

# 卡培他滨联合同步放疗对国内晚期直肠癌疗效与安全性的Meta分析

张晓勇, 艾梅芳, 胡斌

## ■背景资料

直肠癌是我国常见的恶性肿瘤,也是治疗方法争议最大的疾病之一,近年来发病率呈持续上升趋势。对于中晚期患者行单纯手术、放疗或化疗的疗效均不理想,因此综合治疗日益受到重视。

张晓勇, 胡斌, 新余市人民医院普外一科 江西省新余市 338000

艾梅芳, 新余市人民医院胃肠镜室 江西省新余市 338000

张晓勇, 副主任医师, 主要从事胃肠肿瘤方向研究。

作者贡献分布: 张晓勇负责文献检索、数据资料提取、整理、数据分析及论文撰写; 艾梅芳与胡斌负责文献质量评价。

通讯作者: 张晓勇, 副主任医师, 338000, 江西省新余市新欣北大道369号, 新余市人民医院普外一科。kylw2014@163.com

收稿日期: 2015-09-07

修回日期: 2015-10-27

接受日期: 2015-11-03

在线出版日期: 2015-12-08

## Meta-analysis of efficacy and safety of capecitabine combined with radiotherapy in Chinese patients with advanced rectal cancer

Xiao-Yong Zhang, Mei-Fang Ai, Bin Hu

Xiao-Yong Zhang, Bin Hu, Department of General Surgery, Xinyu People's Hospital, Xinyu 338000, Jiangxi Province, China

Mei-Fang Ai, Department of Gastroenterology, Xinyu People's Hospital, Xinyu 338000, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Xiao-Yong Zhang, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, Xinyu People's Hospital, 369 Xinxin North Avenue, Xinyu 338000, Jiangxi Province, China. kylw2014@163.com

Received: 2015-09-07

Revised: 2015-10-27

Accepted: 2015-11-03

Published online: 2015-12-08

## ■同行评议者

刘宝林, 教授, 中国医科大学附属盛京医院

## Abstract

**AIM:** To perform a systematic review of the clinical efficacy and safety of capecitabine combined with radiotherapy in advanced rectal cancer.

**METHODS:** MEDLINE, the China Biological Medicine Disc (CBM), the China National Knowledge Infrastructure (CNKI) and Wanfang databases were searched to retrieve studies evaluating the clinical efficacy and safety of capecitabine combined with radiotherapy in advanced rectal cancer. In accordance with evidence-based medicine (Cochrane) systematic overview methods, the quality of the included studies was assessed and valid data were extracted. Meta-analysis was performed using RevMan5.3 software.

**RESULTS:** Thirty-two trials involving 1876 patients were analyzed in this meta-analysis. The results of Meta-analysis showed that the experimental group had significantly higher overall response rate, radical resection rate, anus-saving rate, one- and two-year survival rates, as compared with the control group ( $P < 0.01$ ). The anastomotic leakage rate and local recurrence (LR) rate after treatment in the experimental group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.01$ ). Furthermore, the rates of adverse reactions were also higher in the experimental group than those in the control group. No difference in the remission rate of pain was found between the experimental and control groups ( $P > 0.01$ ).

**CONCLUSION:** In Chinese patients with advanced rectal cancer, short-term efficacy and long-term survival rates associated with capecitabine combined with radiotherapy are significantly better than those with other therapies, but the combination therapy causes more adverse reactions. The remission rate of pain does not significantly differ in the two groups.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Rectal cancer; Chemotherapy; Capecitabine; Radiotherapy; Meta-analysis

Zhang XY, Ai MF, Hu B. Meta-analysis of efficacy and safety of capecitabine combined with radiotherapy in Chinese patients with advanced rectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(34): 5554-5565 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5554.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5554>

## 摘要

**目的:** 评价卡培他滨联合同步放疗对国内晚期直肠癌疗效与安全性。

**方法:** 计算机检索MEDLINE、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据(Wanfang)、中国期刊全文数据库(CNKI)获取至2014-10与研究相关的文献。按照循证医学(Cochrane)系统评价的方法, 评价纳入研究的质量, 提取有效数据, 采用RevMan5.3软件进行Meta分析。

**结果:** 最终共纳入32篇文献, 共有1876例患者。Meta分析显示, 卡培他滨联合同步放疗在总有效率、手术根治性切除率、保肛率、1年生存率、2年生存率等方面明显高于其他治疗方式( $P<0.01$ ), 在术后吻合口瘘发生率、局部复发率等方面明显低于其他治疗方式( $P<0.01$ ), 不良反应高于其他治疗方式( $P<0.05$ ), 在疼痛缓解率方面无差别( $P>0.01$ )。

**结论:** 对国内晚期直肠癌患者, 卡培他滨联合同步放疗在近期疗效和远期生存率等指标明显优于其他治疗方式, 但不良反应发生率较高, 而在疼痛缓解率方面并无太大区别。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 直肠癌; 化疗; 卡培他滨; 放疗; Meta分析

**核心提示:** 本文结果提示卡培他滨联合同步放

疗用于低位晚期直肠癌患者的术前辅助治疗, 对提高总有效率(完全缓解+部分缓解)、手术根治性切除率、保肛成功率和降低术后吻合口瘘发生率、局部复发率等近期疗效均具有良好的效果, 并且能够提高术后远期1、2年生存率, 依从性较好, 但在疼痛缓解率方面并无太大区别。

张晓勇, 艾梅芳, 胡斌. 卡培他滨联合同步放疗对国内晚期直肠癌疗效与安全性的Meta分析. *世界华人消化杂志* 2015; 23(34): 5554-5565 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5554.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i34.5554>

## 0 引言

直肠癌是我国常见的恶性肿瘤, 也是治疗方法争议最大的疾病之一, 近年来发病率呈持续上升趋势<sup>[1]</sup>。对于中晚期患者行单纯手术、放疗或化疗的疗效均不理想, 因此综合治疗日益受到重视<sup>[2,3]</sup>。随着外科手术水平的不断改进, 放射治疗技术的进步, 化疗药物的研究开发, 新辅助治疗作为手术的重要补充, 被越来越多地应用于直肠癌治疗中, 多项研究表明<sup>[4,5]</sup>, 术前采用放疗联合氟尿嘧啶为基础的化疗, 可以降低肿瘤分期, 提高根治性切除率和保肛率以及减少术后局部复发率。然而, 由于中国人群对于化疗药物和放射治疗的剂量用法不一, 其与欧美人群在同一治疗方案的敏感性不同, 国内临床上尽管已开展了大量的对照试验, 但报道质量参差不齐, 存在诸多不足, 目前也缺少对中国人群晚期直肠癌联合治疗的综合评价。所以, 我们选择近期疗效和远期生存率作为评价指标, 对国内晚期直肠癌患者相关治疗文献的比较, 以期国内临床直肠癌治疗提供决策依据。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 所有涉及国内卡培他滨联合同步放疗治疗晚期直肠癌的对照试验。计算机检索国内卡培他滨联合同步放疗治疗晚期直肠癌的相关文献, 检索关键词包括: 直肠癌、卡培他滨、希罗达、同步放疗。入选截止时间至2014-10。检索范围: (1)MEDLINE; (2)中国生物医学文献数据库(CBM); (3)中国期刊全文数据库(CNKI); (4)万方数据(Wanfang)。纳入标准: (1)治疗组采用卡培他滨联合同步放疗, 对照组采用单用手术、单用卡培他滨、单用放疗等方式中的任一种; (2)患有局部进展期直肠癌,

