

• 临床研究 •

卡铂对比顺铂联合第三代化疗药物治疗晚期非小细胞肺癌的 Meta 分析更新

林建芳[△], 黄传钱, 倪晓晓, 武文娟, 郑方静, 赖红华
352100 福建 宁德, 福建医科大学附属宁德市医院 放疗科

[摘要] 目的:分析探讨在晚期非小细胞肺癌化疗中卡铂对比顺铂联合第三代化疗药物的疗效及安全性差异。方法:通过数据库计算机检索平台检索 2013 年 4 月至 2019 年 4 月国内外公开发表的关于卡铂和顺铂联合第三代化疗药物治疗晚期非小细胞肺癌的随机对照研究,提取数据进行定量合成分析,并将数据与 2013 年 de Castria 等发表的类似 Meta 分析数据进行合并分析,分析主要指标为客观缓解率、生存分析,次要指标为不良反应发生率。结果:最终纳入分析的研究为 13 项,共 2 527 例患者,其中卡铂组 1 033 例,顺铂组 1 494 例。卡铂组客观缓解率为 38.24%,顺铂组为 32.46%,二者差异无统计学意义。其中 4 项研究提供了完整的生存资料,生存分析提示卡铂组较顺铂组有更好的生存优势,差异有统计学意义($HR=0.87$, $95\% CI=0.78\sim 0.98$, $P=0.020$)。论及不良反应,仅在耳毒性方面,顺铂组发生率(13.67%)高于卡铂组(2.68%)($RR=0.19$, $95\% CI=0.11\sim 0.33$, $P<0.001$)。与 de Castria 等人发表的数据合并分析后显示,卡铂组客观缓解率为 30.42%,顺铂组为 30.62%,二者差异无统计学意义。共 12 项生存资料合并分析后提示,卡铂组较顺铂组有更好的生存优势($HR=0.88$, $95\% CI=0.79\sim 0.98$, $P=0.020$);在不良反应方面,卡铂组恶心、呕吐及肾功能损害、耳毒性发生率低于顺铂组($RR: 0.72, 0.43, 0.28; 95\% CI: 0.59\sim 0.90, 0.32\sim 0.56, 0.12\sim 0.67; P<0.050$),而 III~IV 度血小板下降发生率卡铂组高于顺铂组,差异有统计学意义($RR=2.17$, $95\% CI=1.24\sim 3.80$, $P=0.007$), III~IV 度白细胞下降发生率卡铂组高于顺铂组,差异无统计学意义($RR=1.16$, $95\% CI=0.99\sim 1.34$, $P=0.060$)。结论:对晚期非小细胞肺癌患者,应用卡铂联合第三代化疗药物方案化疗较顺铂联合第三代化疗药物虽无更好的客观缓解率,但有更好的生存优势。同时需注意的是,卡铂组有更强的血液学毒性,而顺铂组有更高的消化道及耳、肾毒性。

[关键词] 卡铂;顺铂;非小细胞肺癌;Meta 分析

[中图分类号] R734.2;R730.53;R499 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2019.10.004

引文格式: Lin JF, Huang CQ, Ni XX, et al. An update of Meta-analysis on carboplatin versus cisplatin combined with third-generation chemotherapy drugs in the treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. J Cancer Control Treat, 2019, 32(10):880-888. [林建芳, 黄传钱, 倪晓晓, 等. 卡铂对比顺铂联合第三代化疗药物治疗晚期非小细胞肺癌的 Meta 分析更新[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(10):880-888.]

An Update of Meta-Analysis on Carboplatin Versus Cisplatin Combined with Third-Generation Chemotherapy Drugs in the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

Lin Jianfang, Huang Chuanqian, Ni Xiaoxiao, Wu Wenjuan, Zheng Fangjing, Lai Honghua
Department of Radiotherapy, Ningde Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Ningde 352100, Fujian, China

Corresponding author: Lin Jianfang, linjf68@163.com

[Abstract] **Objective:** To analyze and discuss the efficacy and safety of carboplatin combined with third-generation chemotherapy drugs or cisplatin combined with third-generation chemotherapy drugs in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** Randomized controlled trials comparing carboplatin to cisplatin combined with third-generation chemotherapy drugs in the treatment of advanced NSCLC from April 2013 to April 2019 were identified. Then we extracted data for quantitative synthesis analysis. These da-

[收稿日期] 2019-06-25 **[修回日期]** 2019-09-01

[通讯作者] [△]林建芳, E-mail: linjf68@163.com

ta were reanalyzed with data from the meta-analysis done by de Castria et al in 2013. The primary endpoint were objective response rate and survival analysis, and the secondary endpoint was incidence of adverse reactions. **Results:** Thirteen trials that included 2527 patients were analyzed, with 1033 patients in the carboplatin group and 1494 patients in the cisplatin group. Data of the 13 trials showed that the objective response rate was 38.24% in the carboplatin group and 32.46% in the cisplatin group, and there was no statistically significant difference between the two groups. The carboplatin group had a survival advantage over the cisplatin group ($HR = 0.87$, $95\% CI = 0.87 - 0.98$, $P = 0.020$). The incidence of ototoxicity in the cisplatin group was higher than that in the carboplatin group (13.67% vs 2.68%, $RR = 0.19$, $95\% CI = 0.11 - 0.33$, $P < 0.001$). After combined with data published by de Castria et al, results showed that the objective response rate in the carboplatin group was 30.42% and that in the cisplatin group was 30.62%, and there was no significant difference between the two groups. A total of 12 trials provided survival data. The combined analysis of these data suggested that the carboplatin group had a survival advantage over the cisplatin group ($HR = 0.88$, $95\% CI = 0.79 - 0.98$, $P = 0.020$). The carboplatin group was associated with a lower incidence of nausea, vomiting, renal impairment and ototoxicity ($RR: 0.72, 0.43, 0.28$; $95\% CI: 0.59 - 0.90, 0.32 - 0.56, 0.12 - 0.67$; $P < 0.050$) and higher incidence of severe thrombocytopenia ($RR = 2.17$, $95\% CI = 1.24 - 3.80$, $P = 0.007$) and leukopenia ($RR = 1.16$, $95\% CI = 0.99 - 1.34$, $P = 0.060$). **Conclusion:** Cisplatin combined with third-generation chemotherapy drugs for advanced NSCLC has no advantage over carboplatin combined with third-generation chemotherapy drugs in the objective response rate, but the former has survival advantage over the latter. It is notable that the carboplatin group shows stronger hematology toxicity, while the cisplatin group shows higher incidence of nausea, vomiting, ototoxicity and renal toxicity.

