

• 临床研究 •

基于患者筛选采用 EGFR-TKIs 治疗非小细胞肺癌的 Meta 分析

王一北,陈宽冰,张洪岩,石文君[△]
(中国医科大学附属盛京医院,沈阳 110004)

摘要:目的 采用 Meta 分析的方法,为表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)治疗提供循证医学证据。方法 采用制定的检索策略进行中英文文献检索,收集国内外公开发表的涉及 EGFR-TKIs 治疗和化疗的随机对照试验研究。按患者纳入标准,将文献分为未经筛选患者组、根据临床特点筛选患者组及 EGFR 基因突变患者组,分析各组文献研究的客观反应率(ORR)及比值比(OR)。采用 Cochrane 协作网 Review Manager 5.2 软件进行 Meta 分析。结果 经过筛选文献,共纳入文献 10 篇。Meta 分析结果显示,未经筛选患者组、根据临床特点筛选患者组及 EGFR 基因突变患者组文献研究 ORR 的 OR 值分别为 3.46、0.64 及 0.51。结论 EGFR 基因突变患者采用 EGFR-TKIs 治疗受益最多。EGFR 基因突变状态未知时,根据临床特征挑选的患者使用 EGFR-TKIs 治疗能够受益更多。

关键词:Meta 分析; 非小细胞肺癌; 表皮生长因子受体; 酪氨酸激酶抑制剂; 患者; 筛选
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.11.035 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2017)11-1535-03

表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)是进展性晚期非小细胞肺癌(NSCLC)最为有效的治疗药物之一。易瑞沙治疗肺癌生存评价(ISEL)研究结果显示,接受吉非替尼治疗的亚裔患者具有较高的生存率^[1]。随后,TKIs 治疗与化疗在进展性 NSCLC 患者中的疗效比较研究逐渐引起重视^[2]。多数试验研究结果显示,在二线治疗中,TKIs 治疗和化疗患者的客观反应率(ORR)、无进展生存期(PFS)及总生存期(OS)相似。亚洲地区易瑞沙二线治疗晚期 NSCLC(ISTANA)研究及 V-15-32 研究结果则显示,TKIs 治疗 ORR 优于化疗。但当 TKIs 用于 NSCLC 一线治疗时,患者 ORR、PFS、OS 并不优于接受标准化疗的患者。此外,TKIs 治疗可提高 EGFR 基因突变患者的 ORR 及 PFS,但 EGFR 基因突变检测尚未完全普及^[3-4]。完全根据患者临床特征制定 TKIs 治疗方案的合理性有待商榷。本研究采用 Meta 分析的方法,通过比较未经筛选的患者、根据临床特征筛选的患者及 EGFR 基因突变患者的 ORR,旨在为 TKIs 治疗患者的选择提供一定的依据。现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 检索策略 检索中文数据库包括中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普数据库(VIP)及万方数据库,英文数据库包括 Pubmed、Embase 及 Cochrane 数据库。采用主题词和关键词相结合的方式进行检索。中文文献检索词包括“非小细胞肺癌”、“吉非替尼”、“埃罗替尼”、“表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂”。英文文献检索词包括“non-small cell lung cancer”、“NSCLC”、“gefitinib”、“erlotinib”、“epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors”、“EGFR-TKIs”。

1.2 文献纳入及排除标准 文献纳入标准:(1)EGFR-TKIs 治疗与化疗疗效比较试验研究;(2)未经筛选试验指未对患者进行任何筛选的试验研究;临床筛选试验指根据性别、吸烟史、种族和病理类型进行患者筛选,纳入患者为女性、无吸烟史、亚裔、腺癌患者的试验研究;EGFR 基因突变筛选试验指仅纳入 EGFR 基因突变患者的试验研究。(3)截止 2016 年 6 月 30 日公开发表的随机对照试验(RCT)研究;(4)研究结果包括 ORR。文献排除标准:(1)非 RCT 研究;(2)试验组干扰措施为 EGFR-TKIs 治疗联合其他治疗;(3)对照组干扰措施为安慰剂;(4)研究结果不包括 ORR。

1.3 文献筛选和资料提取 由 2 位研究者独立核对所纳入研究的结果,如意见有分歧,由第 3 位研究者决定是否纳入。摘录内容包括:(1)一般资料,即题目、作者姓名、发表日期、样本量;(2)结局指标,即 ORR。