## ■ 研究前沿

由于中国人群对于化疗药物和放射治疗的剂量用法不一, 其与欧美人群在同一治疗方案的敏感性不同, 国内临床上尽管已开展了大量的对照试验, 但报道质量参差不齐, 存在诸多不足, 目前也缺少对中国人群晚期直肠癌联合治疗的综合评价。

### ■ 相关报道

多项研究表明, 术前采用放疗联合氟尿嘧啶为基础的化疗, 可以降低肿瘤分期, 提高根治性切除率和保肛率以及减少术后局部复发率。

并经结肠镜、组织病理学得到确诊, 符合国际上关于直肠癌诊断的标准; (3) 癌变组织无远处转移, 未同时罹患其他肿瘤或合并其他严重疾病; (4) 患者均为中国人群。排除标准: (1) 动物实验; (2) 重复发表文献; (3) 无对照的临床病例报告和综述; (4) 原始文献试验设计不严谨 (如基本数据不全、失访过多等)。

### 1.2 方法

**1.2.1 质量评价:** 在所检索到的文献中筛选卡培他滨联合同步放疗治疗晚期直肠癌的文章, 由2名研究者独立阅读文献并按照确立的标准提取试验资料, 如遇不同意见则讨论解决。文献质量评价根据Jadad评分标准<sup>[6]</sup>, 主要对随机方案及其隐匿、是否实施盲法、是否描述退出或失访例数及原因来进行质量评价, 记分为0-5分, 2分及以下属于低质量研究, 3分及以上属于高质量研究。

**1.2.2 评价指标:** 总有效率[完全缓解率(complete response, CR)+部分缓解率(partial response, PR)]、手术根治性切除率(实际可行TME手术切除的患者比例)、保肛率、术后吻合口瘘发生率、疼痛缓解率、局部复发率(即随访结束时局部复发或转移的患者比例)、1、2年生存率、不良反应(按照WHO抗癌药急性及亚急性毒性分级标准或NCI常见毒性事件毒性评价标准, 取1-4级为研究对象)。

**统计学处理** 采用Cochrane协作网提供的专用软件Review Manager5.3进行Meta分析。用比值比(odds ratio, OR)作为计数资料的效应量, 计算95%可信区间(confidence intervals, CI)。采用 $\chi^2$ 检验对纳入的研究进行异质性检验。若纳入的各研究无异质性( $P \geq 0.10$ 、 $I^2 < 50\%$ ), 采用固定效应模型进行Meta分析, 反之则用随机效应模型。若各临床试验提供的数据不能进行Meta分析, 则只对其进行描述性的定性分析。用敏感性分析来判断结果的稳定性和可靠性。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 文献筛选结果** 初检出有关文献245篇。通过阅读标题、摘要、全文后, 剩余73篇文献, 根据研究目的、纳入标准和排除标准, 从中进一步排除文献41篇。最后共纳入32篇文献(表1)<sup>[7-38]</sup>, 各文献纳入人数从30-128例不等, 其中试验组989例, 对照组887例, 共计1876例。

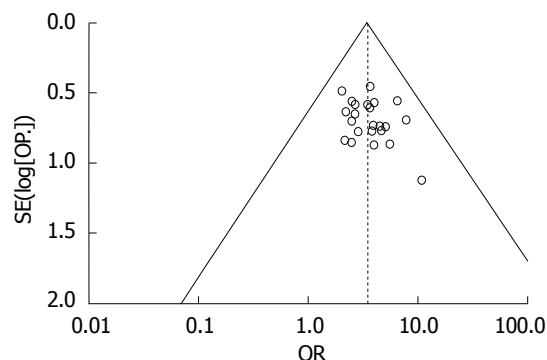


图1 纳入研究文献的漏斗图分析。

**2.2 发表性偏倚分析** 以表1中各研究的OR为横坐标、OR对数的标准误差的倒数为纵坐标绘制成倒漏斗图(图1)。以合并OR(图中虚线)为中心, 纳入的文献分布较好。小样本研究结果大致分布在总体效应周围, 围绕中心线对称排列, 说明本研究纳入文献的偏倚较小。可认为倒漏斗图是对称的, 纳入的文献可以进行Meta分析。

### 2.3 结果比较

**2.3.1 总有效率:** 26项研究<sup>[7,10-17,19-30,32,33,37,38]</sup>报道了总有效率。森林图显示: 异质性检验 $P = 0.99$ ,  $I^2 = 0\%$ (图2), 表明各研究间具有统计学上的同质性, 故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示, 卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌总有效率有差异, 差异具有显著性意义( $OR = 3.35$ , 95%CI: 2.61-4.31,  $P < 0.00001$ )。在森林图中, 结合OR值, 对于良性结局合并后菱形位于中线右侧, 说明卡培他滨联合同步放疗治疗晚期直肠癌后的总有效率明显高于其他治疗方式。

**2.3.2 手术根治性切除率:** 6项研究<sup>[8-9,16,31,35,38]</sup>报道了手术根治性切除率。森林图显示: 异质性检验 $P = 0.46$ ,  $I^2 = 0\%$ (图3), 表明各研究间具有统计学上的同质性, 故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示, 卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌手术根治性切除率有差异, 差异具有显著性意义( $OR = 4.93$ , 95%CI: 2.22-10.96,  $P < 0.0001$ )。在森林图中, 结合OR值, 对于良性结局合并后菱形位于中线右侧, 说明卡培他滨联合同步放疗治疗晚期直肠癌后的手术根治性切除率明显高于其他治疗方式。

**2.3.3 保肛率:** 13项研究<sup>[7-9,13,14,16,20,31,33-36,38]</sup>报道了保肛率。森林图显示: 异质性检验 $P = 0.22$ ,  $I^2 = 22\%$ (图4), 表明各研究间具有统计学上的