[Key words] Carboplatin; Cisplatin; Non-small cell lung cancer; Meta-analysis

肺癌是世界第一大癌,虽然近年来分子靶向、血管靶向及免疫靶向等多种新型治疗手段使晚期肺癌患者的预后得到了明显的改善,生活质量也得到显著提高,多数患者在治疗之初都更愿意接受这些新型治疗手段,而使传统三大治疗手段之一的化疗地位受到了严重的挑战,但这些新型治疗手段并非万能,也有耐药及花费大等缺点,为最大限度延长晚期肺癌患者的生存时间,终将于病程的或早或晚使用到化疗,故传统的化疗手段不能丢弃。铂类是传统的肺癌重要有效化疗药物之一,尤其是顺铂与卡铂,已经经受了几十年的实践考验,铂类与近 20 年来相继问世的第三代化疗药物,包括吉西他滨、长春瑞滨、紫杉醇类及培美曲塞等组成的两药方案是晚期肺癌化疗最经典的一线方案,而这两类铂类在这些经典方案中的应用孰优孰劣,临床上应该如何抉择,至今仍有一定的争论。为了进一步明确顺铂和卡铂在晚期非小细胞肺癌的治疗中疗效和安全性方面是否存在差异,本人收集了 2013 年至今发表的所有关于顺铂和卡铂联合第三代化疗药物在晚期非小细胞肺癌治疗中的随机对照研究中符合纳入标准的研究进行 Meta 分析,并与 de Castria 等人已发表的类似研究数据进行汇总分析,更新结论,结果如下:

1 材料和方法

1.1 文献检索

通过计算机检索平台 Pubmed、Ovid、Central、万

方数据知识服务平台、中国知网(CNKI)、维普资讯中文科技期刊数据库(VIP)、全国图书馆参考咨询联盟、百度学术等检索 2013 年 4 月至 2019 年 4 月国内外公开发表的关于卡铂和顺铂联合第三代化疗药物治疗晚期非小细胞肺癌的随机对照研究,先以“cisplatin/cisplatinum/DDP”“carboplatin/paraplatin/CBP”“lung cancer/lung tumor/lung carcinoma”为检索词检索英文期刊及论文,以“顺铂/DDP”“卡铂/CBP”“肺癌”检索中文期刊及论文,然后通过阅读标题、摘要人工进行二次检索,最后再人工通过阅读全文排除重复文献,筛选合格文献纳入本研究。

1.2 纳入研究的筛选

1.2.1 纳入标准 ①研究对象:经组织病理学确诊的局部晚期及转移性晚期(III~IV 期)非小细胞肺癌患者;②干预措施:包含卡铂和顺铂联合第三代化疗药物的治疗,要求除卡铂和顺铂外,两组化疗方案中的另外一种化疗药物必须一致;③研究设计类型:随机对照研究,无论是否采用盲法;④结局指标:主要结局指标包括客观缓解率[采用世界卫生组织疗效评价标准或实体瘤的疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)]、中位生存期、1 年生存率、生存分析数据等其中的一项或几项;次要结局指标为安全性指标,包括化疗各种相关不良反应发生率及严重程度[采用美国国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)或世界卫生组织毒性分级标准]。

1.2.2 排除标准 ①研究对象为小细胞肺癌或早期非小细胞肺癌(I~II 期)或其它癌种的研究;②干预措施不包括顺铂和卡铂,或者除顺铂和卡铂外化疗方案中包含的另外一种化疗药物在两组间不一致或非第三代化疗药物;③回顾性研究等非随机对照研究;④结局指标不合格的研究。符合以上任意一条予以排除。

1.3 纳入研究的质量评价

所有纳入的研究采用 Jadad 量表进行质量评价,此量表包括三个方面内容:①随机分组序列的产生方法:通过计算机或随机数字表产生的随机序列(2 分);试验仅提到随机分配,未交代具体随机方法(1 分);半随机或准随机试验(0 分);②双盲法:描述了双盲实施的具体且恰当的方法(2 分);试验仅提及采用双盲,未交代具体方法(1 分);双盲方法不恰当(0 分);③退出与失访:详细描述了退出与失访的病例数及退出理由(1 分);未提及退出与失访(0 分)。

1.4 资料提取

由 6 位研究者分两组独立进行检索及筛选研究,然后交互核对筛选结果,对意见不一致的研究经过讨论后决定是否纳入。最终纳入的研究由 6 位研究者合作共同提取资料,包括:①一般资料,包括题目、作者姓名、发表日期、文献来源等;②研究基本特征,包括样本量、性别比例、分期情况及组织学分类

