方案与 SP 方案治疗晚期胃癌的有效性与安全性,为临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究类型:选择随机对照试验,无论是否正式发表,语言限定为中英文。研究对象:经病理或细胞学证实为晚期胃癌患者或不能手术的胃癌患者;有可评价的病灶;体力状况采用美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分和肿瘤患者一般状况计分标准(Kamofsky)评分,ECOG 评分≤2 分或 Kamofsky 评分≥60 分;预期生存时间≥3 个月,血常规、肝肾功及心电图等均无明显异常,性别、年龄不限。干预措施:试验组患者使用 SOX 方案,对照组患者使用 SP 方案,2 组除上述治疗外,均不合并使用其他类型抗肿瘤药物。结局指标:(1)中位无进展生存期、中位总生存期;(2)近期疗效:治疗总有效率=完全缓解+部分缓解,疾病控制率=完全缓解+部分缓解+疾病稳定;(3)安全性评价:3 级及 3 级以上的不良反应,包括中性粒细胞减少症、贫血、血小板减少、恶心或呕吐、神经毒性等发生率。排除标准:(1)无法提取数据的文献;(2)重复发表文献。

1.2 检索策略 计算机检索 PubMed、EMbase、the Cochrane Library、中国生物医学文献数据库、中国知网、万方数据库及维普数据库,收集所有 SOX 方案与 SP 方案比较治疗晚期胃癌的随机对照试验,检索时限均从建库至 2016 年 10 月。中文检索词包括替吉奥、奥沙利铂、草酸铂、乐沙定、顺铂、胃癌、胃肿瘤;英

文检索词包括 S1、S-1、TS-1、oxaliplatin、L-OHP、OXA、DDP、cisplatin、cis-platinum、stomach、gastric、gastroesophageal、oesophago-gastric。同时,检索临床试验注册数据库,以获取尚未发表的研究;根据纳入文献的参考文献进行文献追溯;采用 Google 搜索引擎在互联网上搜索相关文献。

1.3 文献筛选、资料提取与质量评价 所有检索到的文献导入 EndNote 软件,剔除重复文献。剩余文献由 2 位研究者根据纳入与排除标准独立进行文献筛选、资料提取并交叉核对,提取内容包括随机对照试验的基本信息、病例特征、各测量结果等数据。如遇分歧通过讨论解决或交由第 3 位研究者决定是否纳入。对于资料不全的文献,联系原文作者进行补充。纳入研究的方法学质量采用 Cochrane 系统评价手册 5.1.0 推荐的随机对照试验偏倚风险评估工具进行评价^[3]。

1.4 统计学处理 采用 Cochrane 协作网提供的专用软件 Revman5.3 进行统计分析。首先确定研究间是否存在异质性,当各研究间有统计学同质性($P>0.10, I^2\geq 50\%$)时,采用固定效应模型进行 Meta 分析;如有统计学异质性($P\leq 0.10, I^2<50\%$),则进行异质性分析和处理。经分析和处理后,如仍有统计学异质性而无临床异质性,则采用随机效应模型进行合并分析。如 $P<0.10$ 且无法判断异质性的来源,则不进行 Meta 分析,采用描述性分析。其他以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 文献检索结果 初检出相关文献 304 篇。通过阅读文题、摘要及全文,最终纳入 5 个随机对照试验,共 886 例患者。

2.2 纳入研究的基本特征与质量评价 纳入研究的基本特征见表 1,方法学质量评价结果见表 2。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	年份 (年)	国家	n(T/C)	性别 (男/女,例)	年龄(岁)	干预措施 (T/C)	随访时间	结局指标
樊卫飞等 ^[4]	2013	中国	30/26	32/24	65~80	SOX 方案/SP 方案	2009 年 5 月 1 日至 2012 年 4 月 30 日	①②③④⑤⑦⑧⑨
宋红蕾等 ^[5]	2012	中国	25/20	23/22	39~79	SOX 方案/SP 方案	2010 年 2 月至 2012 年 1 月	③④⑤⑥⑦⑧⑨
尹良伟等 ^[6]	2012	中国	21/21	36/17	34~72	SOX 方案/SP 方案	2008 年 1 月至 2011 年 1 月	③④⑤⑥⑦⑧⑨
郑向东等 ^[7]	2014	中国	30/28	43/15	29~78	SOX 方案/SP 方案	2011 年 12 月至 2013 年 11 月	③④
YAMADA 等 ^[8]	2015	日本	343/342	—	21~85	SOX 方案/SP 方案	2010 年 1 月 14 日至 2011 年 10 月 17 日	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨

注:①表示中位无进展生存期;②表示中位总生存期;③表示治疗总有效率;④表示疾病控制率;⑤表示 3 级及 3 级以上中性粒细胞减少症发生率;⑥表示 3 级及 3 级以上贫血发生率;⑦表示 3 级及 3 级以上血小板减少发生率;⑧表示 3 级及 3 级以上恶心或呕吐发生率;⑨表示 3 级及 3 级以上神经毒性发生率。T 表示试验组,C 表示对照组。—表示数据缺失。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 中位无进展生存期 2 个研究^[4,8]报道了中位无进展生存期,樊卫飞等^[4]报道试验组中位无进展生

存期为 6.0 个月,对照组的中位无进展生存期为 5.6 个月,差异无统计学意义($P=0.831$)。YAMADA 等^[8]报道试验组中位无进展生存期为 5.5 个月,对照

组的中位无进展生存期为 5.6 个月,预先设定的非劣性边界为 1.30。因 2 个研究^[4,8]报道的中位无进展生存期仅提供均值而未提供标准差,故未进行 Meta 分析。

2.3.2 中位总生存期 2 个研究^[4,8]报道了中位总生存期,樊卫飞等^[4]报道试验组中位总生存期为 12.3

个月,对照组的中位总生存期为 11.5 个月,其差异无统计学意义($P=0.401$)。YAMADA 等^[8]报道试验组中位总生存期为 14.1 个月,对照组的中位总生存期为 13.1 个月,其差异无统计学意义($P=0.20$)。因 2 个研究^[4,8]报道的中位总生存期仅提供均值而未提供标准差,故未进行 Meta 分析。

表 2 纳入研究的方法学质量评价

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	结果数据的完整性	选择性报道结果	其他偏倚来源
樊卫飞等 ^[4]	随机数字表法	不清楚	不清楚	无缺失数据	否	不清楚
宋红蕾等 ^[5]	不清楚	不清楚	不清楚	无缺失数据	否	不清楚
尹良伟等 ^[6]	不清楚	不清楚	不清楚	无缺失数据	否	不清楚
郑向东等 ^[7]	不清楚	不清楚	不清楚	无缺失数据	否	不清楚
YAMADA 等 ^[8]	不清楚	不清楚	非盲	有退出,意向性分析	否	不清楚

2.3.3 总有效率 5 个研究^[4-8]报道了 2 组治疗晚期胃癌的总有效率。采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示,试验组与对照组差异无统计学意义 $[OR(95\%CI)=1.23(0.93\sim1.61),P=0.14]$ 。

2.3.4 疾病控制率 5 个研究^[4-8]报道了 2 组治疗晚期胃癌的疾病控制。采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示,试验组与对照组差异无统计学意义 $[OR(95\%CI)=1.33(0.93\sim1.90),P=0.12]$ 。

2.3.5 中性粒细胞减少症 4 个研究^[4-5,6,8]报道了 3 级及 3 级以上中性粒细胞减少症发生率。采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示,试验组中性粒细胞减少症发生率低于对照组,差异有统计学意义 $[OR(95\%CI)=0.36(0.26\sim0.50),P<0.001]$ 。

2.3.6 贫血 3 个研究^[4,6,8]报道了 3 级及 3 级以上贫血发生率。采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示,试验组贫血发生率低于对照组,差异有统计学意义 $[OR(95\%CI)=0.38(0.26\sim0.55),P<0.001]$ 。

2.3.7 血小板减少 4 个研究^[4-6,8]报道了 3 级及 3 级以上血小板减少发生率。采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示,试验组血小板减少发生率低于对照组,但差异无统计学意义 $[OR(95\%CI)=0.90(0.56\sim1.44),P=0.67]$ 。