表 1 纳入研究的一般特征

作者及发表时间	观察对象	n	化疗(mg/m <sup>2</sup> )	放疗(总剂量Gy/次/单次剂量Gy)	手术	随访时间	文献质量评价
王飞等 <sup>[7]</sup> 2011	试验组	26	1300/连续2 wk 休息1 wk为1周 期, 共2周期	45-50/25/1.8-2.0	TME	14 mo	RCT方法不清楚, 未 实施盲法, 完整随访, Jadad评分2分
郑伯安等 <sup>[8]</sup> 2004	对照组	24			TME		
	试验组	35	1500/连续3 wk 休息1 wk 为1周 期, 共2周期	40/20/2.0	TME	18 mo	RCT方法不清楚, 未 实施盲法, 完整随访, Jadad评分2分
庄潮平等 <sup>[9]</sup> 2003	对照组	35			TME		
	试验组	30	1000/连续3 wk 休息1 wk为1周 期, 共2周期	40/20/2.0	TME	20 mo	RCT方法不清楚, 未 实施盲法, 完整随访, Jadad评分2分
程晓磊等 <sup>[10]</sup> 2013	对照组	30			TME		
	试验组	23	825/连续2 wk休 息1 wk 为1周期, 共2周期	50-55/25-27/2.0		-	RCT方法不清楚, 未 实施盲法, 未提及随 访, Jadad评分1分
余娴等 <sup>[11]</sup> 2008	对照组	27		50-55/25-27/2.0			
	试验组	17	825/连续2 wk休 息1 wk 为1周期, 共2周期	50-70/25/2.0-2.5		18 mo	RCT方法不清楚, 未 实施盲法, 完整随访, Jadad评分2分
赵坚祥等 <sup>[12]</sup> 2011	对照组	21		50-70/25/2.0-2.5			
	试验组	24	1650/wk, 5次, 连续5 wk	50/25/2.0		-	RCT方法不清楚, 未 实施盲法, 未提及随 访, Jadad评分1分
张红生等 <sup>[13]</sup> 2011	对照组	24		50/25/2.0			
	试验组	23	750/连续5 wk	25/5/5.0	TME	3年	未实施随机分组 和盲法,完整随访, Jadad评分1分
贺赛奇等 <sup>[14]</sup> 2014	对照组	17		25/5/5.0	TME		
	试验组	33	1300/连续2 wk 休息1 wk为1周 期, 共2周期	45-50/25/1.8-2.0	TME	18 mo	未实施随机分组 和盲法,完整随访, Jadad评分1分
林少民 <sup>[15]</sup> 2011	对照组	33		45-50/25/1.8-2.0	TME		
	试验组	35	1250/连续5 wk	30/10/3.0	TME	5年	未实施随机分组 和盲法,完整随访, Jadad评分1分
刘秀兰等 <sup>[16]</sup> 2010	对照组	30		30/10/3.0	TME		
	试验组	22	1500/连续5 wk	50/25/2.0	TME	2年	RCT方法不清楚, 未 实施盲法, 完整随访, Jadad评分2分
赵德辉等 <sup>[17]</sup> 2011	对照组	22			TME		
	试验组	42	1250/连续2 wk 休息1 wk为1周 期, 共2周期	46-50/20-25/2.0		2年	RCT方法不清楚, 未 实施盲法, 完整随访, Jadad评分2分
帖晓静等 <sup>[18]</sup> 2013	对照组	40	1250/连续2 wk 休息1 wk为1周 期, 共2周期				
	试验组	27	1250/连续2 wk 休息1 wk为1周 期, 共2周期	46-50/20-25/2.0	TME	2年	RCT方法不清楚, 未 实施盲法, 完整随访, Jadad评分2分
	对照组	25		46-50/20-25/2.0	TME		

#### 创新亮点

本文纳入了国内的32篇研究, 共1876例患者, 经Meta分析的方法, 评价卡培他滨联合同步放疗对国内晚期直肠癌疗效与安全性, 为国内临床直肠癌治疗提供了一定的依据。



# 应用要点

随着外科手术水平的不断改进, 放射治疗技术的进步, 化疗药物的研究开发, 新辅助治疗作为手术的重要补充, 被越来越多地应用于直肠癌治疗中。本文结果提示卡培他滨联合同步放疗对晚期直肠癌的近期疗效和远期生存率有一定的提高和改善。

周志华 <sup>[19]</sup> 2014	试验组	20	1250/连续2 wk 休息1 wk为1周 期, 共2周期	63-70/35/1.8-2.0	TME	-	RCT方法不清楚, 未 实施盲法, 未提及随 访, Jadad评分1分
	对照组	20	1250/连续2 wk 休息1 wk为1周 期, 共2周期		TME		
张东峰等 <sup>[20]</sup> 2013	试验组	39	1250/连续5 wk	38-45/25/1.5-1.8	TME	-	RCT方法不清楚, 未 实施盲法, 未提及随 访, Jadad评分1分
	对照组	39	1250/连续5 wk		TME		
杜伟等 <sup>[21]</sup> 2010	试验组	59	825/连续2 wk休 息1 wk为1周期, 共2周期	50/25/2.0	TME	-	RCT方法不清楚, 未 实施盲法, 未提及随 访, Jadad评分1分
	对照组	32		50/25/2.0	TME		
王力军等 <sup>[22]</sup> 2011	试验组	30	1250/连续2 wk 休息1 wk为1周 期, 共4周期	40-44/20-22/2.0		2年	RCT方法不清楚, 未 实施盲法, 完整随访, Jadad评分2分
	对照组	22		40-44/20-22/2.0			
王衡 <sup>[23]</sup> 2013	试验组	27	825/连续2 wk休 息1 wk为1周期, 共2周期	-		1年	RCT方法不清楚, 未 实施盲法, 完整随访, Jadad评分2分
	对照组	27		-			
杜凯 <sup>[24]</sup> 2013	试验组	33	825/连续2 wk休 息1 wk为1周期, 共2周期	60-65/-/-		-	RCT方法不清楚, 未 实施盲法, 未提及随 访, Jadad评分1分
	对照组	33		60-65/-/-			
刘佳 <sup>[25]</sup> 2013	试验组	35	825/连续2 wk休 息1 wk为1周期, 共2周期	40/20/2.0		-	RCT方法不清楚, 未 实施盲法, 未提及随 访, Jadad评分1分
	对照组	35		40/20/2.0			
刘丽霞 <sup>[26]</sup> 2013	试验组	30	1250/连续2 wk 休息1 wk为1周 期, 共2周期	60-70/30-35/2.0		-	RCT方法不清楚, 未 实施盲法, 未提及随 访, Jadad评分1分
	对照组	30		60-70/30-35/2.0			
向作林等 <sup>[27]</sup> 2006	试验组	20	825/连续2 wk休 息1 wk为1周期, 共2周期	60-65/-/-		18 mo	RCT方法不清楚, 未 实施盲法, 完整随访, Jadad评分2分
	对照组	32		60-65/-/-			
刘杰等 <sup>[28]</sup> 2009	试验组	64	1250/连续2 wk 休息1 wk为1周 期, 共2周期	60-70/30-35/2.0		-	RCT方法不清楚, 未 实施盲法, 未提及随 访, Jadad评分1分
	对照组	64		60-70/30-35/2.0			
娄云峰 <sup>[29]</sup> 2013	试验组	30	625/连续2 wk休 息1 wk为1周期, 共2周期	-		-	随机数字表RCT, 未 实施盲法, 未提及随 访, Jadad评分2分
	对照组	30		-			
罗锦洪 <sup>[30]</sup> 2013	试验组	20	1250/连续2 wk 休息1 wk为1周 期, 共2周期	45-50/25/2.0		-	RCT方法不清楚, 未 实施盲法, 未提及随 访, Jadad评分1分
	对照组	20	1250/连续2 wk 休息1 wk为1周 期, 共2周期				
李勇 <sup>[31]</sup> 2008	试验组	30	1000/连续3 wk 休息1 wk为1周 期, 共2周期	40/20/2.0	TME	20 mo	RCT方法不清楚, 未 实施盲法, 完整随访, Jadad评分2分
	对照组	30			TME		

