

食管癌术后辅助治疗的 Meta 分析

毛伟敏, 程 蕾

(浙江省肿瘤医院, 浙江省胸部肿瘤诊治技术研究重点实验室, 浙江 杭州 310022)

摘要: [目的] 探讨食管癌术后辅助治疗的价值。[方法] 收集 1995 年至 2011 年期间发表的关于食管癌术后辅助治疗的随机对照研究文章, 利用 Stata12.0 软件进行 Meta 分析。[结果] 与单纯手术相比, 术后辅助化疗患者的 3 年无进展生存率相对危险度(RR)为 1.225 (95%CI: 1.012~1.482, $P=0.037$), 差异有统计学意义。而 3、5 年总生存率的 RR 值分别为 0.899 (95%CI: 0.797~1.016, $P=0.087$), 1.183 (95%CI: 0.97~1.442, $P=0.098$), 差异无统计学意义。同样, 与单纯手术相比, 术后辅助放疗患者的 3 年总生存率的 RR 值为 0.935 (95%CI: 0.879~0.994, $P=0.033$), 差异有统计学意义。而 5 年总生存率的 RR 值为 0.988 (95%CI: 0.821~1.188, $P=0.897$), 差异无统计学意义。Begg's 与 Egger 试验检测 P 值均大于 0.05, 不存在发表偏倚。[结论] 术后辅助化疗能延长食管癌患者术后的 3 年无进展生存率, 术后辅助放疗不利于延长食管癌患者的 3 年总生存率。

关键词: 食管肿瘤; 辅助化疗; 辅助放疗; Meta 分析

中图分类号: R735.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2012)02-0094-06

A Meta Analysis of Adjuvant Therapy for Esophageal Cancer Postoperation

MAO Wei-min, CHENG Lei

(Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the value of adjuvant therapy for esophageal cancer postoperation. [Method] randomized control study articles about adjuvant treatment after esophagectomy from 1995 to 2011 were collected, and Stata12.0 software was used for Meta analysis. [Results] Compared with patients undergoing surgery alone, the 3-year progress free survival(PFS) in patients with adjuvant chemotherapy was significantly different, with RR 1.225 (95%CI: 1.012~1.482, $P=0.037$). But 3-, 5-year overall survival rates(OS) with RR 0.899 (95%CI: 0.797~1.016, $P=0.087$) and 1.183 (95%CI: 0.97~1.442, $P=0.098$), respectively. 3-year OS of adjuvant radiation patients was significantly different with that of the patients with surgery alone, RR 0.935 (95%CI: 0.879~0.994, $P=0.033$). But 5-year OS with RR 0.988 (95%CI: 0.821~1.188, $P=0.897$). P values of Begg's and Egger test were greater than 0.05, indicating there was no publication bias in the study. [Conclusion] Postoperative adjuvant chemotherapy can improve the 3-year PFS in patients with esophageal cancer after surgery, while postoperative adjuvant radiation does not improve 3-year OS.

Subject words: esophageal neoplasms; adjuvant chemotherapy; adjuvant radiation therapy; Meta analysis

虽然食管癌的治疗近年来取得了一些进展, 但临床上 80% 以上的食管癌患者首次确诊时均已为中晚期, 预后差, 5 年生存率仅 10% 左右。食管癌的治疗以综合治疗为主, 包括手术、新辅助放化疗与辅助放化疗等。本文 Meta 分析的主要目的是研究术后辅助放、化疗对食管癌预后的影响, 致力于为食管癌术后辅助放化疗提供有力的证据。

收稿日期: 2011-12-06; 修回日期: 2012-01-31

1 资料与方法

1.1 预设方案

预先设计 Meta 分析的方案, 包括: 临床研究入选标准、文献检索策略、文献质量评估及统计分析方法等。预后评价的主要指标: 3、5 年总生存率(overall survival, OS), 3 年无进展生存率(progression free survival, PFS)。

1.2 研究入组

本次 Meta 分析由两名研究人员分别进行检索和选择,最后确定发表在国际公认杂志上的随机对照试验(randomized controlled trial,RCT)纳入分析。此次研究分为试验 A 组与 B 组。试验 A 组分为治疗组(辅助化疗+手术组)和对照组(单纯手术组)。试验 B 组分为治疗组(辅助放疗+手术组)和对照组(单纯手术组)。

