

吉西他滨联合卡培他滨一线治疗晚期胰腺癌的Meta分析

谢德荣, 梁汉霖, 杨琼, 郭双双, 江志敏, 陈邓林

背景资料
GEM单药化疗为晚期胰腺癌标准的一线治疗, 前期Meta分析提示GEM联合化疗优于标准的GEM单药化疗。在此基础上, 对GEM联合CAP这亚一组进行Meta分析, 以探讨GEMCAP化疗方案一线治疗晚期胰腺癌的地位和价值。

谢德荣, 杨琼, 郭双双, 江志敏, 陈邓林, 中山大学附属第二医院肿瘤科 广东省广州市 510120
梁汉霖, 中山大学附属中山市人民医院化疗科 广东省中山市 528403
通讯作者: 谢德荣, 510120 中山大学附属第二医院肿瘤科。derongxie@126.com
电话: 020-81332616 传真: 020-84110956
收稿日期: 2007-03-16 接受日期: 2007-03-31

Gemcitabine plus capecitabine as a front-line therapy for advanced pancreatic cancer: a meta-analysis

De-Rong Xie, Han-Lin Liang, Qiong Yang Shuang-Shuang Guo, Zhi-Min Jiang, Deng-Lin Chen

De-Rong Xie, Qiong Yang Shuang-Shuang Guo, Zhi-Min Jiang, Deng-Lin Chen, Department of Oncology, The Second Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510120, Guangdong Province, China
Han-Lin Liang, Department of Chemotherapy, Zhongshan People's Hospital of Sun Yat-Sen University, Zhongshan 528403, Guangdong Province, China
Correspondence to: De-Rong Xie, Department of Oncology, The Second Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510120, Guangdong Province, China. derongxie@126.com
Received: 2007-03-16 Accepted: 2007-03-31

Abstract

AIM: To use a meta-analysis to explore the therapeutic effects of gemcitabine (GEM) plus capecitabine (CAP) as a front-line therapy in patients with advanced pancreatic cancer (APCa).

METHODS: A meta-analysis of all previously published and some unpublished studies were performed with a comprehensive search of the literatures included in MEDLINE, EMBASE, ASCO and ECCO. The meta-analysis included all randomized evidence to compare GEM plus CAP (GEMCAP) with GEM alone with respect to overall survival rate, objective remission rate and toxicities in APCa patients.

RESULTS: Of 316 reports, three randomized controlled trials involving 932 APCa patients were identified by two reviewers. The GEMCAP

combination group showed a significant improvement in 6-month survival rate ($RD = 0.07$, 95%CI 0.01-0.13, $P = 0.03$) and objective remission rate ($RD = 0.06$, 95%CI 0.02-0.10, $P = 0.004$). The incidence of WHO 3/4 grade hand-foot syndrome was higher in the GEMCAP combination group ($RD = 0.02$, 95%CI 0.00-0.04, $P = 0.02$). No significant differences were observed for other toxicities between the two arms.

CONCLUSION: GEMCAP combination chemotherapy may improve the six-month survival rate without significantly increasing toxicities besides that of hand-foot syndrome. Based on the available evidence, GEMCAP may be considered a standard front-line therapy for patients with APCa. Our results raise a critical issue that needs evaluating in future clinical trials.

Key Words: Pancreatic neoplasms; Chemotherapy; Gemcitabine; Capecitabine; Meta-analysis

Xie DR, Liang HL, Yang Q, Guo SS, Jiang ZM, Chen DL. Gemcitabine plus capecitabine as a front-line therapy for advanced pancreatic cancer: a meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(16):1868-1871

摘要

目的: 通过Meta分析, 探讨吉西他滨(GEM)与卡培他滨(CAP)联合化疗方案(GEMCAP)一线治疗晚期胰腺癌的地位和价值。

方法: 通过MEDLINE、EMBASE、ASCO、ECCO等数据库及论文集检索国内外已发表和未发表的相关文献。选择治疗组为GEMCAP方案化疗, 对照组为GEM单药化疗的晚期胰腺癌随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。由2位评价者分别按上述检索策略收集资料, 按纳入标准筛选文献, 主要对总生存率、其次是客观缓解率和毒副反应进行Meta分析。