马晓鹏等 <sup>[32]</sup> 2012	试验组	21	1250/连续2 wk 休息1 wk为1周期, 共2周期	46-50/23-25/2.0	-		RCT方法不清楚, 未实施盲法, 未提及随访, Jadad评分1分
	对照组	20	1250/连续2 wk 休息1 wk为1周期, 共2周期				
冯春晖 <sup>[33]</sup> 2012	试验组	43	1250/连续10 wk	35-40/16-19/2.0	TME	20 mo	RCT方法不清楚, 未实施盲法, 完整随访, Jadad评分2分
	对照组	7	2500/连续2 wk 休息1 wk为1周期, 共3周期	35-40/16-19/2.0	TME		
曾庆安等 <sup>[34]</sup> 2006	试验组	31	1500/连续3 wk 休息1 wk为1周期, 共2周期	46/23/2.0	TME	3年	RCT方法不清楚, 未实施盲法, 完整随访, Jadad评分2分
	对照组	31			TME		
邢涛等 <sup>[35]</sup> 2008	试验组	33	1250/连续10 wk	40/20/2.0	TME	2年	入院顺序CCT, 未实施盲法, 完整随访, Jadad评分1分
	对照组	31			TME		
罗琪等 <sup>[36]</sup> 2006	试验组	42	1250/连续10 wk	40-46/20-23/2.0	TME	18 mo	RCT方法不清楚, 未实施盲法, 完整随访, Jadad评分2分
	对照组	21			TME		
蔡怡 <sup>[37]</sup> 2014	试验组	26	1250/连续2 wk	45-50/22-25/2.0	TME	1年	未实施随机分组和盲法, 完整随访, Jadad评分1分
	对照组	24		45-50/22-25/2.0	TME		
郁宝铭等 <sup>[38]</sup> 2003	试验组	19	1250/连续10 wk	40/20/2.0	TME	-	RCT方法不清楚, 未实施盲法, 未提及随访, Jadad评分1分
	对照组	11	2500/连续2 wk 休息1 wk为1周期, 共3周期	40/20/2.0	TME		

#### ■名词解释

卡培他滨: 是一种可以在体内转变成5-Fu的抗代谢嘧啶脱氧核苷酸衍生物, 由罗氏公司研制, 商品名称为希罗达, 能够抑制细胞分裂和干扰RNA和蛋白质合成。

同质性, 故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示, 卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌保肛率有差异, 差异具有显著性意义(OR = 5.06, 95%CI: 3.59-7.14,  $P < 0.00001$ )。在森林图中, 结合OR值, 对于良性结局合并后菱形位于中线右侧, 说明卡培他滨联合同步放疗治疗晚期直肠癌后的保肛率明显高于其他治疗方式。

**2.3.4 术后吻合口瘘发生率:** 5项研究<sup>[7,13,14,16,35]</sup>报道了术后吻合口瘘发生率。森林图显示: 异质性检验 $P = 0.26$ ,  $I^2 = 24\%$ (图5), 表明各研究间具有统计学上的同质性, 故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示, 卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌术后吻合口瘘发生率有差异, 差异具有统计学意义(OR = 0.39, 95%CI: 0.16-0.97,  $P = 0.04$ )。在森林图中, 结合OR值, 对于恶性结局合并后菱形

位于中线左侧, 说明卡培他滨联合同步放疗治疗晚期直肠癌后的术后吻合口瘘发生率低于其他治疗方式。

**2.3.5 疼痛缓解率:** 3项研究<sup>[11,21,27]</sup>报道了疼痛缓解率。森林图显示: 异质性检验 $P = 0.99$ ,  $I^2 = 0\%$ (图6), 表明各研究间具有统计学上的同质性, 故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示, 卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌疼痛缓解率无统计学意义(OR = 1.71, 95%CI: 0.82-3.58,  $P = 0.15$ )。在森林图中, 结合OR值, 对于良性结局合并后菱形位于中线, 说明卡培他滨联合同步放疗与其他治疗方式对晚期直肠癌后的疼痛缓解率无差异。

**2.3.6 局部复发率:** 10项研究<sup>[7-9,14,16,31,33-36]</sup>报道了局部复发率。森林图显示: 异质性检验 $P = 0.95$ ,  $I^2 = 0\%$ (图7), 表明各研究间具有统计学上的同质性, 故采用固定效应模型进行Meta分析。结

同行评价

本文综合评价了卡培他滨联合同步放疗对国内晚期直肠癌疗效与安全性, 为国内直肠癌治疗提供了依据. 研究目标明确, 论文撰写好, 结论可靠, 有一定的参考价值.

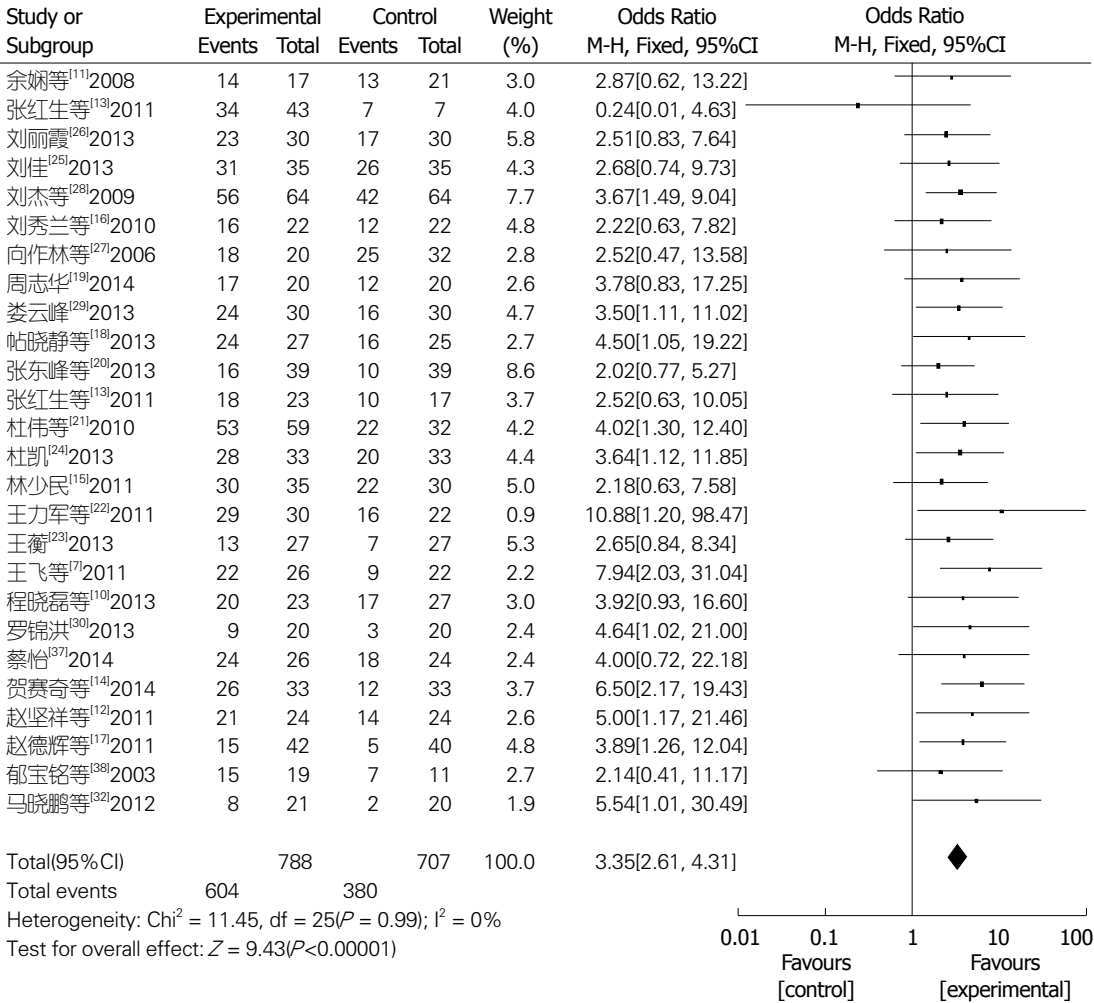


图 2 卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌总有效率的比较.