1.3 检索范围及时间

应用主题词“食管癌(esophagus cancer or esophageal neoplasms),辅助化疗(chemotherapy,adjuvant),随机对照试验(randomized control trials),辅助放疗(radiotherapy,adjuvant),术后(postoperation),单纯手术(surgery alone)”在 PubMed、Medline、CANCERLIT、Cochrane Library 数据库、中国生物医学文献数据库(CMBDisc)、中国期刊全文数据库(CNKI)等数据库,检索并收集 1995 年 1 月至 2011 年 5 月期间国内外关于食管癌术后辅助治疗的 RCT 文献。

1.4 纳入与排除文献质量评价

纳入标准:①研究的病例均经病理学确诊为腺癌或者鳞癌;②均为临床随机对照试验(RCT);③均为双盲或者单盲研究;④列入分析的文献均有 3 年或 5 年生存率等研究指标。

排除标准:①例数过少;②生存资料不齐全;③随访时间少于 3 年;④研究结果被更新。

1.5 文献资料的提取

建立 Excel 表,提取所选文献的作者姓名、发表年限、干预措施、结局测量指标。

1.6 统计学处理

利用 Stata12.0 软件对数据进行处理。通过森林图 Q 检验所显示的 P 值、I² 值来进行异质性(heterogeneous)检验。本次 Meta 分析结果指标为二分类变量,采用相对危险度(RR)作为合并统计量,RR 以 95%置信区间(confidence interval,CI)为疗效分析统计量。

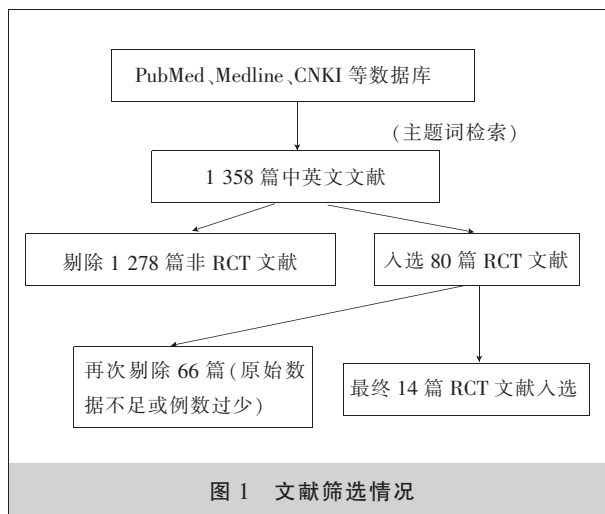


表 1 关于辅助化疗的 9 项 RCT 的 3 年 OS

文献	病理类型	治疗方案	3 年 OS (%)	中位生存期(月)
Pouliquen(1996) ^[1]	鳞癌	手术+CF 方案	32	20
		单纯手术	32	20
Ando(1997) ^[2]	鳞癌	手术+CV 方案	58	57
		单纯手术	54	47
李强(1998) ^[3]	鳞癌/腺癌	手术+DEP 方案	45	NR
		单纯手术	27	NR
曹秀峰(2001) ^[4]	NR	手术+MPF 方案	54	NR
		单纯手术	40	NR
方文涛(2001) ^[5]	鳞癌	手术+PF 方案	41	NR
		单纯手术	60	NR
Ando(2003) ^[6]	鳞癌	手术+CF 方案	68	NR
		单纯手术	65	NR
覃天力(2004) ^[7]	鳞癌/腺癌	手术+PF 方案	44	NR
		单纯手术	68	NR
刘静(2004) ^[8]	鳞癌	手术+PF 方案	41	33
		单纯手术	60	61
郝建磊(2010) ^[9]	鳞癌/腺癌	手术+PF 方案	35	NR
		单纯手术	35	NR

注:NR 为结果不明确。

表 2 关于辅助化疗的 2 项 RCT 的 3 年 PFS 及 5 年 OS

文献	病理类型	治疗方案	3 年 PFS (%)	5 年 OS (%)
Ando(2003) ^[6]	鳞癌	手术+CF 方案	61	61
		单纯手术	51	52
Lee(2005) ^[10]	鳞癌	手术+CF 方案	48	51
		单纯手术	36	44