表 1 纳入研究的基本特征

Table 1. General Characteristics of Included Trails

First author and published year	Number of cases	Intervention	Dosage	Age (year)	Stage (%)	Male (%)	Squamous (%)	Jadad
Liu RJ 2015 ^[3]	29	NVB-CBP	100mg/m ²	50.0 - 80.0	6.90	82.76	51.72	2
	32	NVB-DDP	120mg/m ²		9.38	81.25	56.25	
Yan F 2018 ^[4]	31	GEM-CBP	AUC 4 - 6	57.8 ± 3.4 (33.0 - 78.0)	45.16	58.06	38.71	2
	32	GEM-DDP	90 - 120mg/m ²	57.3 ± 3.7 (31.0 - 79.0)	50.00	56.25	34.38	
Song Q 2014 ^[5]	50	GEM-CBP	AUC 6	64.8 ± 5.9 (61.0 - 73.0)	-	70.00	70.00	2
	50	GEM-DDP	80mg/m ²	65.1 ± 4.8 (60.0 - 74.0)	-	68.00	66.00	
Zhu WK 2014 ^[6]	35	GEM-CBP	AUC 5	68.5	34.29	64.29	55.71	1
	35	GEM-DDP	80mg/m ²					
Zhou W 2016 ^[7]	31	PEM-CBP	400mg/m ²	55.9 ± 5.4 (41.0 - 79.0)	-	61.29	-	1
	31	PEM-DDP	75mg/m ²	56.2 ± 5.6 (40.0 - 76.0)	-	58.06	-	

(Table 1 continues on next page)

情况等;③主要结局指标,包括客观缓解率、中位生存期、1 年生存率、生存分析数据等;次要结局指标,即化疗各种相关不良反应发生情况;④研究质量评价得分。

1.5 统计处理

本研究客观缓解率和不良反应发生率分析采用相对危险度(relative risk, RR)及其 95% 可信区间(95% CI)为效应统计量,生存分析采用风险比(hazard ratio, HR)及其 95% CI 为效应统计量,对于原始文献未提供 HR 和 95% CI 者通过生存曲线或 P 值、发生事件数等来计算 HR 及其 95% CI^[1-2]。采用 Q 统计量的 I² 检验来分析统计学异质性,但不论异质性如何,均采用随机效应模式合并数据。并采用漏斗图及 Egger 法对发表偏倚进行检测。统计主要应用 Revman 5.3 软件,部分辅助使用 Stata 15 软件完成。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检文献共 968 篇,阅读标题、摘要,初步排除重复及不符合要求的文献 913 篇,进一步阅读全文排除文献 42 篇,最终纳入分析文献 13 篇,共 2 527 例患者,其中卡铂组 1 033 例,顺铂组 1 494 例。

2.2 纳入研究的基本特征及质量评价结果

入选 13 项研究的基本特征及 Jadad 量表评分情况见表 1。

(Continued from previous page)

First author and published year	Number of cases	Intervention	Dosage	Age (year)	Stage (%)	Male (%)	Squamous (%)	Jadad
Mao LP 2013 ^[8]	40	PEM-CBP	300mg/m ²	68.5 (60.0 - 75.0)	60.00	42.50		2
	40	PEM-DDP	100mg/m ²					
Li PY 2017 ^[9]	40	NVB-CBP	80mg/m ²	57.0 ± 4.0 (43.0 - 75.0)	68.75	93.75	60.00	1
	40	NVB-DDP	80mg/m ²					
Zhao LD 2015 ^[10]	122	PTX-CBP	AUC 5	42.0 - 76.0	-	63.93	-	3
	122	PTX-DDP	75mg/m ²					
Liu J 2015 ^[11]	50	PTX-CBP	300mg/m ²	59.4 ± 5.9 (47.0 - 72.0)	56.00	53.00	41.00	1
	50	PTX-DDP	25mg/m ²					
Schuette WHW 2013 ^[12]	65	PEM-CBP	AUC 6	63.0	89.23	70.77	23.81	2
	65	PEM-DDP	75mg/m ²					
Zhang M 2014 ^[13]	57	PTX-CBP	300mg/m ²	52.7 ± 5.8 (38.0 - 67.0)	-	56.14	50.88	1
	57	PTX-DDP	25mg/m ²					
Saad AS, et al 2017 ^[14]	30	GEM-CBP	AUC 5	-	100.00	-	100.00	2
	30	GEM-DDP	80mg/m ²					
Ferry D, et al 2017 ^[15]	453	GEM-CBP	AUC 6	63.0 (29.0 - 83.0)	31.79	59.16	34.44	3
	910	GEM-DDP	80mg/m ² 50mg/m ²					

NVB; Navelbine; CBP; Carboplatin; DDP; Cisplatin; GEM; Gemcitabine; PEM; Pemetrexedisodium; PTX; Paclitaxel.

2.3 客观缓解率

客观缓解包括完全缓解 (complete response, CR) 及部分缓解 (partial response, PR), 纳入的 13 项研究均提供了客观缓解病例数, 卡铂组 1 033 例患者中出现 395 例 CR 或 PR, 客观缓解率为 38.24%,

顺铂组 1 494 例患者中出现 485 例 CR 或 PR, 客观缓解率为 32.46%。Meta 分析结果显示, 在客观缓解率方面, 卡铂组与顺铂组差异无统计学意义。研究无明显异质性和发表偏倚。合并结果、漏斗图及 Egger 检验结果见图 1~3。