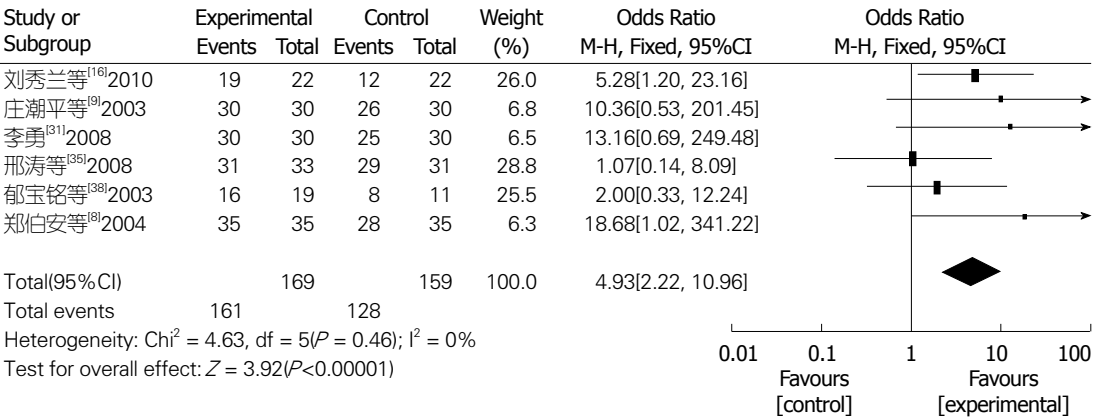


图 3 卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌手术根治性切除率的比较.

果显示, 卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌局部复发率有差异, 差异具有显著性意义(OR = 0.23, 95%CI: 0.12-0.43,  $P < 0.00001$ ). 在森林图中, 结合OR值, 对于恶性结局合并后菱形位于中线左侧, 说明卡培他滨联合同步放疗治疗晚期直肠癌后的局部复发

率明显低于其他治疗方式. 2.3.7 1年生存率: 5项研究<sup>[7,14,17,36,37]</sup>报道了1年生存率. 森林图显示: 异质性检验 $P = 0.53$ ,  $I^2 = 0\%$ (图8), 表明各研究间具有统计学上的同质性, 故采用固定效应模型进行Meta分析. 结果显示, 卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方

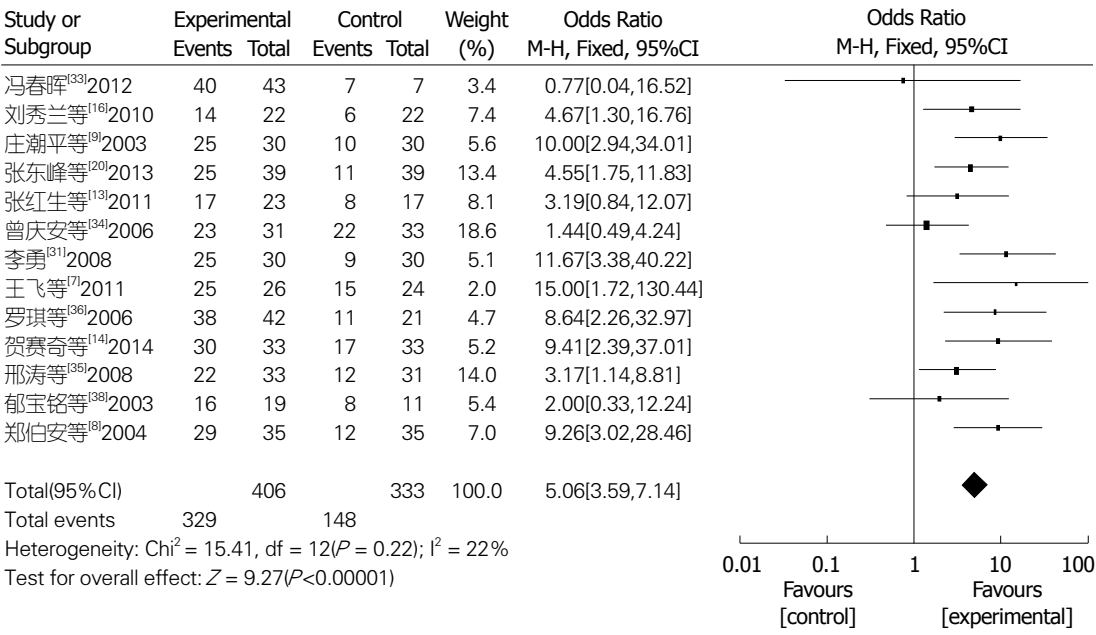


图 4 卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌保肛率的比较.

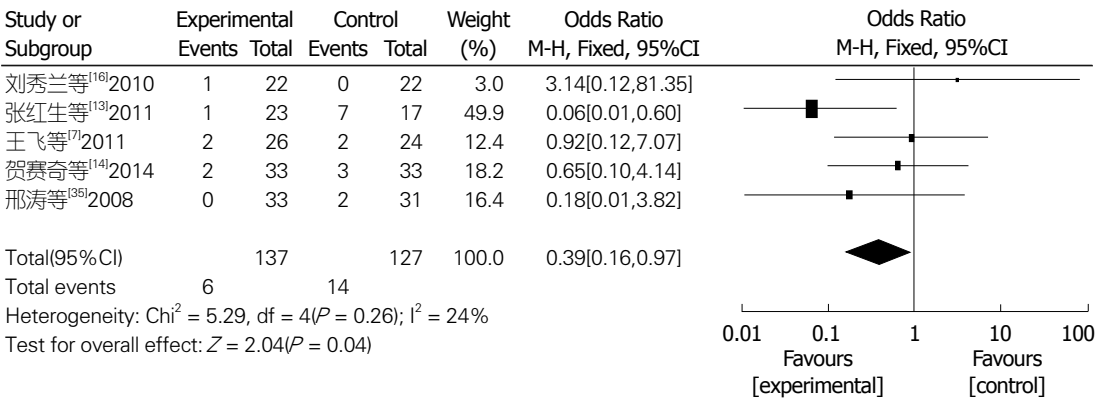


图 5 卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌术后吻合口瘘发生率的比较.

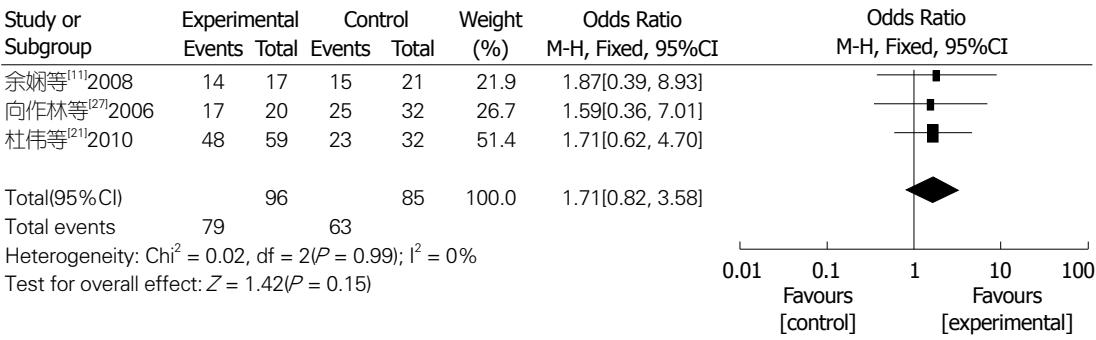


图 6 卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌疼痛缓解率的比较.