表 3 关于辅助放疗的 5 项 RCT 的 5 年 OS

文献	病理类型	手术至放疗间期(周)	放疗剂量	5 年 OS (%)	
				辅助放疗+手术组	单纯手术组
刘桂梅(2003) ^[11]	鳞癌/腺癌	4~5	6MV X 40~60Gy	30	29
王牧民(2006) ^[12]	鳞癌	4	⁶⁰ Co 50Gy	37	21
吉占全(2007) ^[13]	鳞癌	3~4	⁶⁰ Co 60Gy	39	31
Chen(2010) ^[14]	鳞癌	3~4	8MV X 50Gy	46	52
郝建磊(2010) ^[9]	鳞癌/腺癌	3~4	50~60Gy	35	15

2 结 果

文献筛选结果见图 1,最终 14 篇 RCT 文献入选,详见表 1~4。

2.1 试验 A 组

试验 A 组数据做异质性 Q 检验, P 值均 >0.1 , I^2 值均 $<50\%$, 无异质性存在,故均选择固定效应模型。与单纯手术组相比,辅助化疗组病人的 3 年 PFS 的 RR 为 1.225(95%CI:1.012~1.482, $P=0.037$), 差异有统计学意义。而 3、5 年 OS 的 RR 分别为 0.899 (95%CI:0.797~1.016, $P=0.087$), 1.183 (95%CI:0.970~1.442, $P=0.098$), 差异无统计学意义(见图 2~4)。

发表偏倚分析:运用 Stata 软件对试验 A 组 3 年 OS 所选取的文献进行发表偏倚的评价, Begg's 检验和 Egger 检验 P 值分别为 0.118、0.96,均大于 0.05(图 5),不存在发表偏倚。

2.2 试验 B 组

试验 B 组,5 年 OS 研究数据做异质性 Q 检验, $P<0.05$, $I^2>50\%$, 有异质性存在,分析产生异质性的原因后因为文献数目过少不利于分析,故选择随机效应模型进行分析。5 年 OS 的 RR 值为 0.988 (95%CI:0.821~1.188, $P=0.897$), 差异无统计学意义(图 6)。

3 年 OS 研究结果 $P>0.1$, $I^2<50\%$, 无异质性存在,采用固定效应模型。3 年 OS 的 RR 为 0.935 (95%CI:0.879~0.994, $P=0.033$), 差异有统计学意义(图 7)。

发表偏倚分析:运用 Stata12.0 软件对试验 B 组 5 年 OS 组进行评价, Begg's 检验和 Eg-

表 4 关于辅助放疗的 2 项 RCT 的 3 年 OS

文献	病理类型	手术至放疗 间期(周)	放疗剂量	3 年 OS(%)	
				辅助放疗+ 手术组	单纯 手术组
Xiao(2003) ^[15]	鳞癌	3~4	60Gy	51	44
Chen(2010) ^[14]	鳞癌	3~4	50Gy	50	45

