

# 雷莫芦单抗治疗胃或胃食管结合部腺癌疗效与安全性的 Meta 分析

杨婷\*, 王国俊#, 冯碧敏, 肖京平(泸州医学院附属医院药剂科, 四川 泸州 646000)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)06-0789-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.06.23

**摘要** 目的:系统评价雷莫芦单抗治疗胃或胃食管结合部腺癌的疗效与安全性,为临床提供循证参考。方法:计算机检索万方数据库、中国期刊全文数据库、PubMed、EBSCO、Medline、Cochrane 图书馆和 Clinical Trials. gov,检索时限均从各数据库建库起至 2015 年 9 月,收集加用雷莫芦单抗(试验组)对比其他抗癌药物(对照组)治疗胃或胃食管结合部腺癌的随机对照试验(RCT),对符合标准的临床研究进行资料提取,并采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 进行质量评价,采用 Rev Man 5.3 统计软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 3 项 RCT,合计 1 188 例患者,其中试验组 652 例,对照组 536 例。Meta 分析结果显示,试验组患者的总生存期[HR=0.83,95%CI(0.72,0.95), $P=0.006$ ]和无进展生存期[HR=0.66,95%CI(0.47,0.92), $P=0.01$ ]均显著长于对照组,差异均有统计学意义;但两组患者客观反应率比较,差异无统计学意义[RR=1.31,95%CI(0.81,2.11), $P=0.28$ ]。试验组患者的严重不良反应(不良反应程度:3~4 级)发生率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.14,95%CI(1.00,1.29), $P=0.04$ ]。结论:雷莫芦单抗可延长胃或胃食管结合部腺癌患者的总生存期和无进展生存期,但在临床使用时应注意严重不良反应的发生。

**关键词** 雷莫芦单抗;胃或胃食管结合部腺癌;疗效;安全性;Meta 分析

## Efficacy and Safety of Ramucirumab in the Treatment of Adenocarcinoma in Stomach or Gastroesophageal Junction: A Meta-analysis

YANG Ting, WANG Guojun, FENG Biming, XIAO Jingping (Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Sichuan Luzhou 646000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To systematically review the efficacy and safety of ramucirumab in the treatment of adenocarcinoma in stomach or gastroesophageal junction, and provide evidence-based reference for clinic. METHODS: Retrieved from Wanfang database, CJFD, PubMed, EBSCO, Medline and Cochrane Library, randomized controlled trials(RCT) of ramucirumab and (or) other medicines or other chemotherapy (test group) versus placebo or and Clinical Trials. gov other antibiotics (control group) were collected with time limit from establishment to Sept. 2015. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 software after data extraction and quality evaluation by Cochrane systematic review manual 5.1.0. RESULTS: Totally 3 RCTs involving 1 188 patients were enrolled, including 652 patients in the test group and 536 patients in control group. Results of Meta-analysis showed, the overall survival[HR=0.83, 95% CI(0.72, 0.95),  $P=0.006$ ] and progression-free survival[HR=0.66, 95% CI(0.47, 0.92),  $P=0.01$ ] in test group were significantly longer than control group, the difference was statistically significant; there was no significant difference in the objective response rate[RR=1.31, 95% CI(0.81, 2.11),  $P=0.28$ ]. The incidence of severe adverse reactions (degree level: 3-4 grade) in test group was significantly higher than control group, the difference was statistically significant [RR=1.14, 95% CI (1.00, 1.29),  $P=0.04$ ]. CONCLUSIONS: Ramucirumab can extend overall survival and progression-free survival of adenocarcinoma in stomach or gastro-oesophageal junction, but the incidence of adverse reactions should be noticed.