1.4 统计学处理 采用 Cochrane 协作网提供的 Review Manager 5.2 软件进行 Meta 分析。采用 I^2 进行异质性定量分析, $I^2 > 50\%$ 判为研究结果存在异质性,采用随机效应模型进行 Meta 分析; $I^2 < 50\%$ 判为研究结果无异质性,采用固定效应模型进行 Meta 分析。

2 结果

2.1 文献检索结果 根据制定的检索策略,共检索获得文献 1 612 篇,通过阅读题目及摘要,排除重复、不相关、信件及病例报道等文献 1 034 篇。通过阅读全文,排除非 RCT 研究,以及试验组和对照组不符合纳入标准的文献 568 篇。最终纳入文献 10 篇。具体检索过程见图 1。纳入文献基本信息见表 1。

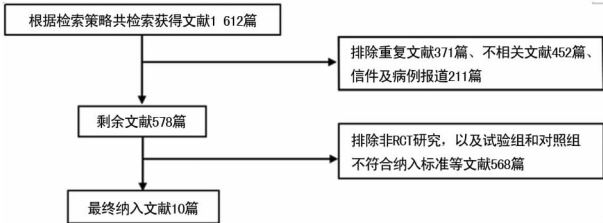


图 1 文献检索流程

表 1 纳入文献基本信息

序号	作者	发表时间(年)	研究性质	患者例数(n)
1	Agarwal 等 ^[4]	2010	Ⅱ	35
2	Crino 等 ^[5]	2008	Ⅱ	196
3	Gridelli 等 ^[6]	2010	Ⅲ	760
4	Han 等 ^[7]	2009	Ⅲ	313
5	Lilenbaum 等 ^[8]	2008	Ⅲ	103
6	Maemondo 等 ^[9]	2010	Ⅲ	230
7	Mitsudomi 等 ^[10]	2010	Ⅲ	177
8	Mok 等 ^[11]	2009	Ⅲ	780
9	Rosell 等 ^[12]	2011	Ⅲ	174
10	Zhou 等 ^[13]	2011	Ⅲ	165

2.2 Meta 分析结果 未经筛选组、经临床特征筛选组和 EG-

[△] 通信作者,E-mail:757511877@qq.com。

FR 基因突变组,使用 EGFR-TKIs 治疗的 ORR 别为 5.0%、47.7%和 69.6%。以比值比(OR)作为衡量 ORR 的效应指标。在未经筛选组,共 4 篇文献研究结果包括 ORR,合并 OR 为 3.46,95%置信区间(95%CI)为 2.36~5.07,见图 2; $I^2=0\%$ ($P=0.57$),提示文献研究结果无异质性,采用固定效应模型分析。在临床筛选组,共 2 篇文献研究结果包括 ORR,合并 OR 值为 0.64,95%CI 为 0.52~0.79,见图 3; $I^2=0\%$ ($P=$

0.74),提示文献研究结果无异质性,采用固定效应模型分析。在 EGFR 基因突变组,共 5 篇文献研究结果包括 ORR,合并 OR 值为 0.51,95%CI 为 0.45~0.59,见图 4; $I^2=76\%$ ($P=0.002$),提示文献研究结果存在异质性,采用随机效应模型分析。EGFR 基因突变组 5 篇文献研究结果存在异质性,依次排除单篇文献,以检查文献敏感性并分析异质性来源,分析结果见表 2。