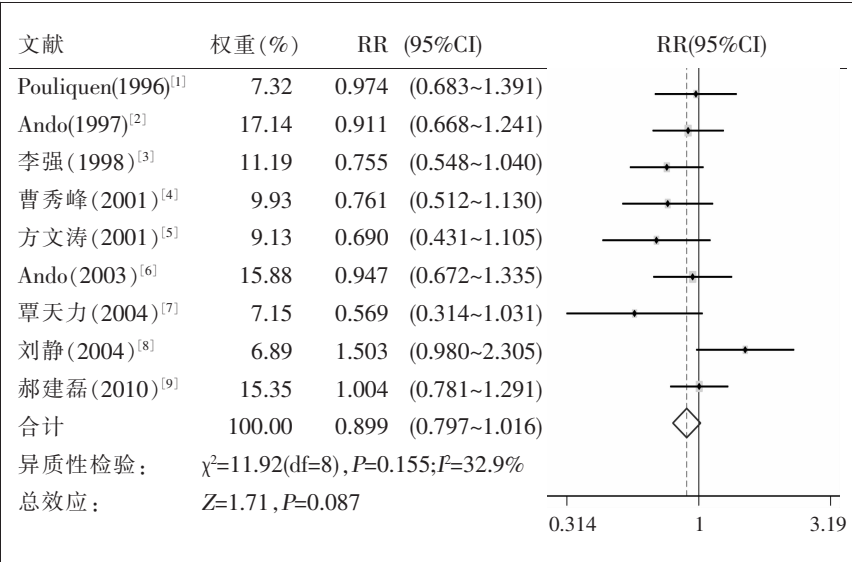


图 2 辅助化疗对食管癌 3 年 OS 的影响

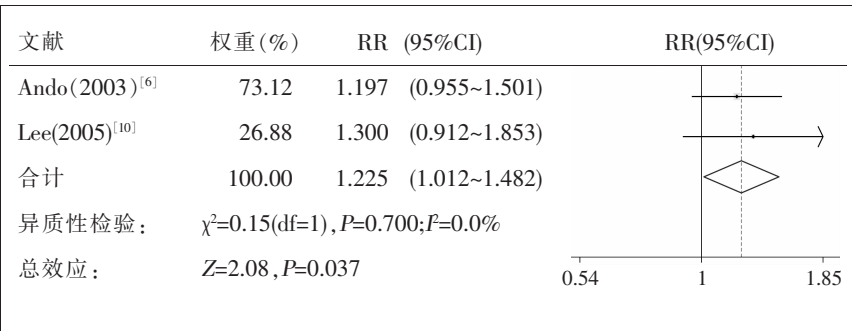


图 3 辅助化疗对食管癌 3 年 PFS 影响

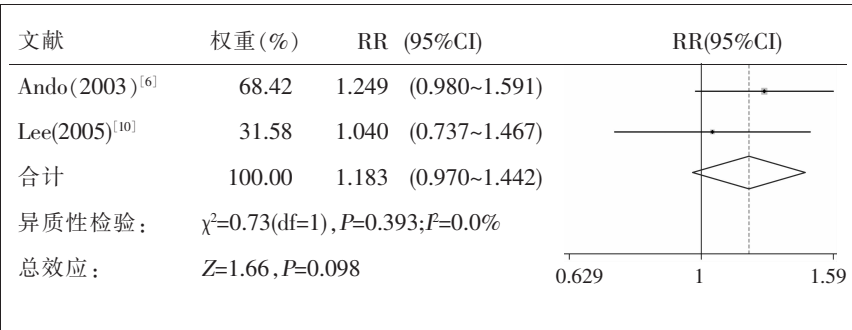


图 4 辅助化疗对食管癌 5 年 OS 的影响

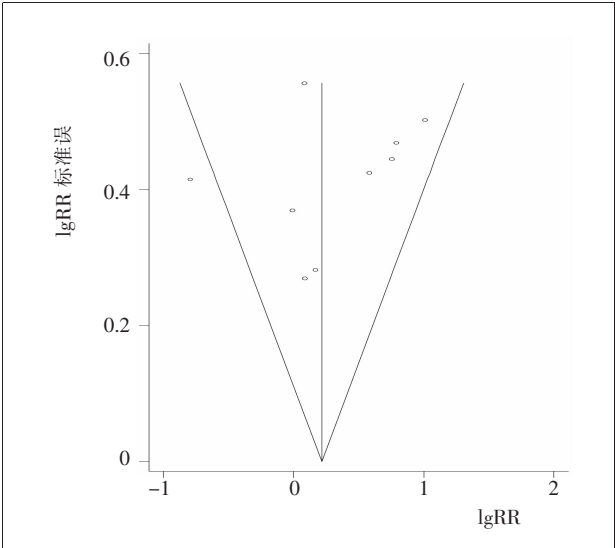


图 5 试验 A 组文献发表偏倚分析

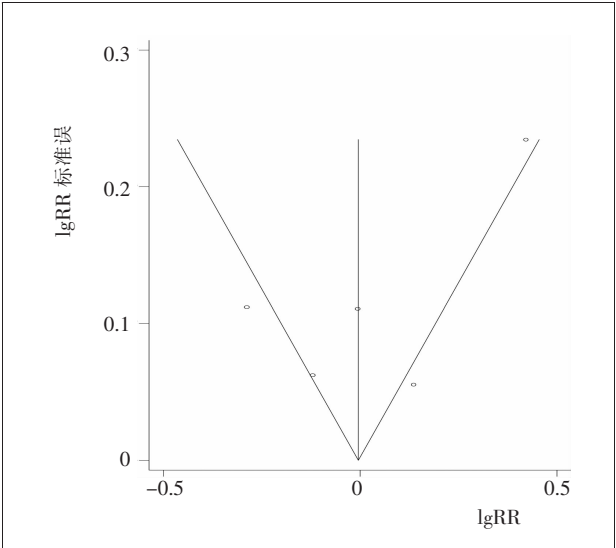


图 8 试验 B 组文献发表偏倚分析

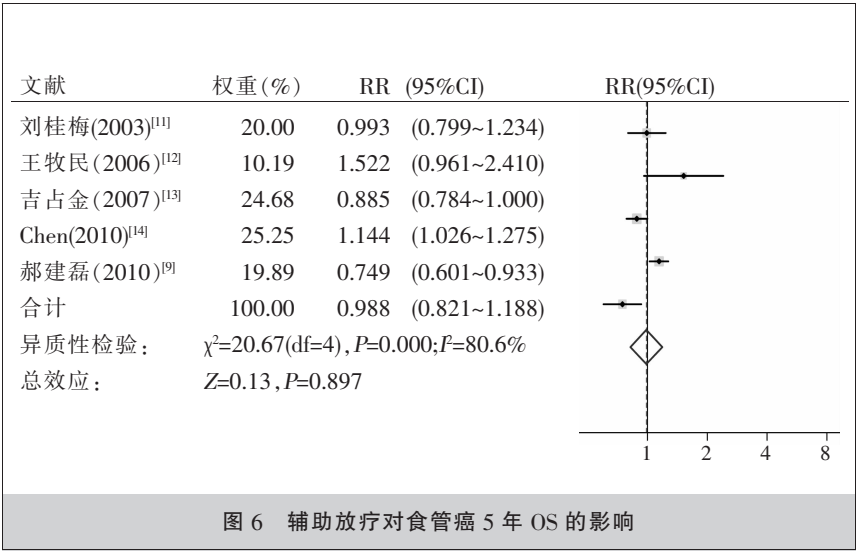


图 6 辅助放疗对食管癌 5 年 OS 的影响