**KEYWORDS** Ramucirumab; Stomach or gastroesophageal junction; Efficacy; Safety; Meta-analysis

胃癌是最为常见的消化道恶性肿瘤,在全球的发病率和病死率仅次于肺癌居第 2 位,而在我国胃癌的发病率和病死率均居首位<sup>[1]</sup>。其治疗的主要目的是缓解症状、提高生存质量、控制肿瘤生长和延长患者的生存期。目前,化疗是恶性肿瘤治疗的重要手段之一,尤其是对晚期不宜手术和放疗的患者更为重要,起到了减少术后复发、减轻症状和延长生存期的作用<sup>[2-3]</sup>。目前,化疗药物品种众多,如紫杉醇、奥沙利铂等,但治疗癌症的疗效通常不理想,导致患者生存期较短、生存率和生存质量低。在恶性肿瘤晚期,由于肿瘤细胞可对抗化疗药物

产生多耐药性或无反应性,导致化疗效果不理想。2014 年 4 月,全人源化单克隆抗体雷莫芦单抗(Ramucirumab)获得美国食品与药品监督管理局批准,可单独作为化疗方案或与其他化疗药物联合使用,治疗胃癌或胃食管连接部腺癌。其作用机制主要为阻断血管内皮生长因子配体的相互作用,抑制受体激活,从而阻断肿瘤血管供应<sup>[4]</sup>,故雷莫芦单抗可用于胃或胃食管结合部腺癌的治疗。目前,已有研究报道雷莫芦单抗可延长胃腺癌患者的中位生存期<sup>[5]</sup>(即当累积生存率为 50% 时所对应的生存时间)。但目前的临床研究报告对于该药治疗晚期胃或胃食管结合部腺癌的有效性与安全性不完全一致。因此,本研究采用 Meta 分析的方法,系统评价了雷莫芦单抗治疗胃或胃食管结合部腺癌的疗效与安全性,以为临床治疗提供更可靠的循证医学证据。

\* 硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:0830-3165750。E-mail:823087068@qq.com

# 通信作者:主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0830-3165750。E-mail: wanggj7532@163.com

# 1 资料与方法

## 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT)并采用盲法。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 符合美国国立综合癌症网络(NCCN)制定的临床实践指南的胃或食管结合部腺癌患者,年龄≥18岁,性别不限。

1.1.3 干预措施 对照组患者给予其他抗癌药物,如紫杉醇或奥沙利铂+亚叶酸钙+5-氟尿嘧啶(mFOLFOX6方案),试验组患者在对照组治疗的基础上给予雷莫芦单抗。两组剂量和疗程均不限。

1.1.4 结局指标 ①总生存期;②无进展生存期;③客观反应率,即肿瘤缩小达到一定量并且保持一定时间的患者占患者总数的比例,根据NCCN制定的临床实践指南标准,将该指标分为完全缓解,部分缓解与无缓解,客观反应率=(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数×100%;④不良反应和严重不良反应(程度为3~4级)发生率。

1.1.5 排除标准 ①会议摘要、评论和综述类文章;②重复报道的文献;③数据无法利用或数据错误的文献;④动物实验。

## 1.2 文献检索

以“雷莫芦单抗”“胃腺癌”“食管结合部腺癌”为关键词检索万方数据库、中国期刊全文数据库;以“Ramucirumab”“Cyramza”“IMC-1121B”“LY3009806”“Gastric adenocarcinoma”“Gastro-oesophageal junction adenocarcinoma”为关键词检索PubMed、Embase、Medline、Cochrane图书馆。采用主题词与自由词相结合的检索策略,并查阅各研究中引用的参考文献。检索时限均从各数据库建库起至2015年9月。以PubMed为例,检索策略见图1。

- #1 Gastric adenocarcinoma
- #2 Gastro-ocsoophageal junction adenocarcinoma
- #3 #1or #2
- #4 Ramucirumab
- #5 Cyramza
- #6 IMC-1121B
- #7 LY3009806
- #8 #4 or #5 or #6 or #7
- #9 #3 and #8

图1 PubMed检索策略

Fig 1 PubMed retrieval strategy

## 1.3 资料提取

两位评价者按预先设计的资料提取表提取资料,包括纳入研究的一般资料,如作者及发表年份、例数、年龄、干预措施、观察期等。评价者根据纳入标准和排除标准独立筛选文献、提取数据,如遇分歧则进行讨论或请第三位研究者裁定。

## 1.4 质量评价

按照Cochrane协作网的偏倚风险评价工具5.1.0评价纳入研究的质量,包括:1)是否采用随机方法;2)是否分配隐藏;3)对受试者和医疗服务提供者是否采用盲法;4)对结果评价者