结果: 从316篇文献中筛选出符合纳入标准的3个RCT, 涉及932例患者。GEMCAP联合化疗与GEM单药化疗相比, 联合化疗组半年生存率提高7%($RD = 0.07$, 95% CI 0.01-0.13, $P =$

0.03), 客观缓解率提高6%($RD = 0.06$, 95% CI 0.02-0.10, $P = 0.004$); 3/4度毒手足综合征增加2%($RD = 0.02$, 95% CI 0.00-0.04, $P = 0.02$), 其他毒副反应两组差别无统计学意义。

结论: GEMCAP方案治疗晚期胰腺癌, 可以改善患者的半年生存率, 没有明显增加毒副反应。现有的证据支持GEMCAP方案用于晚期胰腺癌的一线治疗, 值得进一步的临床试验。

关键词: 胰腺肿瘤; 化学疗法; 吉西他滨; 卡培他滨; Meta分析

谢德荣, 梁汉霖, 杨琼, 郭双双, 江志敏, 陈邓林. 吉西他滨联合卡培他滨一线治疗晚期胰腺癌的Meta分析. 世界华人消化杂志 2007;15(16):1868-1871
http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/1868.asp

0 引言

晚期胰腺癌化疗效果差, Meta分析显示吉西他滨(GEM)联合化疗优于标准的GEM单药化疗^[1-3], 联合化疗是今后的发展方向^[4], 但由于纳入分析的联合化疗方案包括GEM联合顺铂、奥沙利铂、5-氟尿嘧啶(5-FU)、卡培他滨(CAP)以及伊立替康等, 而Meta分析反映的仅仅是这些方案的总效应, 因而对临床缺乏实际的指导意义。因此有必要进行亚组分析, 寻找确切有效的联合化疗方案, 现有的证据不支持GEM联合5-FU^[5]、顺铂^[6-7]以及伊立替康^[8]。2005年第13届欧洲肿瘤年会报道GEM联合CAP治疗晚期胰腺癌, 可以显著改善患者的1 a生存率^[9], 美国NCCN将此研究结果引入新版(2006v.2)指引, 建议晚期胰腺癌可选用GEM与CAP两药联合的化疗方案(GEMCAP), 但证据级别较低(2A)。本文试图通过Meta分析, 探讨GEMCAP方案一线治疗晚期胰腺癌的地位和价值。

1 材料和方法

1.1 材料 以MEDLINE(1966-), EMBASE(1966-), 中国生物医学文献数据库(CBMdisc, 1981-), ASCO(1995/2006), ECCO论文集(2005/2006)等为主要来源, 文献截止日期为2006-10-20。中文检索词“胰腺肿瘤”, “胰腺癌”, “吉西他滨”, “健择”, “卡培他滨”, “希罗达”等; 英文检索词“pancreas”, “pancreatic neoplasms”, “pancreatic cancer”, “pancreatic carcinoma”, “pancreatic adenocarcinoma”, “gemzar”, “gemcitabine”, “capecitabine”, “xeloda”等,

表 1 纳入研究的3项前瞻性随机临床研究

研究	分组	n	生存率(%)		Jadad评分 (分)
			6 mo	1 a	
Cunnin- gham ^[9]	GEM	266	50	19	3
	GEM+ CAP	267	62	26	
Scheith- auer ^[11]	GEM	42	59.4	37.2	3
	GEM+ CAP	41	67.7	31.8	
Herma- nn ^[12]	GEM	157	62	27	3
	GEM+ CAP	159	60	31	

应用要点
GEMCAP联合化疗方案半年生存率提高7%, 而没有明显增加毒副反应, 现有证据支持GEMCAP方案用于晚期胰腺癌的一线治疗。

语种不限。结果共检出文献316篇。

1.2 方法

1.2.1 纳入标准 原始研究类型为前瞻性随机对照临床研究(RCT); 研究对象为不可切除的胰腺癌(局部晚期和远处转移), 有病理诊断, 无胰腺癌以外的肿瘤, 血象、肝肾功能基本正常, 能耐化疗; 研究内容为晚期胰腺癌GEMCAP方案化疗与GEM单药化疗对比的RCT, 治疗组为GEMCAP方案化疗, 对照组为GEM单药化疗, 均为一线治疗, 无接受研究内容以外的其他抗癌治疗。原始文献有明确的随访截尾时的存活例数或有清晰的生存曲线, 随访率>95%。