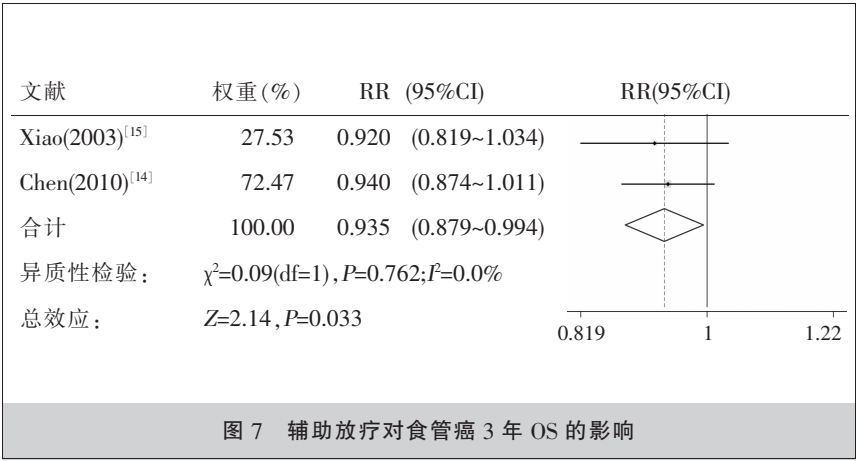


图 7 辅助放疗对食管癌 3 年 OS 的影响

ger 检验 P 值分别为 0.624、0.962, 均大于 0.05, 不存在发表偏倚(图 8)。

3 讨论

大量研究表明, 术后残余的肿瘤细胞大部分处于增殖期, 理论上术后化疗能消灭残存肿瘤细胞和微转移灶, 从而降低肿瘤复发和转移的机会, 延长患者无病生存期和总生存期。但食管癌术后辅助化疗是否能有效地延长总生存期尚不明确。多数前瞻性临床试验结果显示术后化疗的生存率较单纯手术组高, 提示术后辅助化疗有改善预后的趋势, 但鲜有统计学意义。本次 Meta 分析中纳入的 Ando 研究小组的 JCOG 9 204 临床试验中, 共纳入 242 例食管癌患者, 其中 122 例接受单纯手术, 120 例接受手术治疗与术后辅助化疗。随访后结果显示辅助化疗组的 5 年 PFS 为 55%, 单纯手术组为 45%, 差异有统计学意义。辅助化