是否采用盲法;5)结果数据是否完整;6)是否选择性报告研究结果;7)有无其他偏倚来源。筛查文献和进行质量评价时意见不一致通过讨论解决或交由第三位评价者裁决。

## 1.5 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.3统计学软件进行Meta分析。合并效应量时若为二分类变量则采用相对危险度(RR)为效应分析统计量;连续变量采用均数标准差(SMD)为效应分析统计量,两者均采用95%置信区间(CI)。利用危险比(HR)分析总生存期和无进展生存期等时间事件数据。采用 $\chi^2$ 检验对纳入的研究进行异质性检测,若各研究间无统计学异质性( $P>0.10$ 或 $I^2<50%$ ),则采用固定效应模型进行Meta分析;反之,则采用随机效应模型进行Meta分析。

# 2 结果

## 2.1 纳入研究基本信息

按照相应检索式进行检索,共检索出相关文献118篇,其中PubMed 21篇,EMbase 69篇,Cochrane图书馆13篇,Medline与EBSCO合计12篇,补充检索美国临床试验网3篇,中文数据库未检索出相关文献。文献检索及筛选流程图见图2。最终纳入3篇(项)RCT<sup>[6-8]</sup>,合计1188例患者,其中试验组652例,对照组536例。纳入研究基本信息见表1。

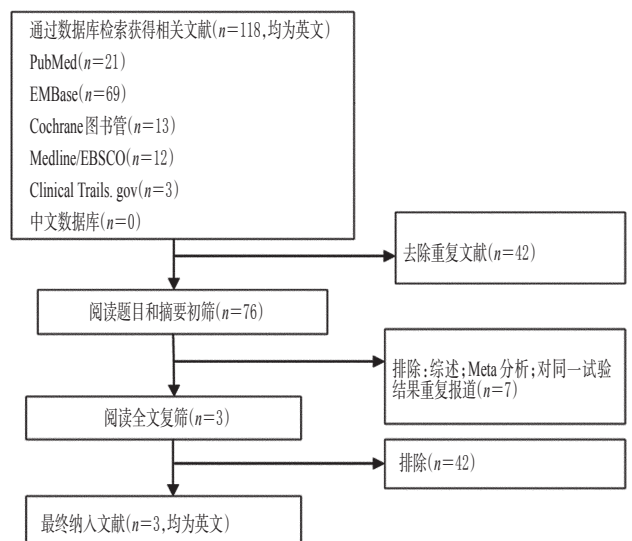


图2 文献检索及筛选流程

Fig 2 Literature retrieval and selection process

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 Basic information of included studies

第一作者及发表年份	n		年龄,岁	干预措施		观察期,个月	结局指标
	试验组	对照组		试验组	对照组		
Fuchs CS (2014) <sup>[6]</sup>	238	117	24~87	雷莫芦单抗+其他抗肿瘤药物等	其他抗肿瘤药物等	>28	①②③④
Wilke H (2014) <sup>[7]</sup>	330	335	24~84	雷莫芦单抗+紫杉醇	紫杉醇	>28	①②③④
NCT01246960(2014) <sup>[8]</sup>	84	84	>18	雷莫芦单抗+mFOLFOX6方案	mFOLFOX6方案	>28	①②③④

## 2.2 方法学质量评价结果

纳入3项研究<sup>[6-8]</sup>均提及随机。其中,有2项研究<sup>[6-7]</sup>提及具体随机分配方式,均通过中央随机分配交互式语音操作系统来实施,此系统能确保随机分配结果的隐匿性,较好地保证随机分配的正确实施,减少偏倚<sup>[9]</sup>。另外1项研究<sup>[8]</sup>随机方法不清

楚。3项研究<sup>[6-8]</sup>均采用双盲,但对结果评价者是否采用盲法均不清楚。此外,3项研究<sup>[6-8]</sup>均报道了退出或失访情况及具体人