1.2.2 资料收集与分析 由2位评价者分别按上述检索策略收集资料, 严格按纳入标准进行文献筛选, 纳入研究的文献质量评价采用Jadad质量记分法^[10]。从316条文献中, 经2位评价者共同讨论, 最后有3项前瞻性随机临床研究纳入分析(表1)。对纳入研究的3篇文献的参考文献进行扩大检索, 未发现新的符合纳入标准的文献。

统计学处理 由Meta分析软件RevMan4.28完成(从Cochrane图书馆下载)。所有变量都采用离散型模式来分析, 其结局变量为接受GEMCAP联合化疗的患者和接受GEM单药化疗的患者生存率和各种毒副反应等的差值, 即治疗优势(risk difference, RD), 部份生存率由生存曲线获得。研究结果的异质性分析: 指各研究的一致性 or 趋向性分析, 用检验统计量 q 表示。

2 结果

2.1 疗效分析 所有观察指标的异质性检验, P 值均大于0.05, 提示各个研究间具有良好的同质性。GEMCAP联合化疗组生存率、客观有效率均优于GEM单药组(表2)。

2.2 毒副反应分析 主要对WHO 3/4度毒副反应

名词解释

Meta分析, 又称汇总分析或荟萃分析, 是汇总多个研究结果而进行总体效应评价的一种分析方法。Meta分析是对传统综述的一种改进, 通过回顾性和观察性地对多个研究结果效应合并, 从而变相地增大了样本含量, 增大了检验效能, 在现有资料基础上产生新知识的综合, 从而解决研究结果的矛盾、改善效应估计值, 对某一问题的综合研究提供系统的可接受的客观方法。

表 2 GEMCAP联合与GEM单药化疗疗效比较

疗效	例数(n/M)		异质性检验		RD(fixed)95% CI		显著性检验	
	联合组	单药组	χ^2	P			Z	P
6 mo SR	289/467	255/465	4.20	0.12	0.07	0.01-0.13	2.20	0.03
1 a SR	133/467	109/465	1.67	0.43	0.05	-0.01-0.11	1.77	0.08
1 a SR ¹	120/426	93/423	0.29	0.59	0.06	0.00-0.12	2.09	0.04
ORR	68/466	41/448	1.89	0.37	0.06	0.02-0.10	2.84	0.004

¹剔除Scheithauer试验后结果。

表 3 GEMCAP联合与GEM单药化疗主要毒副反应比较

疗效	例数(n/M)		异质性检验		RD(fixed)95% CI		显著性检验	
	联合组	单药组	χ^2	P			Z	P
粒细胞减少症	83/462	62/458	0.58	0.75	0.04	0.00-0.09	1.86	0.06
血小板减少症	16/462	10/458	2.00	0.37	0.01	-0.01-0.03	1.15	0.25
贫血	14/462	15/458	2.24	0.33	0.00	-0.03-0.02	0.22	0.83
恶心/呕吐	11/462	10/458	1.37	0.50	0.00	-0.02-0.02	0.20	0.85
腹泻	13/462	6/458	4.08	0.13	0.01	0.00-0.03	1.57	0.12
手足综合征	7/307	0/305	0.01	0.94	0.02	0.00-0.04	2.36	0.02