式对晚期直肠癌1年生存率有差异, 差异具有显著性意义( $OR = 2.94$ ,  $95\%CI: 1.65-5.23$ ,  $P = 0.0003$ ). 在森林图中, 结合OR值, 对于良性结局合并后菱形位于中线右侧, 说明卡培他滨联

合同步放疗治疗晚期直肠癌后的1年生存率明显高于其他治疗方式.  
2.3.8 2年生存率: 6项研究<sup>[7,14,16-18,22]</sup>报道了2年生存率. 森林图显示: 异质性检验 $P = 0.80$ ,  $I^2 =$



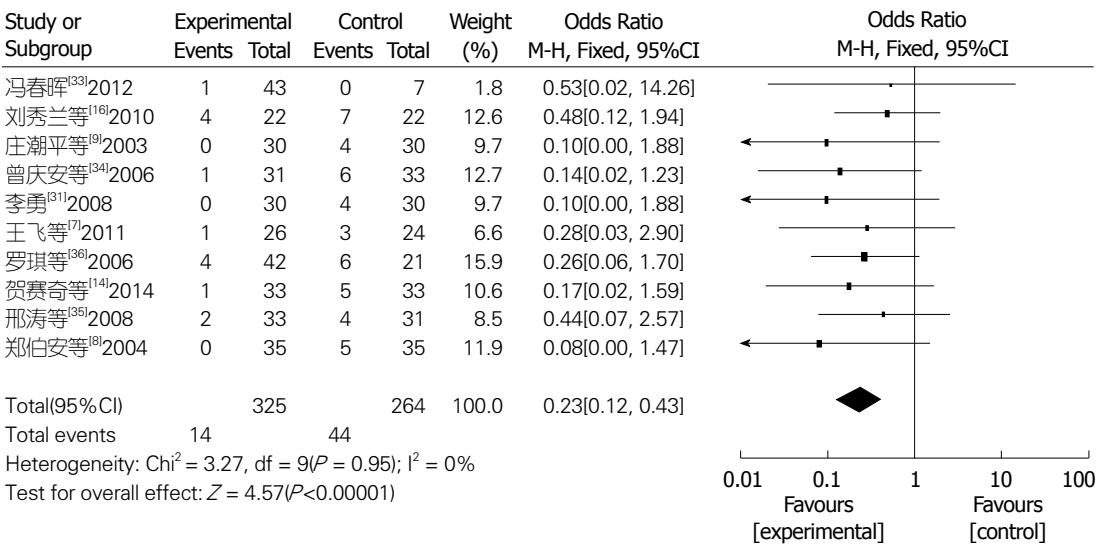


图 7 卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌局部复发率的比较.

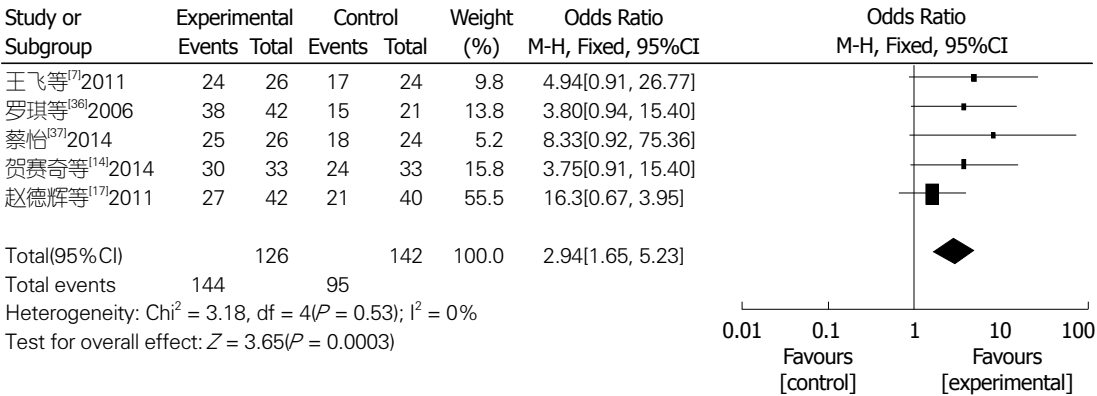


图 8 卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌1年生存率的比较.

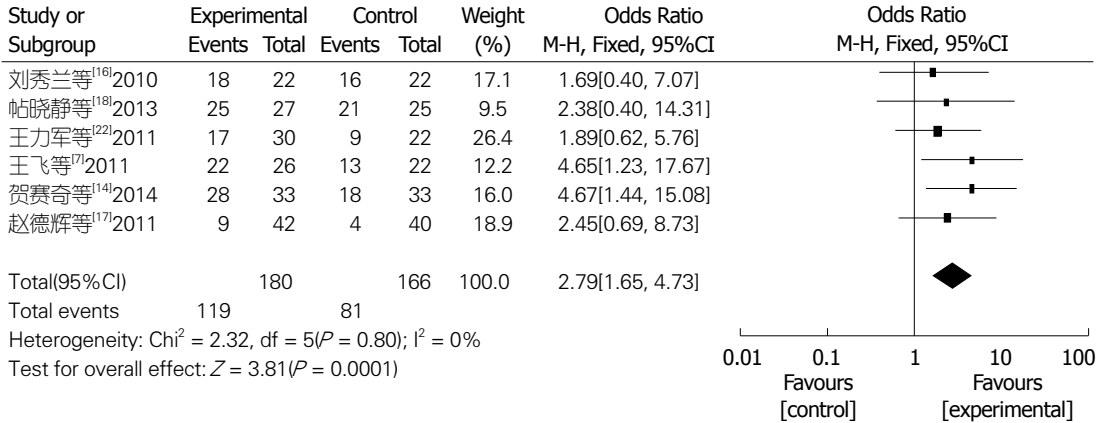


图 9 卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌2年生存率的比较.