数。纳入研究的方法学质量评价结果见表2。纳入研究偏倚风险比例和总结情况见图3、图4。

表2 纳入研究方法学质量评价结果

Tab 2 Methodological quality evaluation results of included studies

第一作者及发表年份	是否采用随机方法	是否分配隐藏	对受试者和医疗服务提供者是否采用盲法	对结果评价者是否采用盲法	结果数据是否完整	是否无选择性报告研究结果	有无其他偏倚来源
Fuchs CS (2014) <sup>[6]</sup>	是	是	是	不清楚	是	是	不清楚
Wilke H (2014) <sup>[7]</sup>	是	是	是	不清楚	是	是	不清楚
NCT01246960(2014) <sup>[8]</sup>	是	不清楚	是	不清楚	是	是	不清楚

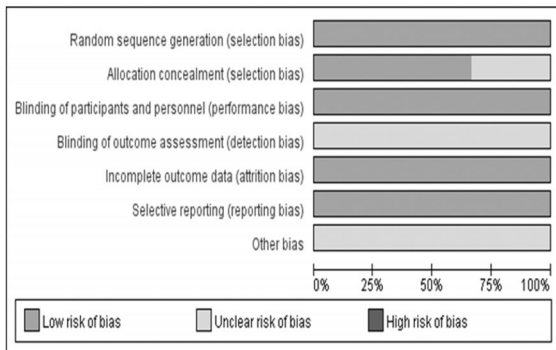


图3 偏倚风险比例  
Fig 3 Ratio of risk of bias

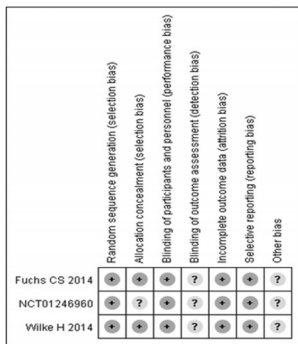


图4 偏倚风险总结  
Fig 4 Summary of risk of bias

### 2.3 Meta分析结果

2.3.1 总生存期 3项研究(1 188例患者)<sup>[6-8]</sup>均报道了总生存期,各研究间无统计学异质性( $P=0.35, I^2=5\%$ ),采用固定效应模型合并效应量分析,详见图5。Meta分析结果显示,试验组患者的总生存期显著长于对照组,差异有统计学意义[HR=0.83, 95% CI(0.72, 0.95),  $P=0.006$ ]。

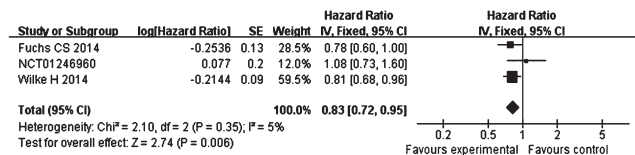


图5 两组患者总生存期的Meta分析森林图  
Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of overall survival in 2 groups

2.3.2 无进展生存期 3项研究(1 188例患者)<sup>[6-8]</sup>均报道了无进展生存期,各研究间存在统计学异质性( $P=0.004, I^2=82\%$ ),采用随机效应模型合并效应量分析,详见图6。Meta分析结果显示,试验组患者的无进展生存期显著长于对照组,差异有统计学意义[HR=0.66, 95% CI(0.47, 0.92),  $P=0.01$ ]。

2.3.3 客观反应率 3项研究(1 188例患者)<sup>[6-8]</sup>均报道了客观反应率,各研究间有统计学异质性( $P=0.04, I^2=70\%$ ),采用随机效应模型合并效应量分析,详见图7。Meta分析结果显示,两组患者客观反应率比较差异无统计学意义[RR=1.31, 95% CI(0.81, 2.11),  $P=0.28$ ]。

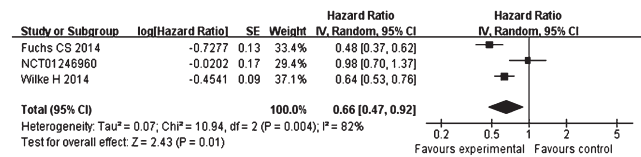


图6 两组患者无进展生存期的Meta分析森林图  
Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of progression-free survival in 2 groups

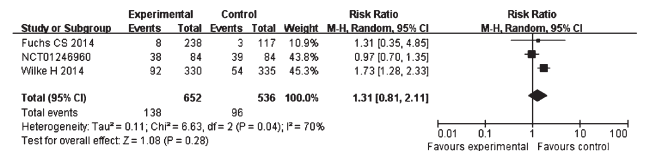


图7 两组患者客观反应率的Meta分析森林图  
Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of objective response rate in 2 groups