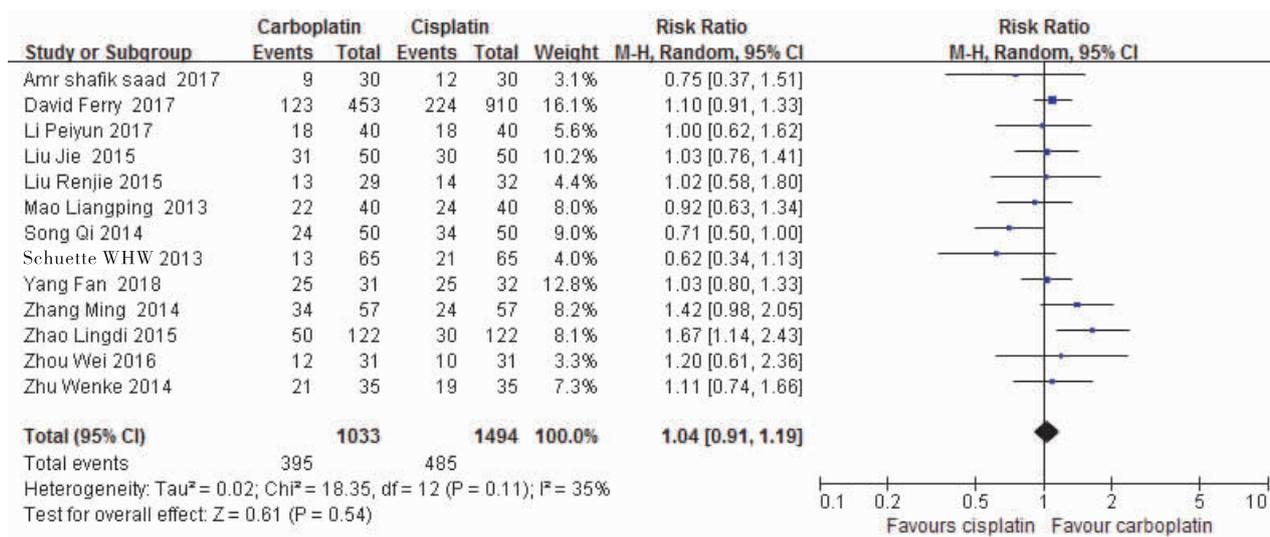


图 1 客观缓解率比较结果

Figure 1. Objective Response Rates in Different Studies

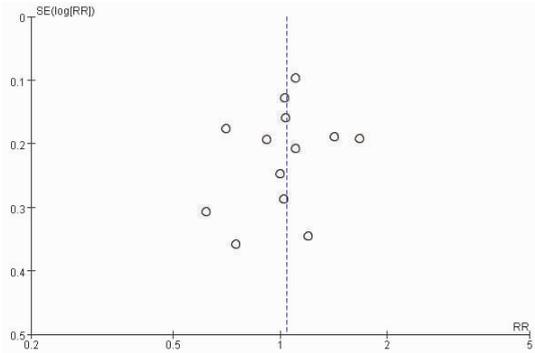


图 2 客观缓解率漏斗图
Figure 2. Funnel Plot of Objective Response Rate

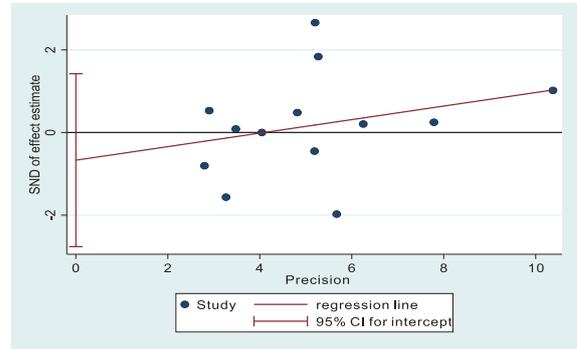


图 3 客观缓解率 Egger 检验结果
Figure 3. Objective Response Rate in Egger's Test
Number of studies = 13; Root MSE = 1.26; $P = 0.495$

2.4 生存分析

纳入研究中仅有 4 项提供了较为完整的生存资料,经合并分析后显示,卡铂组在治疗随访期间较顺铂组有更低的死亡风险,差异有统计学意义($HR =$

$0.87, 95\% CI = 0.78 \sim 0.98, P = 0.020$),研究无明显异质性和发表偏倚。合并结果、漏斗图及 Egger 检验结果见图 4~6。