0%(图9), 表明各研究间具有统计学上的同质性, 故采用固定效应模型进行Meta分析. 结果显示, 卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌2年生存率有差异, 差异具有显著性意义(OR = 2.79, 95%CI: 1.65-4.73, P = 0.0001). 在森林图中, 结合OR值, 对于良性结局合并后菱形位于中线右侧, 说明卡培他滨联合同步放疗治疗晚期直肠癌后的2年生存率明

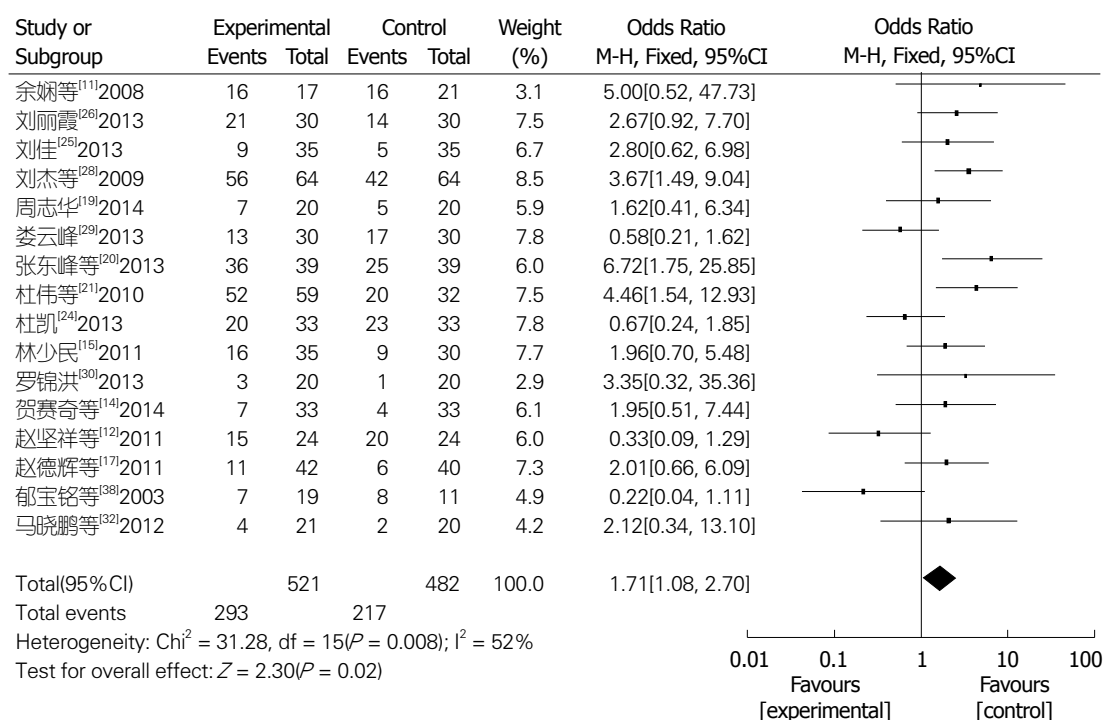


图 10 卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌不良反应的比较。

显高于其他治疗方式。

**2.3.9 不良反应:** 16项研究<sup>[11-12,14-15,17,19-21,24-26,28-30,32,38]</sup>报道了不良反应。森林图显示: 异质性检验 $P = 0.008$ ,  $I^2 = 52\%$ (图10), 表明各研究间无统计学上的同质性, 故采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示, 卡培他滨联合同步放疗较其他治疗方式对晚期直肠癌不良反应有差异, 差异具有显著性意义( $OR = 1.71$ ,  $95\%CI: 1.08-2.70$ ,  $P = 0.02$ )。在森林图中, 结合OR值, 对于良性结局合并后菱形位于中线右侧, 说明卡培他滨联合同步放疗治疗晚期直肠癌后的不良反应高于其他治疗方式。

### 3 讨论

多数直肠癌患者就诊时为中晚期, 错过了最佳治疗时机, 预后均较差, 常规治疗手段疗效不佳。当前, 放化疗综合已成为治疗直肠癌的有效手段之一<sup>[39]</sup>。氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)作为直肠癌的首选化疗药物, 单用其治疗晚期或术后复发的直肠癌患者有效率低, 效果不甚理想。卡培他滨是一种对肿瘤细胞产生毒性的靶向性制剂, 因其本身无毒性, 在体内可通过肿瘤细胞内高浓度的胸苷磷酸化酶(thymidine phosphorylase, TP)下转化为5-Fu, 从而最大程度的降低了5-Fu对正常人体细胞的损害。研究

<sup>[40]</sup>证明, 单用卡培他滨的疗效与5-Fu/LV相同, 使用更方便, 不良反应更轻, 疗效明显等特点而替代氟尿嘧啶广泛应用于临床直肠癌的治疗。而联合同期放化疗作为一种全身治疗手段, 能够提高患者的生存率, 改善患者的生存质量。

化疗能杀灭循环肿瘤细胞并消除可能存在的微转移灶, 而放疗仅能使肿瘤局部得到控制, 若放疗后停止化疗, 残留的肿瘤细胞可能出现远处转移, 势必影响之后的治疗<sup>[3,41]</sup>。因此, 我们认为放疗结束后化疗不能停止, 应该继续服用至手术, 这样才能发挥放化疗联合的最大疗效, 并尽量防止肿瘤发生复发和远处转移。在方案的选择和用法上, 我们主张化疗药物小剂量间歇服用, 应用卡培他滨 $1250 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ , 从放疗第1天起2次/d, 口服, 连续服用2 wk, 休息1 wk, 为1个周期, 共进行3个周期化疗, 配合小剂量放疗2 Gy/d, 4-5 wk完成, 总剂量45-50 Gy, 放疗结束后休息6 wk进行手术, 取得了理想疗效的同时, 患者更能耐受不良反应, 依从性好, 临床上更为可取。

对纳入的33个试验的Meta分析显示, 卡培他滨联合同步放疗对晚期直肠癌的近期疗效和远期生存率有一定的提高和改善, 但总体研究方法学质量不佳, 均未实施盲法, 部分研究未报告具体的随机序列产生方法, 未进行或提

到意向性分析, 对退出与失访等报道较少, 降低了结论的可靠性. 本文所用的资料均为已发表的文献, 缺乏灰色文献, 如阴性结果资料、专题学术报道等. 并且本评价纳入大部分文献<sup>[7-38]</sup>所用化疗药物和放射治疗的剂量、周期不一, 也不能表明当前临床的同一性. 因此, 在今后的临床研究中应注意选择适合中国人群的放疗化疗方案, 从而提高总体研究质量. 因而, 此Meta分析所获得的结论会受到这些研究上的偏倚和缺陷的影响<sup>[42]</sup>.

总之, 与其他治疗方式相比, 卡培他滨联合同步放疗用于低位晚期直肠癌患者的术前辅助治疗, 对提高总有效率、手术根治性切除率、保肛成功率和降低术后吻合口瘘发生率、局部复发率等近期疗效均具有良好的效果, 并且能够提高术后远期1、2年生生存率, 依从性较好, 但在疼痛缓解率方面并无太大区别. 虽然引起骨髓抑制、恶心呕吐、腹泻、肝肾损害、手足综合征等不良反应比其他治疗方式更严重, 但患者可以耐受, 均能顺利完成疗程. 由于受到纳入研究的质量和数量所限, 总体研究质量不高, 因此尚需更多的高质量研究提供更加可靠的证据对其疗效予以证实.