2.3.4 不良反应发生率 不良反应发生率的Meta分析结果见表3。结果,试验组患者食欲减少发生率[RR=1.27, 95% CI(1.07, 1.50),  $P<0.001$ ]、腹泻的发生率[RR=1.31, 95% CI(1.06, 1.61),  $P=0.01$ ]、血小板减少发生率[RR=1.81, 95% CI(1.28, 2.57),  $P<0.001$ ]、蛋白尿发生率[RR=2.49, 95% CI(1.58, 3.92),  $P<0.001$ ]、高血压发生率[RR=3.32, 95% CI(2.38, 4.63),  $P<0.001$ ]均显著高于对照组,差异均有统计学意义。

表3 不良反应发生率的Meta分析结果

Tab 3 Results of Meta-analysis of ADR rate

指标	纳入研究数	n		合并效应模型	RR(95%CI)	P	I <sup>2</sup> ,%
		试验组	对照组				
疲劳发生率	3 <sup>[6-8]</sup>	645	524	随机效应模型	1.07(0.85, 1.35)	0.58	73
食欲减少发生率	3 <sup>[6-8]</sup>	645	524	固定效应模型	1.27(1.07, 1.50)	0.006	4
呕吐发生率	3 <sup>[6-8]</sup>	645	524	随机效应模型	1.08(0.80, 1.44)	0.62	50
腹泻发生率	3 <sup>[6-8]</sup>	645	524	固定效应模型	1.31(1.06, 1.61)	0.01	9
恶心发生率	3 <sup>[6-8]</sup>	645	524	固定效应模型	0.97(0.83, 1.13)	0.67	41
贫血发生率	3 <sup>[6-8]</sup>	645	524	固定效应模型	0.92(0.78, 1.09)	0.35	0
中性粒细胞减少发生率	2 <sup>[7-8]</sup>	409	409	随机效应模型	1.25(0.62, 2.53)	0.53	90
血小板减少发生率	2 <sup>[7-8]</sup>	409	409	固定效应模型	1.81(1.28, 2.57)	<0.001	20
白细胞减少发生率	2 <sup>[7-8]</sup>	409	409	随机效应模型	1.27(0.64, 2.54)	0.49	57
蛋白尿发生率	2 <sup>[7-8]</sup>	563	444	固定效应模型	2.49(1.58, 3.92)	<0.001	34
高血压发生率	3 <sup>[6-8]</sup>	645	524	固定效应模型	3.32(2.38, 4.63)	<0.001	38

3项研究(1 188例患者)<sup>[6-8]</sup>均报道了严重不良反应发生率,各研究间无统计学异质性( $P=0.24, I^2=31\%$ ),采用固定

效应模型合并效应量分析,详见图8。Meta分析结果显示,试验组患者的严重不良反应发生率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=1.14,95%CI(1.00,1.29),P=0.04]。

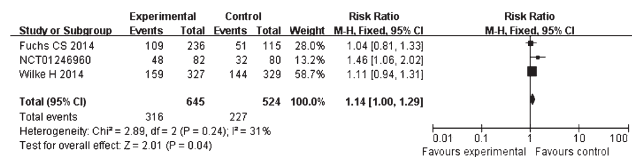


图8 两组患者严重不良反应发生率比较的Meta分析森林图

Fab 8 Forest plot of Meta-analysis of severe ADR rate

### 3 讨论

胃癌作为常见肿瘤之一,每年都威胁着许多人民的生命。而肿瘤血管生成是致癌最重要原因之一<sup>[10]</sup>。雷莫芦单抗是可与血管内皮生长因子配体-2特异性结合并阻断下游血管生成信号通路,从而抑制肿瘤血管生成的单克隆抗体<sup>[11]</sup>。此药给胃癌患者的治疗带来了更多的选择。

本系统评价共纳入3项RCT,合计1188例患者,其中试验组652例,对照组536例。在生存分析资料研究中,HR是最适合生存分析资料的效应量指标,故对于上述研究患者的总生存期和无进展生存期采用HR合并效应量。Meta分析结果显示,试验组患者的总生存期和无进展生存期显著长于对照组,差异有统计学意义;两组患者客观反应率比较差异无统计学意义。试验组患者食欲减少发生率、腹泻的发生率、血小板减少发生率、蛋白尿发生率、高血压发生率及严重不良反应发生率均显著高于对照组,差异有统计学意义。