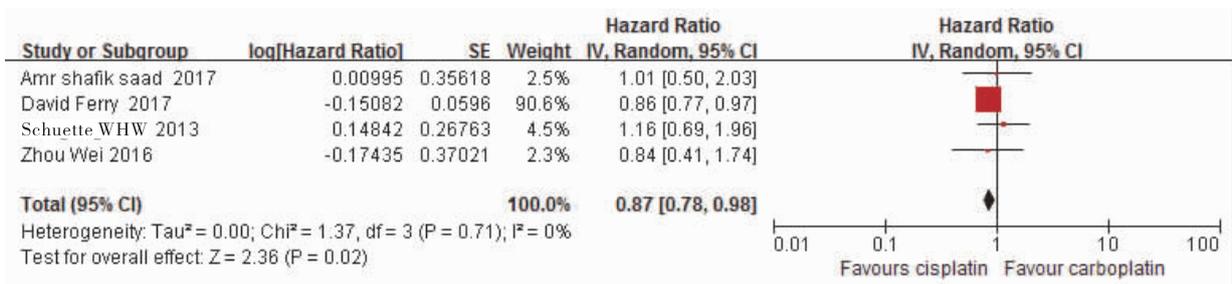


图 4 生存分析结果
Figure 4. Result of Survival Analysis

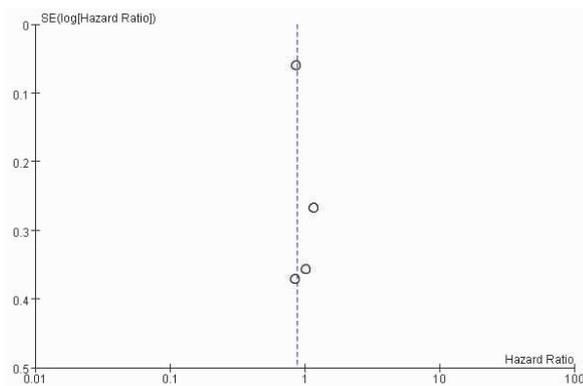


图 5 生存分析漏斗图
Figure 5. Funnel Plot of Survival Analysis

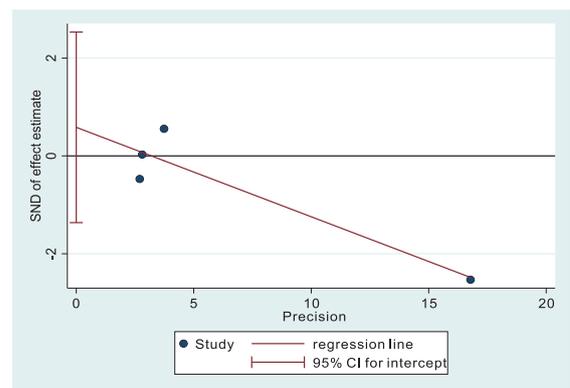


图 6 生存分析 Egger 检验结果
Figure 6. Result of Survival Analysis in Egger's Test
Number of studies = 4; Root MSE = 0.61; $P = 0.326$

2.5 不良反应发生率

纳入的 13 项研究均提供了与治疗相关的多种不良反应数据,经合并分析提示在 I~II 度白细胞下降($RR = 1.03, 95\% CI = 0.85 \sim 1.25, P = 0.74$)、III~IV 度白细胞下降($RR = 1.09, 95\% CI = 0.86 \sim 1.37, P = 0.48$)、I~II 度血小板下降($RR = 1.19,$

$95\% CI = 0.62 \sim 2.28, P = 0.59$)、III~IV 度血小板下降($RR = 2.26, 95\% CI = 0.72 \sim 7.10, P = 0.16$)、血红蛋白下降($RR = 1.17, 95\% CI = 0.72 \sim 1.92, P = 0.52$)、恶心呕吐($RR = 0.78, 95\% CI = 0.57 \sim 1.07, P = 0.12$)、肝毒性($RR = 1.12, 95\% CI = 0.72 \sim 1.75, P = 0.61$)、肾毒性($RR = 0.67, 95\% CI =$

0.32 ~ 1.42, $P=0.30$)、脱发 ($RR=0.95$, $95\% CI=0.79 \sim 1.13$, $P=0.54$)、周围神经毒性 ($RR=1.01$, $95\% CI=0.58 \sim 1.75$, $P=0.98$)及总的不良事件发生率 ($RR=0.98$, $95\% CI=0.84 \sim 1.14$, $P=0.82$)方面,卡铂组和顺铂组差异无统计学意义,仅在耳毒性方面,顺铂组要高于卡铂组,卡铂组发生率为 2.68%,顺铂组发生率为 13.67%, RR 为 0.19, $95\% CI$ 为 0.11 ~ 0.33, $P<0.001$ 。

2.6 Meta 更新结果

de Castria 等于 2013 年发表了一篇类似文章^[16],检索了各数据库从最早资料开始至 2013 年 3

月的相关研究,入选标准及排除标准、结局指标等均与本研究类似,为最新发表的相关 Meta 分析,因此将其结果与本研究结果进行再合并分析,更新关于卡铂对比顺铂联合第三代化疗药物在晚期非小细胞肺癌治疗中的 Meta 分析结果。

2.6.1 合并客观缓解率 合并分析结果显示卡铂组客观缓解率为 30.42%,顺铂组客观缓解率为 30.62%,二者差异无统计学意义,研究无明显异质性及发表偏倚。合并结果、漏斗图及 Egger 检验结果见图 7 ~ 10。