进行分析, 除手足综合征GEMCAP联合化疗组高于单药组2%外, 其他毒副反应两组差异无统计学意义(表3)。

3 讨论

CAP为5-FU前体药物, 在体内经过一系列的酶促反应如胸苷磷酸化酶(TP)作用而活化, 经二氢嘧啶脱氢酶(DPD)降解而灭活。有研究表明, 胰腺癌组织中TP的含量平均为癌旁正常组织的74倍, TP/DPD比值也较正常胰腺组织明显升高, 提示CAP在胰腺癌组织中选择性活化, 对治疗胰腺癌有一定的应用价值^[13]。I/II期临床试验也显示GEMCAP治疗胰腺癌无严重的毒副反应、耐受性良好, 且有一定的疗效^[14]。2003年Scheithauer *et al*^[11]报道第一个GEMCAP与GEM单药比较的随机临床试验, 结果联合化疗未能改善患者的生存; 2005年Herrmann *et al*^[12]的研究也为阴性结果, 但Cunningham *et al*^[9]的研究却取得了显著的生存获益, 1 a生存率联合组高达26%, 优于单药组的19%。可见目前仅有的3个RCT结果不甚一致, 因此有必要进行Meta分析, 探讨联合化疗在治疗晚期胰腺癌的地位和价值, 为临床提供高级别的证据。我们对国内外多个医学数据库、重要的肿瘤学术会议资料进行多重检索, 严格按研究前制定的纳入标准进行筛选, 最后共有3个(1个II期、2个III期)RCT符合纳入标准, Jadad

评分均为3分, 可见本分析的原始研究均为高质量的临床研究。3个研究中有2个为阴性结果, 推测发表偏倚的可能性较小。2个III期临床试验的研究方案相似, GEM单药组的剂量及用法相同, 联合化疗组Cunningham *et al*^[9]采用每周一次的GEM 1000 mg/m², 连用3 wk, CAP 1660 mg/m²连用21 d, 4 wk重复; 而Herrmann *et al*^[12]则为第1、8天应用GEM 1000 mg/m², CAP 1300 mg/m²连用14 d, 3 wk重复; 前者的剂量强度高于后者, 这可能是Cunningham *et al*^[9]的研究为阳性结果而Herrmann *et al*^[12]的研究为阴性结果的原因之一, 但异质性检验, $P>0.05$, 提示研究间同质性良好, 因而本研究具有较高的可信度。

晚期胰腺癌的化疗似乎到了一个平台期, 生存情况难有大幅度的改善。因此, 本Meta分析将生存率的改善作为研究的主要终点指标。联合化疗可以提高患者半年生存率7%(95% CI: 0.01-0.13, $P=0.03$), 1 a生存率提高5%(95% CI: -0.01-0.10, $P=0.08$)也有改善的趋势。考虑到Scheithauer *et al*^[11]的研究为II期临床研究, 且GEM的用法为探索性研究, 即2200 mg/m², 双周重复, 目前临床上基本上不采用该用法, 因此可以将该研究从Meta分析中剔除, 剔除后的分析结果显示联合化疗组1 a生存率提高6%(95% CI: 0.00-0.12), 具有统计学意义($P=0.04$)。客观有效率为本研究的次要观察指标, 结果联合化疗组

也有统计学意义地提高6%(95% CI: 0.02-0.10, $P = 0.004$). 可见, GEMCAP联合化疗方案, 可以提高客观有效率, 且有效率的提高可转化为生存获益. 晚期胰腺癌为不可治愈性疾病, 现有措施均为姑息性治疗, 因此改善生活质量为评价疗效的另一个重要指标, 但3个研究均未涉及生活质量的评价. 临床获益反应率(CBR)可部分反映生活质量的改善情况, 但仅有1个研究^[11]提供CBR相关数据, 联合组48.4%(15/31), 似高于单药组的33.3%(10/30).

联合化疗是否增加毒副反应自然成为临床医生关注的另一个问题. 联合化疗3/4度骨髓毒性包括粒细胞减少症、血小板减少症及贫血, 以及消化道毒性恶心/呕吐、腹泻等并没有明显提高, 与单药组比较差别无统计学意义; 手足综合征是CAP的主要毒性之一, 联合组发生率2.3%, 较单药组高2% (95% CI: 0.00-0.04, $P = 0.02$), 但与其他疾病单药应用CAP相似^[15], 联合GEM并没有增加CAP的相关毒副反应.

总之, GEMCAP方案治疗晚期胰腺癌, 可以改善患者的半年生存率, 而没有明显增加毒副反应. 现有证据支持GEMCAP方案用于晚期胰腺癌的一线治疗, 值得进一步的临床试验.