本次Meta分析的局限性包括:由于该药为刚批准的新药,临床使用较少,相关研究少,纳入的文献较少,并且各研究中入组患者的基线情况、入组前治疗情况及采用不同的化疗方案等也存在差异;同时,由于时间事件数据(总生存期和无进展生存期)的结果受到随访时间的影响,可能导致分析的异质性,使评价结果可信度降低。

综上所述,雷莫芦单抗可延长胃或食管结合部腺癌患者的总生存期和无进展生存期,但在临床使用时应注意严重不良反应的发生。

### 参考文献

- [1] 姜可伟.规范全球第二大致死率疾病的诊断:《胃癌诊断标准》解读[J].中国卫生标准管理,2010,1(4):26.
- [2] 史健,白亚玲,魏素菊.络铂单药化疗联合血液透析治疗中晚期癌症30例分析[J].临床荟萃,2005,20(4):217.
- [3] 梁岩,何珩,孙翠萍.抗肿瘤用药的应用及进展[J].中国医疗前沿,2009,4(21):17.
- [4] 张建忠.2014年4月FDA批准新药概况[J].上海医药,2014,35(11):61.
- [5] 吴楠蝶,魏嘉,刘宝瑞.胃癌分子靶向治疗的研究进展[J].医学研究生报,2014,27(12):1318.
- [6] Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (regard): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2014, 383(9911):31.
- [7] Wilke H, Muro K, Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncology*, 2014, 15: 1224.
- [8] Eli Lilly and Company. A study of ramucirumab in participants with gastric, esophageal, and gastroesophageal cancer (NCT01246960). [EB/OL] [2014-10-03].<http://www.clinicaltrials.gov>.
- [9] 梁伟雄,温泽淮,吕晓庆,等.中央随机分配交互式语音操作系统在新药临床试验中的应用[J].中药新药与临床药理,2004,15(2):131.
- [10] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5):646.
- [11] 赵鹏飞.晚期胃癌分子靶向治疗研究现状[J].临床与病理杂志,2015,35(8):1570.

(收稿日期:2015-10-14 修回日期:2016-01-03)

(编辑:刘明伟)

## 国家食品药品监管总局副局长王明珠出席食品安全国家标准审评委员会主任会议

本刊讯 2016年1月18日,第一届食品安全国家标准审评委员会第十二次主任会议在北京召开。会议听取并讨论了食品标准清理整合以及农药残留、兽药残留标准工作汇报,审议了313项食品安全国家标准(含修改单)送审稿。国务院食品安全办副主任、食品药品监管总局副局长王明珠出席会议并讲话。

王明珠强调,食品安全标准工作是保障食品安全的基础性工作,党中央、国务院高度重视,汪洋副总理1月6日在食品安全标准专题会议上特别强调要把食品安全标准作为实施食品安全战略的重要抓手,加快制订最严谨的标准,确保人民群众吃得安全,吃得放心。

王明珠指出,国家卫生计生委、农业部会同有关部门不断加强联动协作,我国食品安全标准工作取得了很大进展。目

前,食品安全形势依然严峻,面临着环境因素导致的食品污染、种养殖过程农兽药残留超标、致病微生物污染引起的食源性疾病、非法添加以及滥用添加剂等诸多问题,需要通过完善食品安全标准为监管提供支持。同时,我国食品安全标准仍存在基础研究落后、保障水平较低、与国际标准对接程度不足、标准执行能力有待加强等薄弱环节,食品安全标准工作任务重道远。她提出,按照汪洋副总理对食品安全标准工作提出的“补齐短板、强化基础、提升水平、严格执行”四点要求,要着重加强五个“合作”:一是加强风险监测、风险评估的合作,夯实标准制订基础;二是加强标准制修订的合作,构建更加开放的标准工作环境;三是加强标准跟踪评价的合作,促进标准改进和完善;四是加强标准宣传培训的合作,促进标准贯彻实施;五是加强标准解释的合作,做好标准问题的风险交流。