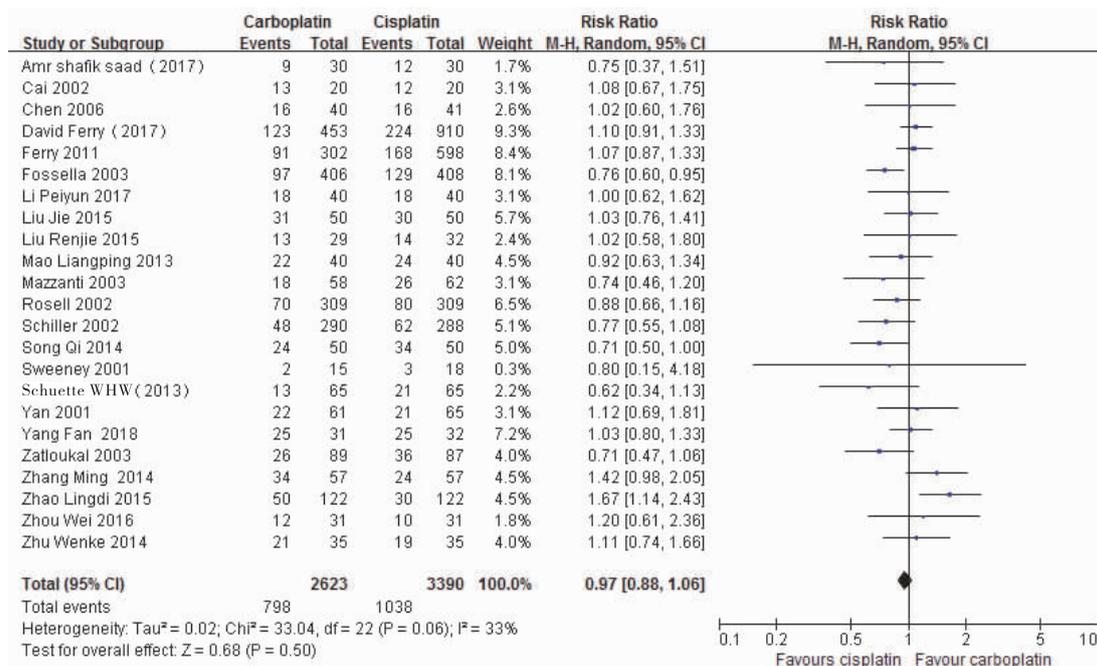


图 7 总客观有缓解率比较结果

Figure 7. Total Objective Response Rates in Different Studies

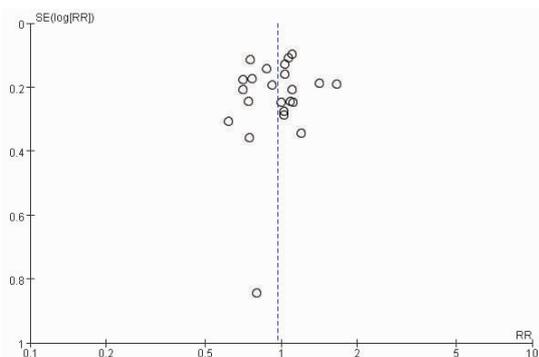


图 8 总客观有缓解率漏斗图

Figure 8. Funnel Plot of Total Objective Response Rate

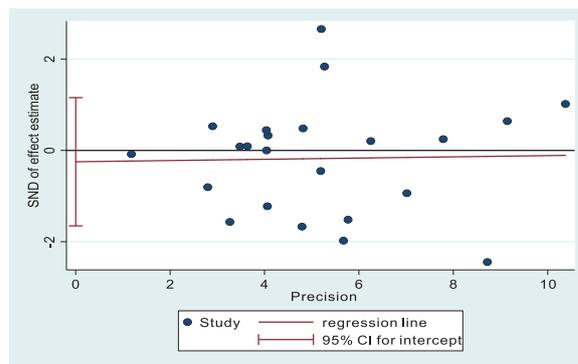


图 9 总客观缓解率 Egger 检验结果

Figure 9. Result of Total Objective Response Rate in Egger's Test

Number of studies = 23; Root MSE = 1.25; $P=0.716$ 计学意义 ($HR=0.88$, $95\% CI=0.79 \sim 0.98$, $P=0.020$),研究无明显异质性和发表偏倚。合并结

2.6.2 合并生存分析 合并结果提示卡铂组在治疗随访期间较顺铂组有更低的死亡风险,差异有统

果、漏斗图及 Egger 检验结果见图 10 ~ 12。

2.6.3 合并不良反应发生情况 合并结果显示在恶心、呕吐及肾功能损害、耳毒性方面卡铂组发生率低于顺铂组,卡铂组发生率分别为 44.40%、9.28%、2.77%,顺铂组发生率分别为 54.33%、21.99%、11.39%,差异有统计学意义,RR 分别为 0.72、0.43、0.28,95% CI 分别为 0.59 ~ 0.90、0.32 ~ 0.56、0.12 ~ 0.67, $P < 0.050$,而卡铂组 III ~ IV 度血小板下降发生率 (13.93%) 高于顺铂组 (6.47%),差异有统计学意义 ($RR = 2.17$, 95% $CI = 1.24 \sim 3.80$, $P = 0.007$), III ~ IV 度白细胞下降发

生率 (30.68%) 亦趋向高于顺铂组 (26.27%),差异接近有统计学意义 ($RR = 1.16$, 95% $CI = 0.99 \sim 1.34$, $P = 0.060$)。而在 I ~ II 度白细胞下降 ($RR = 0.97$, 95% $CI = 0.88 \sim 1.07$, $P = 0.53$)、I ~ II 度血小板下降 ($RR = 1.44$, 95% $CI = 0.80 \sim 2.60$, $P = 0.23$) 及肝毒性 ($RR = 1.21$, 95% $CI = 0.87 \sim 1.69$, $P = 0.27$)、周围神经毒性 ($RR = 0.89$, 95% $CI = 0.64 \sim 1.24$, $P = 0.50$)、脱发 ($RR = 0.92$, 95% $CI = 0.78 \sim 1.08$, $P = 0.30$) 等其他不良反应方面二者差异无统计学意义。