2.3.8 恶心或呕吐 3 个研究^[4,6,8]报道了 3 级及 3 级以上恶心或呕吐发生率。采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示,试验组恶心或呕吐发生率低于对照组,但差异无统计学意义 $[OR(95\%CI)=0.31(0.06\sim1.58),P=0.16]$ 。

2.3.9 神经毒性发生率 4 个研究^[4-5,6,8]报道了 3 级及 3 级以上神经毒性发生率。采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示,试验组神经毒性发生率显著高于对照组,差异有统计学意义 $[OR(95\%CI)=$

$15.70(2.83\sim87.22),P=0.002]$ 。

3 讨 论

在全世界范围内,很多国家胃癌的发病率都很高,在日本,胃癌是男性最常见的肿瘤。目前,晚期胃癌的大多数化疗方案中包含 5-氟尿嘧啶,替吉奥是一种氟尿嘧啶衍生物口服抗癌剂,它包括替加氟、吉美嘧啶及奥替拉西钾,基于 KOIZUMI 等^[9]2008 年一项研究结果显示,SP 方案已经成为日本治疗进展期胃癌的标准方案,2013 年 NCCN 指南也推荐 SP 方案作为晚期胃癌的根治性化疗方案。SOX 方案作为新的化疗方案,与 SP 方案相比是否有更好的疗效与安全性,目前受到很大关注。

本次系统评价结果显示,应用 SOX 方案患者的中位无进展生存期与中位总生存期与 SP 方案相当。两种方案的近期疗效总有效率与疾病控制率对比差异也无统计学意义。安全性方面,主要结局指标为 3 级及 3 级以上的不良反应,SOX 方案中性粒细胞减少症、贫血发生率低于 SP 方案,SOX 方案神经毒性发生率高于 SP 方案,虽然樊卫飞等^[4]、宋红蕾等^[5]和 YAMADA 等^[8]3 个研究显示,血小板减少、恶心或呕吐,SOX 方案低于 SP 方案,但是本次 Meta 分析结果显示 2 种方案比较,差异无统计学意义。

本研究共纳入 5 个随机对照试验,3 个文献未报道具体的随机方法,从而可能导致系统评价结论偏倚^[10],YAMADA 等^[8]的研究未施行盲法,可能增加研究的实施偏倚及测量偏倚,增大纳入研究间的临床异质性,各指标纳入研究较少,可能在一定程度上影响结果的可靠性,在恶心或呕吐发生率方面,纳入研究间存在统计学异质性,由于临床试验的特殊性,一定程度的异质性在 Meta 分析中不可避免^[11-13],但会影响结果的稳定性及证据质量,且对结果的解释存在一定困难。
(下转第 2156 页)

研究,同时延长观察时间,以进一步客观评价氯吡格雷联合低分子肝素治疗急性心肌梗死患者的临床价值。

参考文献

- [1] 田磊.择期 PCI 治疗对急性心肌梗死患者左心室重构与收缩功能、BNP、cTn I 的影响[J]. 贵州医药, 2017, 41(2):145-146.
- [2] 李雪翔,周姝,程景林,等. 急性心肌梗死患者 SYNTAX-II 评分与心电图 QRS 碎裂波的相关性[J]. 安徽医学, 2019, 40(2):178-180.
- [3] 金洪珍,张盼. 氯吡格雷联合阿司匹林治疗急性心肌梗死的临床疗效观察[J]. 山西医药杂志, 2017, 46(21):2629-2631.
- [4] 刘志锋,刘国斌. 低分子肝素钠注射液联合奥扎格雷钠注射液治疗急性脑血栓的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(23):2329-2331.
- [5] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013:37-40.
- [6] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准[M]. 北京:人民军医出版社, 2002:77-78.
- [7] ANDERSON J L, MORROW D A. Acute myocardial infarction[J]. N Engl J Med, 2017, 376(21):2053-2064.
- [8] 吴孟华,朱燕,张润军. rt-PA 与尿激酶在急性心肌梗死溶栓治疗的疗效对比[J]. 中国继续医学教育, 2017, 8(1):429-430.
- [9] 顾潇. 阿司匹林与氯吡格雷在急性心肌梗死行经皮介入

术后对凝血功能的影响[J]. 血栓与止血学, 2019, 25(1):63-64.