4 参考文献

- 1 Liang HL. Comparing gemcitabine-based combination chemotherapy with gemcitabine alone in Inoperable Pancreatic Cancer: A meta-analysis. *J Clin Oncol*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings, 23 (16 suppl): 4110
- 2 梁汉霖, 王羽, 谢德荣. 关于晚期胰腺癌的Meta分析: 吉西他滨联合化疗与吉西他滨单药. 循证医学 2005; 5: 156-165
- 3 Xie DR, Liang HL, Wang Y, Guo SS, Yang Q. Meta-analysis on inoperable pancreatic cancer: a comparison between gemcitabine-based combination therapy and gemcitabine alone. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6973-6981
- 4 王羽, 梁汉霖, 郭双双, 谢德荣. 正在进行的晚期胰腺癌临床试验. 中国肿瘤临床 2005; 32: 1197-1199
- 5 郭双双, 王羽, 杨琼, 谢德荣. 吉西他滨联合5-FU或卡培他滨与吉西他滨单药治疗晚期胰腺癌对比的Meta分析. 循证医学 2006; 6: 42-47
- 6 Xie de R, Liang HL, Wang Y, Guo SS. Meta-analysis of inoperable pancreatic cancer: gemcitabine combined with cisplatin versus gemcitabine alone. *Chin J Dig Dis* 2006; 7: 49-54
- 7 谢德荣, 梁汉霖, 王羽, 郭双双, 杨琼, 江志敏. 吉西他滨联合顺铂与吉西他滨单药化疗治疗晚期胰腺癌比较的Meta分析. 中国肿瘤临床 2006; 33: 1424-1427
- 8 杨琼, 江志敏, 郭双双, 王羽, 梁汉霖, 谢德荣. 吉西他滨联合伊立替康一线治疗晚期胰腺癌随机对照临床试验的Meta分析. 岭南现代临床外科 2007; 7: 101-103
- 9 Cunningham D, Chau I, Stocken D, Davies C, Dunn J, Valle J, Smith D, Steward W, Harper P, Neoptolemos. Phase III randomised comparison of gemcitabine (GEM) versus gemcitabine plus capecitabine (GEM-CAP) in patients with advanced pancreatic cancer. European Cancer Conference (ECCO 13), presentation/abstract PS11, Paris, France, 2005 November 2. *Eur J Cancer Supplements* 2005; 3: 4
- 10 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
- 11 Scheithauer W, Schull B, Ulrich-Pur H, Schmid K, Raderer M, Haider K, Kwasny W, Depisch D, Schneeweiss B, Lang F, Kornek GV. 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: 97-104
- 12 Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, Glimelius B, Saletti P, Bajetta E, Schueller J, Bernhard J, Dietrich D, Scheithauer D. Gemcitabine (G) plus capecitabine (C) versus G alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer. A randomized phase III study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) and the Central European Cooperative Oncology Group (CECOG). *J Clin Oncol*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings, 23 (16 suppl): 4010
- 13 虞先浚, 蒋永剑, 傅德良, 倪泉兴. 胰腺癌中胸苷磷酸化酶和二氢嘧啶脱氢酶含量及其比值的测定. 中华肿瘤杂志 2004; 26: 618-620
- 14 Hess V, Salzberg M, Borner M, Morant R, Roth AD, Ludwig C, Herrmann R. Combining capecitabine and gemcitabine in patients with advanced pancreatic carcinoma: a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 66-68
- 15 管忠震, 刘冬耕, 郁宝铭, 吴唯勤, 时德, 赵瑜, 魏于全, 邹立群, 伍晓汀, 庄文, 冯奉仪, 张频, 于世英, 熊慧华, 付强, 郑树, 黄建瑾, 伍钢, 杨传永, 孙圣荣, 阮庆兰. 希罗达 一线治疗晚期或复发性结直肠癌. 中华肿瘤杂志 2004; 26: 119-121

同行评价
本文设计合理, 统计学处理正确, 讨论客观, 行文流畅. 对胰腺癌吉西他滨联合卡培他滨方案化疗进行Meta分析. 国内这方面的文章尚少. 对临床有重要指导价值.

电编 何基才 编辑 王晓瑜