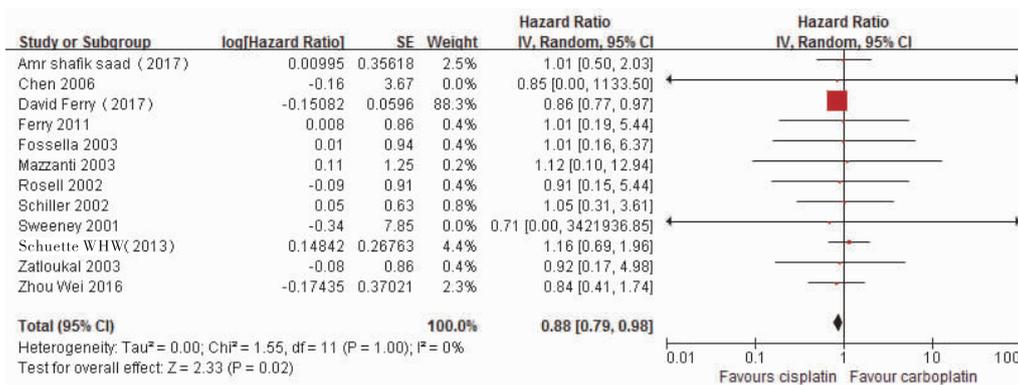


图 10 总生存分析结果

Figure 10. Result of Total Survival

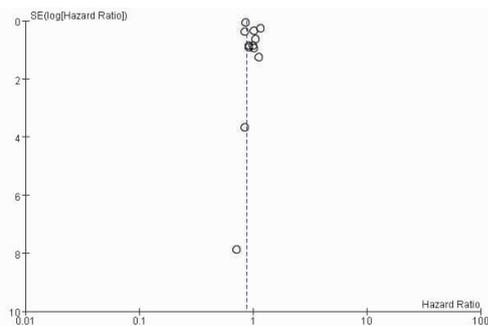


图 11 总生存分析漏斗图

Figure 11. Funnel Plot of Total Survival

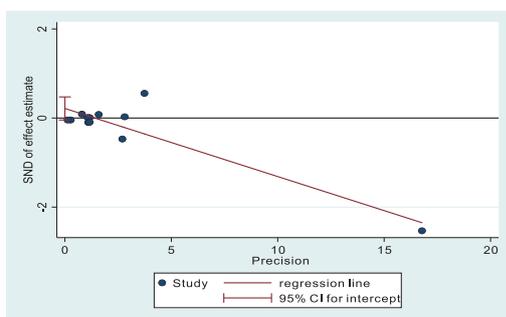


图 12 总生存分析 Egger 检验结果

Figure 12. Result of Total Objective Response Rate in Egger's Test

Number of studies = 12; Root MSE = 0.34; $P = 0.094$

3 讨论

顺铂和卡铂是经典的两种铂类药物,二者分子式中虽都含有铂,具有铂类药物的共性,但化学结构式及分子量不同,理化性质及药物在体内的药代动力学存在差别,这就决定了二者在临床疗效及安全性方面可能存在不同^[17],在晚期非小细胞肺癌治疗中如何抉择是使用顺铂还是卡铂,仍存在争议。Tiseo 等^[18]在 2007 年发表了一篇关于顺铂和卡铂在非小细胞肺癌中应用的综述,指出多项前瞻性随机对照研究的 Meta 分析提示顺铂在客观缓解率、中位生存期及 1 年生存率方面均优于卡铂。同年, Ardizzoni 等^[19]及 2010 年谷俊东等^[20]发表的 Meta 分析亦提示顺铂在客观缓解率方面优于卡铂,尤其是在非鳞非小细胞肺癌中,且卡铂的死亡率高于顺铂。而 2013 年 de Castria 等^[16]发表的 Meta 分析却指出,顺铂与卡铂在总生存期及 1 年生存率方面差异无统计学意义,在客观缓解率方面顺铂优于卡铂。此后,仍有多项小样本随机对照试验研究了相关问题,但未取得一致结果。通过本研究发现:

①客观缓解率:近 6 年研究数据分析显示卡铂组为 38.24%,顺铂组为 32.46%。与 de Castria 等

人的研究数据合并分析后显示卡铂组为 30.42%，顺铂组为 30.62%，二者差异均无统计学意义，所有纳入的研究无明显异质性 ($I^2 < 50%$) 和发表偏倚 (Egger 检验 $P > 0.050$)，提示在客观缓解率方面卡铂组较顺铂组未显示出明显优势的结论较为可靠。

②生存预后：近 6 年研究数据分析及与 de Castria 等人研究数据合并分析结果均显示，对于晚期非小细胞肺癌患者卡铂联合第三代药物方案较顺铂联合第三代药物方案有更好的生存优势，HR 分别为 0.87 和 0.88，差异有统计学意义。顺铂组有更高的死亡风险，这点与既往几项相关 Meta 分析结论不太一致^[19-21]，原因可能为多数晚期肺癌患者营养状态均欠佳，而顺铂胃肠道反应较多较重，加重病人营养缺乏状况，使其主观体验很差，思想负担重，甚至使病人对生存失去希望乃至绝望，从而导致更快及更高的死亡风险。另外，既往几项 Meta 分析入选的研究数均偏少，样本量少于本研究的总样本量，可能会导致结论不一致。

③不良反应：近 6 年研究数据仅发现卡铂组在耳毒性方面要小于顺铂组，而在血液学毒性及胃肠道毒性等其它不良反应方面差异无统计学意义，这与大多数相关研究报道结论不一致，考虑可能是由于进入各不良反应发生率分析的研究数量较少、样本量不足所致。为此本人又进一步整理了 de Castria 等人发表的 Meta 分析入选的研究中不良反应的数据，与本研究入选数据进行再合并分析，结果显示顺铂组在恶心、呕吐及肾功能损害、耳毒性方面的毒性要大于卡铂组 ($P < 0.050$)，而在 III ~ IV 度血液学毒性方面卡铂组要大于顺铂组 ($P < 0.050$)，结论与多数研究一致。

本团队纳入的 13 项研究仅有 2 项为高质量研究，其余 11 项研究质量评分均偏低，可能影响结论的可靠性，而 de Castria 等人的分析入选的研究质量中等，二者的合并分析在一定程度上提高了结论的可靠性，且纳入的所有研究在客观缓解率及生存分析中均不存在明显异质性及发表偏倚。综上，本研究结论应较为可靠，提醒我们在临床应用时，对于晚期非小细胞肺癌患者，尤其是一般状况欠佳或年老体弱者，应用卡铂联合第三代药物方案较顺铂联合第三代药物虽无客观缓解率方面的优势，但可能会延长总生存期。不过需注意的一点是，首先必须要保证患者的骨髓造血功能尚可，因为卡铂有较强的血液学毒性。