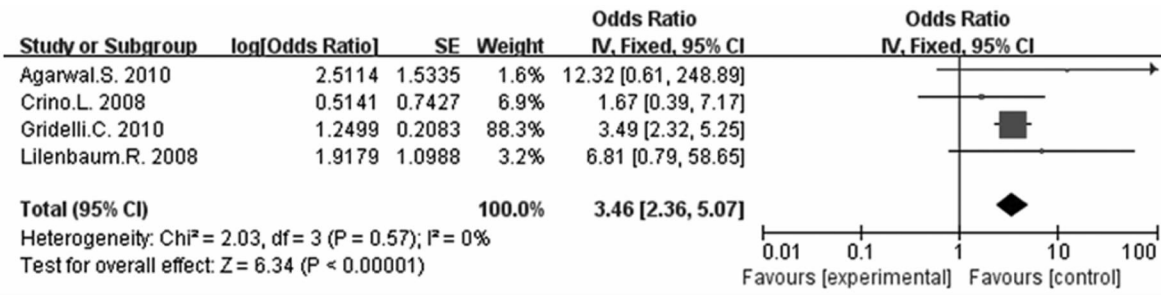


图 2 未经筛选组文献研究 ORR

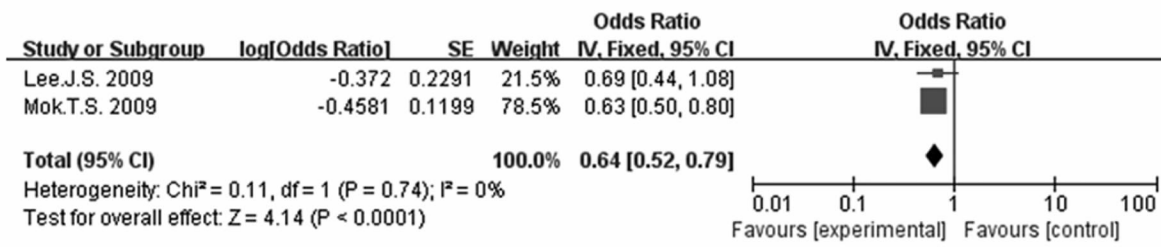


图 3 临床筛选组文献研究 ORR

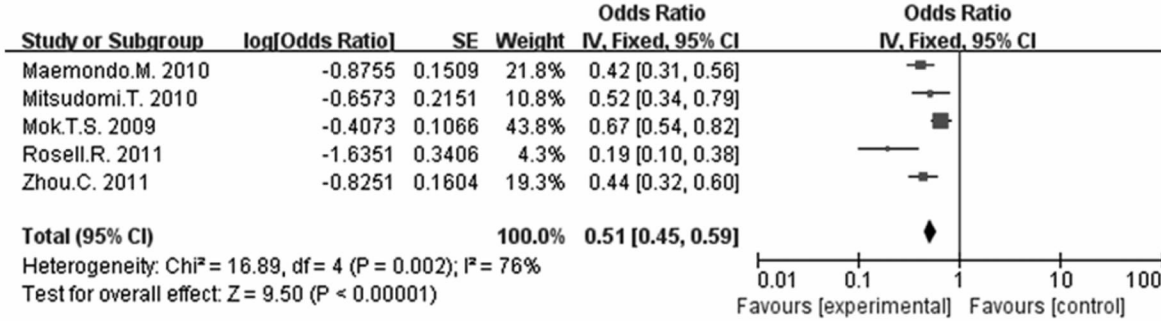


图 4 EGFR 基因突变组文献研究 ORR

表 2 EGFR 基因突变组文献敏感性和 异质性来源分析结果		
排除文献	排除文献后 <i>P</i> (%)	排除文献后 OR [OR(95%CI 下限,95%CI 上限)]
Maemondo 等 ^[9]	79	0.45(0.30,0.67)
Mitsudomi 等 ^[10]	82	0.43(0.29,0.63)
Mok 等 ^[11]	51	0.40(0.31,0.53)
Rosell 等 ^[12]	65	0.51(0.40,0.65)
Zhou 等 ^[13]	81	0.44(0.30,0.66)

3 讨 论

EGFR-TKIs 被认为是治疗 NSCLC 最为有效的方法之一,但并非所有患者均能获得理想的疗效,不同的患者筛选标准可能产生不同的治疗结果。EGFR 基因突变组 ORR 水平高于其他两组,但这并非疗效的直接比较。因此,为决定采用 EGFR-TKIs 治疗或化疗,需要进一步比较分析。

本研究中,未经筛选组 ORR 的 OR 值为 3.46,95%CI 为 2.36~5.07,说明将 EGFR-TKIs 用于未经筛选患者的一线治

疗,可能给患者带来害处。因此,化疗仍是未经筛选患者的标准治疗方案。

EGFR 基因突变组共纳入 5 篇文献,Meta 分析结果显示,对于 EGFR 基因突变患者,EGFR-TKIs 治疗的 ORR 高于化疗,提示采用 EGFR-TKIs 治疗 EGFR 基因突变患者,疗效较佳。异质性与敏感性分析结果显示,排除 Mok 等^[11]的研究文献后, I^2 下降至 51%,提示该组文献的异质性可能来源于此文献。分别排除单篇文献后,分析结果无明显差异,提示分析结果敏感性较好。

然而,并非所有 NSCLC 患者均能够接受 EGFR 基因突变检测。此外,部分患者因身体状况不佳,不能耐受化疗。因此,正确判断是否将 EGFR-TKIs 用于患者的一线治疗,是十分重要的问题。本研究纳入的文献研究,均根据患者临床特征进行筛选,纳入患者均为亚裔、无吸烟史、病理类型为腺癌的女性患者。Meta 分析结果显示,采用 EGFR-TKIs 治疗的患者 ORR 高于化疗患者。因此,在某些特定情况下,如患者 EGFR 基因突变状态未知,或不适合化疗,根据临床特征判断是否采用 EGFR-TKIs 治疗是合理的,但应充分告知患者及其家属,易瑞

沙泛亚洲研究 (IPASS) 和进展期 NSCLC 治疗研究 (TORCH) 等大型临床试验研究结果显示,应用此种筛选方法确定采用 TKIs 治疗,有可能加重患者临床症状。

参考文献

[1] Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer) [J]. Lancet, 2005, 366(9496):1527-1537.