疗组的 5 年 OS 为 61%, 单纯治疗组为 52%, 差异无统计学意义。但在淋巴结转移的患者中, 辅助化疗组能显著降低其危险度。研究小组认为术后辅助化疗能够降低食管癌患者的复发率。Lee 等^[10]研究小组将 40 例诊断 N₁ 的食管癌患者随机分配到两组接受术后化疗与单纯手术。发现术后辅助化疗组的 3 年 PFS 为 47.6%, 与单纯手术相比, 差异有统计学意义。辅助化疗组 5 年 OS 为 50.7%, 单纯手术组为 43.7%, 无统计学意义。研究小组得出术后辅助化疗能延长淋巴结转移患者的 PFS, 淋巴结是判断复发的重要预测因子, 研究者认为淋巴结阳性患者更能从术后辅助化疗中获益。Herroor 等^[16]研究小组对 211 例食管鳞癌患者进行随机对照试验后发现只有淋巴结转移大于 8 个, 才会从术后辅助化疗获益。本次 Meta 分析得出辅助化疗可提高患者 3 年 PFS (RR=1.225, 95%CI: 1.012~1.482, P=0.037), 与大部分临床研究结论一致, 对进一步研究食管癌术后辅助治疗提供了依据。但由于目前临床上所进行的食管癌辅助放化疗的临床试验大多数为临床非随机非盲对照研究, 而且, 大部分研究的样本量较小, 检验效能低, 且缺乏长期随访。这些因素都导致辅助放化疗对于食管癌预后的影响仍不明确。故仍然不能得出食管癌术后辅助化疗能有效地延长总生存期的结论。仍然需要设计大样本、多中心的随机对照试验进一步明确术后辅助化疗的价值。

相比辅助化疗, 术后辅助放疗的研究较多, 研究的样本量也较大。为了研究术后辅助放疗是否能提高食管鳞癌患者的总生存率, Xiao^[15]研究小组将 495 例食管癌术后患者随机分配到两组, 接受或不接受放疗。接受辅助放疗组的 5 年 OS 为 41.3%, 单纯手术组的 5 年 OS 为 31.7%, P>0.05。研究者认为与单纯手术相比, 术后辅助放疗不能提高食管癌患者 5 年 OS, 研究者还发现: 术后预防性放疗能提高淋巴结阳性患者的 5 年 OS。Schreibe 等^[17]研究小组也对 1 046 例被诊断为 T₃₋₄N₀M₀、T₁₋₄N₁M₀ 的食管腺癌、鳞癌患者随机分成两组, 辅助放疗组、单纯手术组。利用单因素及多因素分析 OS 与 DSS (disease-specific survival)。结果显示辅助放疗后患者的中位生存期 3 年 OS、DSS 显著提高。对两种类型的食管癌都有效。但对于 II A~II B 期的患者, OS 与 DSS 改善不明显。作者认为: 对于 III 期的食管癌患者, 仍然推荐术后辅

助放疗。这一结果有待于更多的 II、III 期随机临床试验证实。Chen 等^[14]研究小组共纳入 1 715 例食管癌患者进行随机对照研究, 予放射线 50Gy/25f 进行治疗, 另一组为单纯手术组。单因素、多因素分析显示术后辅助放疗能提高患者的总生存率, 尤其是具有与疾病相关的预后因子的患者更能从中获益, 如: ≥ 3 个淋巴结阳性, TMN 分期为 III/IV 的患者, 侵袭性较强的肿瘤。因此, 研究者认为: 具有上述疾病相关预后因素的患者应行术后辅助放疗, 这一研究结论的产生无疑为食管癌患者是否选择术后辅助放疗提供了依据。而本次 Meta 分析研究显示, 接受辅助放疗患者的相对危险度 RR 为 0.935 (95%CI: 0.879~0.994, P=0.033), 不能延长患者的 3 年总生存率, 对食管癌患者术后 5 年生存率无明显改善。