作者声明：本文全部作者对于研究和撰写的论

文出现的不端行为承担相应责任；并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存，可接受核查。

学术不端：本文在初审、返修及出版前均通过中国知网 (CNKI) 科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议：经同行专家双盲外审，达到刊发要求。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权：本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] 周支瑞, 张天嵩, 李博, 等. 生存曲线中 Meta 分析适宜数据的提取与转换[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2014, 6(3): 243-247.
- [2] Parmar MK, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints[J]. Stat Med, 1998, 17(24): 2815-2834.
- [3] 刘仁杰, 段天林, 李景钊, 等. 不同铂类药物联合长春瑞滨治疗晚期非小细胞肺癌临床效果及安全性分析[J]. 中国医药, 2015, 10(9): 1289-1292.
- [4] 杨帆, 龚凌雁, 金慧. 吉西他滨、卡铂和吉西他滨、顺铂方案治疗晚期非小细胞肺癌的疗效对比[J]. 现代医学与健康研究, 2018, 2(20): 62-63.
- [5] 宋琪, 程玮. 吉西他滨联合顺铂 3w 方案治疗晚期非小细胞肺癌患者近期疗效观察[J]. 医学信息, 2014, (30): 36.
- [6] 朱文科. 吉西他滨联合顺铂或卡铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效观察[J]. 中国药物与临床, 2014, 14(8): 1098-1100.
- [7] 周伟, 王兴远, 龙翔宇, 等. 培美曲塞联合铂类药物一线用药治疗晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 的近期及远期疗效[J]. 当代医学, 2016, 22(11): 125-126.
- [8] 毛良平, 孙钢, 蒋朝旭. 培美曲塞联合卡铂治疗晚期非鳞状非小细胞肺癌老年患者的临床疗效[J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(17): 95-97.
- [9] 李培云, 樊变兰, 王莉. 长春瑞滨联合不同铂类治疗非小细胞肺癌的疗效比较[J]. 中国实用医刊, 2017, 44(4): 32-34.
- [10] 赵玲娣, 李威, 王子兵, 等. 紫杉醇铂二联方案一线治疗晚期非小细胞肺癌的疗效分析[J]. 中国临床医师杂志 (电子版), 2015, 9(11): 2092-2095.
- [11] 刘杰, 庄洁, 于毅. 紫杉醇结合卡铂治疗非小细胞肺癌患者临床疗效观察[J]. 中国实用医药, 2015, 10(12): 59-61.
- [12] Schuette WHW, Gröschel A, Sebastian M, et al. A randomized phase II study of pemetrexed in combination with cisplatin or carboplatin as first-line therapy for patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer [J]. Clin Lung Cancer, 2013, 14(3): 215-223.
- [13] 张明. 紫杉醇联合卡铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效观察[J]. 实用癌症杂志, 2014, (10): 1291-1293, 1297.
- [14] Saad AS, Ghali RR, Shawki MA, et al. A prospective randomized

- controlled study of cisplatin versus carboplatin-based regimen in advanced squamous nonsmall cell lung cancer[J]. J Cancer Res Ther, 2017, 13(2): 198-203.
- [15] Ferry D, Billingham L, Jarrett H, et al. Carboplatin versus two doses of cisplatin in combination with gemcitabine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: Results from a British Thoracic Oncology Group randomised phase III trial [J]. Eur J of Cancer, 2017, 83: 302-312.
- [16] de Castria TB, da Silva EM, Gois AF, et al. Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, (8): CD009256.
- [17] 刘丽, 张石川. 铂类在鼻咽癌同步放化疗中的应用[J]. 肿瘤预防与治疗, 2017, 30(2): 136-142.
- [18] Tiseo M, Ardizzoni A. Cisplatin or carboplatin in the treatment of non-small cell lung cancer: A comprehensive review [J]. Oncol Rev, 2007, 1(3): 162-169.
- [19] Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis [J]. J Natl Cancer Inst, 2007, 99(11): 847-857.
- [20] 谷俊东, 赵辉, 朱思伟, 等. 卡铂对比顺铂联合第三代化疗药物一线治疗晚期 NSCLC 的 Meta 分析[J]. 中国癌症杂志, 2010, 20(10): 726-732.
- [21] Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(19): 3852-3859.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《肿瘤预防与治疗》文章荐读: 对直肠癌新辅助放化疗敏感性研究的若干探讨

随着放射治疗技术的进步, 放疗在结直肠癌的综合治疗中具有越来越重要的地位。特别是, 对于 II ~ III 期局部晚期直肠癌, 新辅助放化疗可以显著提高局控率和保肛率而成为标准治疗方式。新辅助放化疗后肿瘤退缩分级在临床实践中受到特别关注: 达到 Dworak TRG 病理学完全缓解 (TRG4) 患者具有良好预后, 而且将 TRG 纳入到 AJCC 临床病理分期可以进一步促进复发风险评估的准确性。因此, 大量研究探讨了通过治疗前临床特征、肿瘤组织病理学特征、影像组学特征和肿瘤内在放疗敏感性等方法预测 pCR 的可行性。其中, 基于肿瘤内在放疗敏感性的 pCR 预测模型不但在临床实践上有重要意义, 而且还具有揭示直肠癌放射抵抗机制的潜在价值。《对直肠癌新辅助放化疗敏感性研究的若干探讨》一文就研究策略、既往研究方法的缺陷和进一步分析的方向, 对基于放疗敏感基因表达构建预测模型的多项研究进行了论述。

阅读该文请登录本刊网站 www.zlyfyzl.cn 或点击推荐文章链接: http://125.71.214.100:801/Jwk_zlyf/CN/abstract/abstract220.shtml 查看。

本刊编辑部