#### 4 参考文献

- 1 Li L, Ma BB. Colorectal cancer in Chinese patients: current and emerging treatment options. *Onco Targets Ther* 2014; 7: 1817-1828 [PMID: 25336973 DOI: 10.2147/OTT.S48409]
- 2 曲利国, 王亚东, 王贵齐, 王芮, 彭德银, 何晓丽, 张凤珍, 张建东, 郑春燕, 关丽征, 吴优, 尹娜. 国内外大肠癌筛查现状分析及对我国大肠癌筛查的建议. *中国全科医学* 2007; 10: 1584
- 3 Cambray i Amenós M, Navarro García M, Martí Ragué J, Pareja Fernández L, Pera Fábregas J. Preoperative radio-chemotherapy (RT-CT) in rectal cancer. Prospective study with postoperative RT-CT control group. *Clin Transl Oncol* 2007; 9: 183-191 [PMID: 17403630]
- 4 Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Ollier JC. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1114-1123 [PMID: 16971718]
- 5 Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 1215-1223 [PMID: 16983741]
- 6 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin*

- Trials* 1996; 17: 1-12 [PMID: 8721797]
- 7 王飞, 疏云, 张国平, 徐刚, 付敬忠, 周林平, 卢彦达. II / III 期低位直肠癌术前同步放化疗对于保肛的意义. *中国医药指南* 2011; 9: 89-90
- 8 郑伯安, 邹寿椿, 邓高里, 董全进, 张成武. 低位直肠癌术前放疗联合化疗的疗效观察. *中华胃肠外科杂志* 2004; 7: 378-380
- 9 庄潮平, 李廷汉, 吴俊伟, 蔡高阳. 低位直肠癌术前希罗达联合放疗的疗效观察. *中华肿瘤杂志* 2003; 25: 602-603
- 10 程晓磊, 刘武, 王栾秋, 宋春燕. 放疗联合希罗达治疗局部晚期直肠癌近期疗效. *肿瘤基础与临床* 2013; 26: 498-500
- 11 余娴, 王阁, 杨镇洲, 马俊刚, 杨晓霞, 刘岩海, 倪蓉晖. 放疗配合希罗达口服治疗直肠癌术后复发38例疗效观察. *现代肿瘤医学* 2008; 16: 1009-1011
- 12 赵坚祥, 石璐, 陈军刚, 梁焯. 放疗同步希罗达化疗治疗局部晚期或术后复发直肠癌24例疗效观察. *肿瘤学杂志* 2011; 17: 397-398
- 13 张红生, 杨斌. 局部晚期低位直肠癌术前不同放疗模式疗效观察. *现代肿瘤医学* 2011; 19: 2057-2059
- 14 贺赛奇, 谭曙光. 局部晚期低位直肠癌术前放化疗的临床效果观察. *中南医学科学杂志* 2014; 42: 74-76
- 15 林少民. 局部晚期直肠癌术前放疗的临床研究. *山东医药* 2011; 51: 89-90
- 16 刘秀兰, 孙晓革. 局部晚期直肠癌术前同步放化疗的临床研究. *内蒙古医学杂志* 2010; 42: 1070-1071
- 17 赵德辉, 唐瑜琦, 郭丽霞, 单彬. 卡培他滨联合放疗对直肠癌的疗效影响. *现代预防医学* 2011; 38: 392-393
- 18 帖晓静, 田永巍, 高岭, 李宁, 刘培杰, 徐志巧. 卡培他滨联合放疗治疗局部进展期直肠癌的疗效观察. *中国全科医学* 2013; 16: 1301-1303
- 19 周志华. 卡培他滨与放疗同步治疗复发性直肠癌疗效观察. *基层医学论坛* 2014; 18: 2066-2067
- 20 张东峰, 赵学红, 张艳明. 口服希罗达联合放疗提高直肠癌切除患者肛门保留率临床分析. *亚太传统医药* 2013; 9: 193-194
- 21 杜伟, 雷勇, 李爽, 苏小岩, 徐云华, 童涛, 罗斐, 杨继元. 全程三维适形放疗同步口服希罗达治疗局部晚期及术后复发直肠癌的疗效分析. *现代肿瘤医学* 2010; 18: 969-971
- 22 王力军, 冯济龙. 全盆腔放疗联合三维适形放疗配合口服希罗达治疗老年晚期直肠癌. *中国民康医学* 2011; 23: 2624-2626
- 23 王衡. 三维适形放疗同步卡培他滨化疗治疗直肠癌局部复发效果分析. *中外医疗* 2013; 15: 118-119
- 24 杜凯. 三维适形放疗同步口服卡培他滨治疗 II、III 期直肠癌术后疗效探讨. *当代医学* 2013; 19: 80-81
- 25 刘佳. 三维适形放疗同步口服卡培他滨治疗 II、III 期直肠癌术后的临床疗效及不良反应分析. *中国实用医药* 2013; 8: 74-75
- 26 刘丽霞. 三维适形放疗同步口服卡培他滨治疗 II、III 期直肠癌术后的临床疗效及不良反应观察. *中国实用医药* 2013; 8: 147-148
- 27 向作林, 吴铮, 曾昭冲, 陈刚, 李文如, 王健, 刘天舒, 金文. 三维适形放疗同步口服卡培他滨治疗局部晚期和术后复发性直肠癌. *中国临床医学* 2006; 13: 338-341
- 28 刘杰, 孙希彩, 李青. 三维适形放疗同步希罗达化疗治疗直肠癌术后复发的临床观察. *中国现代医生* 2009; 47: 142-143
- 29 娄云峰. 调强放疗同步口服卡培他滨治疗 II、III 期直肠癌临床疗效观察. *中国医学工程* 2013; 21: 21-23
- 30 罗锦洪. 希罗达联合放疗治疗40例晚期直肠癌的疗效分析. *吉林医学* 2013; 34: 2966

- 31 李勇. 希罗达联合放疗治疗低位直肠癌术前的疗效观察. 中国医药指南 2008; 6: 6-8
- 32 马晓鹏, 惠艳. 希罗达联合放疗治疗晚期直肠癌疗效观察. 中国社区医师 2012; 14: 93
- 33 冯春晖. 新辅助放化疗联合手术治疗局部进展期低位直肠癌的疗效探究. 中国保健营养 2012; 12: 4974-4975
- 34 曾庆安, 杨光伟, 刘星. 伟新辅助放化疗治疗低位直肠癌的疗效评价. 中山大学学报论丛 2006; 26: 197-200
- 35 邢涛, 张友文, 张玺. 新辅助放化疗治疗直肠癌33例分析. 中国民康医学 2008; 20: 39-40
- 36 罗琪, 张颂恩, 魏黎煌. 新辅助化放疗在局部进展期低位直肠癌保留肛门括约肌的作用. 世界华人消化杂志 2006; 14: 2247-2250
- 37 蔡怡. 卡培他滨联合放疗治疗局部进展期直肠癌临床效果. 中外医疗 2014; 25: 129-130
- 38 郁宝铭, 吴唯勤, 鄢宇飞. 卡培他滨在低位直肠癌新辅助治疗中的应用. 外科理论与实践 2003; 8: 184-186
- 39 Coco C, Valentini V, Manno A, Mattana C, Verbo A, Cellini N, Gambacorta MA, Covino M, Mantini G, Miccichè F, Pedretti G, Petito L, Rizzo G, Cosimelli M, Impiombato FA, Picciocchi A. Long-term results after neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced resectable extraperitoneal rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 311-318 [PMID: 16456636]
- 40 Sun PL, Li B, Ye QF. Effect of neoadjuvant cetuximab, capecitabine, and radiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of a phase II study. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 1325-1332 [PMID: 22430888]
- 41 Chan AK, Wong A, Jenken D, Heine J, Buie D, Johnson D. Posttreatment TNM staging is a prognostic indicator of survival and recurrence in tethered or fixed rectal carcinoma after preoperative chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 665-677 [PMID: 15708244]
- 42 王吉耀. 循证医学与临床实践(第2版). 北京: 科学技术出版社, 2006: 14

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