本次 Meta 分析存在一些局限性, 如①研究对象存在着地域、人种等差异; ②治疗方案的不同: 如药物及放射源的选择、剂量、治疗周期等; ③由于无法获得每个人选的临床研究的个体病例数据资料(individual patient data, IPD), 从而可能导致发表偏倚和选择偏倚; ④尚未考虑因性别、年龄、吸烟史、病理组织学类型及临床分期等因素对放化疗敏感性的干扰。

由于 Meta 分析本身是一种观察性研究而不是试验研究, 所以它的结论不是最终的, 而是作为进一步研究的依据。我们有待在 Meta 分析的基础上, 继续开展一系列大规模、多中心、前瞻性、设计严谨的临床随机对照试验, 进一步扩大样本量, 从而为我国的食管癌综合治疗临床应用提供充足的循证医学证据。

参考文献:

- [1] Poulliquen X, Levard H, Hay JM, et al. 5-fluorouracil and cisplatin therapy after palliative surgical resection of squamous cell carcinoma of the esophagus. A multicenter randomized trial. French Associations for Surgical Research[J]. Ann Surg, 1996, 223(2):127-133.
- [2] Ando N, Iizuka T, Kakegawa T, et al. A randomized trial of surgery with and without chemotherapy for localized squamous carcinoma of the thoracic esophagus: the Japan Clinical Oncology Group Study [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1997, 114(2):205-209.
- [3] 李强, 陶革, 王更利, 等. 食管癌术后 DEP 联合化疗 4 9 例临床分析 [J]. 四川肿瘤防治, 1998, 11 (4): 29-30.
- [4] 曹秀峰, 吴必超, 王山, 等. 以手术为主的食管癌综合治疗

- 模式探讨[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2001, 8 (1): 25-26.
- [5] 方文涛, 陈文虎, 林强, 等. 食管癌的优化治疗 [J]. 肿瘤, 2001, 21(6): 460-462.
- [6] Ando N, Iizuka T, Ide H. Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a Japan Clinical Oncology Group Study-JCOG9204 [J]. J Clin Oncol, 2003, 21 (24): 4592-4596.
- [7] 覃天力, 翁准, 段寅, 等. 不同化疗时机对食管癌根治术后患者的影响[J]. 中医药临床杂志, 2004, 16 (5): 446-447.
- [8] 刘静, 王永康, 刘莹, 等. 术后辅助化疗对食管鳞状细胞癌患者生存率的影响 [J]. 中华流行病学杂志, 2004, 4 (2): 346-350.
- [9] 郝建磊, 徐利明, 侯海玲, 等. T₃N₁M₀ 期食管癌术后辅助治疗的临床研究[J]. 中国肿瘤临床, 2010, 37(20): 1176-1178.
- [10] Lee J, Lee KE, Im YH, et al. Adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin in lymph node-positive thoracic esophageal squamous cell carcinoma[J]. Ann Thorac Surg, 2005, 80(4): 1170-1175.
- [11] 刘桂梅, 靳国华, 夏广荣, 等. 食管癌根治术及术后放射治疗 192 例分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2003, 12(3): 209-210.
- [12] 王牧民, 黄静, 娄云峰, 等. 110 例食管癌根治术后放射治疗临床观察[J]. 中国肿瘤临床, 2006, 33(3): 173-174.
- [13] 吉占全, 顾天瑞, 马德明, 等. 术后预防性放疗对食管癌根治术后预后的影响 (568 例临床观察)[J]. 实用肿瘤杂志, 2007, 22(3): 250-252.
- [14] Chen J, Zhu J, Pan J, et al. Postoperative radiotherapy improved survival of poor prognostic squamous cell carcinoma esophagus[J]. Ann Thorac Surg, 2010, A90(2): 435-442.
- [15] Xiao ZF, Yang ZY, Liang J, et al. Value of radiotherapy after radical surgery for esophageal carcinoma: a report of 495 patients[J]. Ann Thorac Surg, 2003, 75(2): 331-336.
- [16] Heroor A, Fujita H, Sueyoshi S, et al. Adjuvant chemotherapy after radical resection of squamous cell carcinoma in the thoracic esophagus: who benefits? A retrospective study[J]. Dig Surg, 2003, 20(3): 229-237.
- [17] Schreiber D, Rineer J, Vongtama D, et al. Impact of post-operative radiation after esophagectomy for esophageal cancer[J]. J Thorac Oncol, 2010, 5(2): 244-250.