- [10] 戴琳琳,崔颖. 低分子肝素抗凝治疗对 ICU 脓毒症患者凝血功能和炎症反应的影响[J]. 河北医科大学学报, 2018, 39(1):100-104.
- [11] PINDELSKA E, SZELESZCZUK L, MACIEJ PISKLAK D, et al. Solid-state NMR as an effective method of polymorphic analysis: solid dosage forms of clopidogrel hydrogensulfate[J]. J Pharm Sci, 2015, 104(1):1-7.
- [12] 赵柳华,潘静,朱飞燕,等. 低分子肝素改良注射方法在急性心肌梗死患者护理中的应用[J]. 中国实用护理杂志, 2019, 35(19):1458-1461.
- [13] 张惠英,曹向红. 斑点追踪成像技术评价急性心肌梗死左心室功能的价值[J]. 中国医师杂志, 2019, 21(5):761-763.
- [14] 陆亚萍,张晓明,顾伟峰. 氯吡格雷联合尿激酶静脉溶栓治疗对急性心肌梗死患者血流动力学及预后的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(9):150-152.
- [15] HOLTE E, KLEVELAND O, UELAND T, et al. Effect of interleukin-6 inhibition on coronary microvascular and endothelial function in myocardial infarction[J]. Heart, 2017, 103(19):1521-1527.
- [16] 杨婷,陆哲远. 高维持剂量氯吡格雷对急性心肌梗死患者急诊经皮冠状动脉介入术后血小板聚集率及超敏 C 反应蛋白的影响[J]. 安徽医药, 2017, 21(10):1865-1867.

(收稿日期:2019-12-16 修回日期:2020-03-02)

(上接第 2152 页)

综上所述,依据当前证据,SOX 方案用于晚期胃癌化疗疗效不低于标准治疗 SP 方案。但受纳入研究质量和数量限制,应谨慎看待上述结论。有待开展更多高质量、大样本研究加以验证。

参考文献

- [1] JEMAL A, BRAY F, CENTER M M, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2):69-90.
- [2] OKINES A, VERHEIJ M, ALLUM W, et al. Gastric cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2010, 21(suppl 5):50-54.
- [3] HIGGINS J, GREEN S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions Version 5. 1. 0 [EB/OL]. [2019-10-11]. www. cochrane-handbook. Org, 2012.
- [4] 樊卫飞,王峻,孟丽娟,等. 替吉奥联合奥沙利铂对比替吉奥联合顺铂方案一线治疗老年晚期胃癌的临床研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(1):50-53.
- [5] 宋红蕾,毕延智,陈慧暖,等. CS 方案和 SOX 方案治疗晚期胃癌的临床观察[J]. 癌症进展, 2012(5):514-518.
- [6] 尹良伟,马海英,张春妹,等. 替吉奥分别联合奥沙利铂、多西他赛与顺铂治疗进展期胃癌的比较研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(24):2628-2630.
- [7] 郑向东,鲍官明,王俊,等. 奥沙利铂或顺铂联合替吉奥一

线治疗进展期胃癌近期疗效观察[J]. 医学信息, 2014(20):415-416.

- [8] YAMADA Y, HIGUCHI K, NISHIKAWA K, et al. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer [J]. Ann Oncol, 2015, 26(1):141-148.
- [9] KOIZUMI W, NARAHARA H, HARA T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial [J]. Lancet Oncol, 2008, 9(3):215-221.
- [10] 张质钢,王小虎,张秋宁. 国内系统评价纳入标准对随机试验的界定差异有可能导致偏倚[J]. 中国循证医学杂志, 2013, 13(6):764-767.
- [11] IOANNIDIS J P, LAU J. Can quality of clinical trials and meta-analyses be quantified[J]. Lancet, 1998, 352(9128):590-591.
- [12] DUVAL S, TWEEDIE R. Trim and fill: a simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis[J]. Biometrics, 2000, 56(2):455-463.
- [13] NG T T, MCGORY M L, KO C Y, et al. meta-analysis in surgery: methods and limitations[J]. Arch Surg, 2006, 141(11):1125-1130.

(收稿日期:2019-12-30 修回日期:2020-03-12)