[2] Chang A, Parikh P, Thongprasert S, et al. Gefitinib (IRESSA) inpatients of Asian origin with refractory advanced non-small cell lung cancer: subset analysis from the ISEL study [J]. J Thorac Oncol, 2006, 1(8): 847-855.

[3] Shepherd FA, Rodrigues PJ, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously Treated non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2005, 353(1): 123-132.

[4] Agarwal S, Hirsh V, Agulnik JS, et al. A phase II study of gefitinib(G) versus carboplatin and gemcitabine(CG) in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer(NSCLC) and ECOG performance status (PS)2[C]. Chicago USA: ASCO Meeting, 2010.

[5] Crino L, Cappuzzo F, Zatloukal P, et al. Gefitinib versus vinorelbine In chemotherapy-naïve elderly patients with advanced non-small-cell Lung cancer (INVITE): a randomized, phase II study[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(26): 4253-4260.

[6] Gridelli C, Ciardiello F, Gallo C, et al. First-line Erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the TORCH randomized trial[J]. J Clin Oncol, 2010, 30(24): 3002-3011.

[7] Han JY, Park K, Kim SW, et al. First-SIGNAL: first-line single-agent iressa versus gemcitabine And cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(10):1122-1128.

[8] Lilenbaum R, Axelrod R, Thomas S, et al. Randomized phase II trial of erlotinib or standard Chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer and a performance status of 2[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(6):863-869.

[9] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or Chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR[J]. N Engl J Med, 2010, 362:2380-2388.

[10] Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatinplus Docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring Mutations of the epidermal growth factor receptor(WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(1):121-128.

[11] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel pulmonary adenocarcinoma [J]. N Engl J Med, 2009, 361:947-957.

[12] Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2011, 13(2): 239-246.

[13] Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for Patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2011, 12(5): 735-742.

(收稿日期:2016-12-29 修回日期:2017-02-15)

• 临床研究 •

急性呼吸道感染患儿非典型病原体特异性 IgM 抗体检测结果分析*

朱利明, 罗浩元, 刘集鸿, 周 潇, 朱少美, 张 倩
(广东省惠州市第一人民医院检验科 516003)

摘要:目的 了解急性呼吸道感染患儿非典型病原体感染情况,为临床诊断提供参考依据。方法 分析 4 454 例 0~14 岁急性呼吸道感染患儿 9 种非典型病原体特异性 IgM 抗体检测结果。结果 嗜肺军团菌、肺炎支原体、Q 热立克次体、肺炎衣原体、腺病毒、呼吸道合胞病毒、甲型流感病毒、乙型流感病毒及副流感病毒中,肺炎支原体特异性 IgM 抗体检测阳性率最高(37.83%),其次为乙型流感病毒(18.39%)、副流感病毒(7.27%),其他病原体特异性 IgM 抗体检测阳性率较低。不同病原体混合感染检出率为 21.40%,以肺炎支原体合并乙型流感病毒混合感染为主,检出率为 10.60%。0~<2 岁、2~<7 岁、7~14 岁患儿肺炎支原体特异性 IgM 抗体检测阳性率分别为 12.50%、48.69%、48.77%,春、夏、秋、冬季检测阳性率分别为 34.20%、36.90%、41.49%、39.14%。结论 儿童急性呼吸道感染病原体以肺炎支原体为主,肺炎支原体合并乙型流感病毒混合感染最为常见。肺炎支原体感染好发于婴儿,且秋、冬季发病较多。

关键词:急性呼吸道感染; 病原体; 肺炎支原体; 抗体

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.11.036

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)11-1537-03

急性呼吸道感染是儿童常见病之一。在发展中国家,因急性呼吸道感染死亡儿童在因病死亡儿童中占 30%^[1]。儿童抵

* 基金项目:广东省惠州市科技局科技计划立项项目(2013Y059)。