

沙利度胺联合常规化疗用于晚期胃癌有效性与安全性的Meta分析[△]

张晓栋^{1*}, 白少雄¹, 单贵刚¹, 郭建昇^{2#}(1.山西医科大学第一临床医学院普通外科,太原 030001;2.山西医科大学第一医院普通外科,太原 030001)

中图分类号 R735.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)06-0830-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.06.22

摘要 目的:系统评价沙利度胺联合常规化疗用于晚期胃癌的有效性与安全性,为临床用药提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、万方数字化期刊全文数据库、维普中文科技期刊数据库,收集沙利度胺联合常规化疗(观察组)对比常规化疗(对照组)用于晚期胃癌的随机对照试验(RCT),筛选文献、提取资料并按Cochrane系统评价员手册5.0风险评估工具评价文献质量后,采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。采用GRADE证据质量分级系统对结局指标的证质量进行评价。结果:共纳入13项研究,共计761例患者。Meta分析结果显示,观察组患者总有效率[OR=1.72,95%CI(1.29,2.31), $P=0.0002$]、完全缓解率[OR=1.90,95%CI(1.05,3.44), $P=0.03$]、疾病控制率[OR=2.66,95%CI(1.92,3.68), $P<0.001$]、生存质量改善率[OR=3.09,95%CI(1.82,5.24), $P<0.001$]、便秘发生率[OR=2.64,95%CI(1.74,4.01), $P<0.001$]均显著高于对照组,疾病进展率[OR=0.39,95%CI(0.28,0.54), $P<0.001$]、恶心呕吐发生率[OR=0.32,95%CI(0.18,0.56), $P<0.001$]均显著低于对照组。GRADE证据质量评价结果显示,总有效率、完全缓解率及白细胞减少、血小板减少、血红蛋白减少、肝功能异常发生率为高级证据推荐,疾病控制率为中级证据推荐,疾病进展率及周围神经炎、恶心呕吐、腹泻、便秘、手足综合征发生率为低级证据推荐,生存改善率为极低级证据推荐。结论:沙利度胺联合常规化疗用于晚期胃癌的疗效显著,可改善患者的生存质量,但可增加便秘的发生风险。

关键词 胃癌;晚期;常规化疗;沙利度胺;有效性;安全性;Meta分析

Efficacy and Safety of Thalidomide Combined with Conventional Chemotherapy in the Treatment of Advanced Gastric Cancer: a Meta-analysis

ZHANG Xiaodong¹, BAI Shaoxiong¹, SHAN Guigang¹, GUO Jiansheng²(1. Dept. of General Surgery, the First Clinical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 2. Dept. of General Surgery, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the efficacy and safety of thalidomide combined with conventional chemotherapy in the treatment of advanced gastric cancer, and to provide evidence-based reference for clinical drug use. **METHODS:** Retrieved from PubMed, Embase, Cochrane library, CNKI, Wanfang database and VIP, RCTs about thalidomide combined with conventional chemotherapy (observation group) vs. conventional chemotherapy (control group) in the treatment of advanced gastric cancer were collected. After data extraction and quality evaluation of included literatures with Cochrane system evaluator manual 5.0 risk evaluation tool, Meta-analysis was conducted by using Rev Man 5.3 statistical software. The evidence qualities of outcome indexes were evaluated by using Grade evidence quality classification system. **RESULTS:** A total of 13 studies were included, involving 761 patients. Results of Meta-analysis showed that the total response rate [OR=1.72, 95%CI(1.29,2.31), $P=0.0002$], complete remission rate [OR=1.90, 95%CI(1.05,3.44), $P=0.03$], disease control rate [OR=2.66, 95%CI(1.92,3.68), $P<0.001$], improvement rate of survival quality [OR=3.09, 95%CI(1.82,5.24), $P<0.001$] and the incidence of constipation [OR=2.64, 95%CI(1.74,4.01), $P<0.001$] of observation group were significantly higher than those of control group, while disease progression rate [OR=0.39, 95%CI(0.28,0.54), $P<0.001$] and the incidence of nausea and vomiting [OR=0.32, 95%CI(0.18,0.56), $P<0.001$] of observation group were significantly lower than those of control group. Results of quality evaluation of Grade evidence showed that total response rate, complete remission rate, the incidence of leucopenia, thrombocytopenia, hemoglobin reduction and liver dysfunction were recommended for advanced evidence. Disease control was recommended for moderate-level

[△] 基金项目:山西省重点研发计划项目(No.201703D321010-2)

* 医师,硕士研究生。研究方向:普通外科胃肠治疗。E-mail: 15135182558@163.com

通信作者:主任医师,硕士。研究方向:普通外科疾病的手术与综合治疗。电话:0351-4639598。E-mail:jianshengguo@sina.com

evidence. The incidence of disease progression, peripheral neuritis, nausea and vomiting, diarrhea, constipation and hand-foot syndrome were recommended for low-level evidence. Improvement rate of survival was recommended for very low-level evidence. **CONCLUSIONS:** Thalidomide

combined with conventional chemotherapy show significant therapeutic efficacy for advanced gastric cancer, can improve the quality of life but increase the risk of constipation.

KEYWORDS Gastric cancer; Advanced; Conventional chemotherapy; Thalidomide; Efficacy; Safety; Meta-analysis

胃癌是全球第五大常见肿瘤,也是导致患者死亡的第三大肿瘤,每年因胃癌死亡的患者约有70多万,国家癌症中心发布的2018年全国癌症统计数据显示,胃癌的发病率仅次于肺癌,位于第二位,约占10.79%,死亡率为2.94%,位于肺癌与肝癌之后^[1]。目前,胃癌的治疗方法主要为手术治疗联合化疗,但大多数胃癌患者在确诊时已处于晚期,丧失了手术机会,因此化疗已成为晚期胃癌患者的主要治疗方法。有文献报道,沙利度胺有抑制血管内皮细胞生长的作用,其联合化疗具有显著疗效^[2]。有研究认为,沙利度胺治疗炎症性肠病、多发性骨髓瘤、强直性脊柱炎、非小细胞肺癌等疾病具有显著效果^[3-7]。近年来,有关沙利度胺用于晚期胃癌的研究较多,但结果存在争议。为此,本研究采用Meta分析的方法系统评价了沙利度胺联合常规化疗用于晚期胃癌的有效性和安全性,旨在为临床用药提供循证参考。

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)。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 ①经组织病理学或细胞学确诊的晚期胃癌患者及胃癌根治术后复发者;②至少具有一个临床可测量的肿瘤客观指标;③年龄 ≥ 18 岁,预计生存期 ≥ 3 个月;④体力状况(ECOG)评分为0~2分或者功能状态评分(KPS) ≥ 60 分;⑤患者一般情况尚可,心电图无明显异常,血常规及肝肾功能基本正常,无化疗禁忌证;⑥未合并其他系统恶性肿瘤;⑦未化疗或距上次化疗超过1个月;⑧排除肝肾功能严重受损、合并严重呼吸系统、心血管系统等疾病及严重精神障碍者;⑨排除哺乳期及妊娠期妇女。

1.1.3 干预措施 观察组患者给予沙利度胺联合常规化疗;对照组患者给予常规化疗。

1.1.4 结局指标 ①总有效率;②完全缓解率;③疾病控制率;④疾病进展率;⑤生存质量改善率;⑥不良反应发生率。按实体瘤疗效评价标准(RECIST)1.0版,将疗效分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)。其中,总有效率=(CR例数+PR例数)/总例数 $\times 100\%$;完全缓解率=CR例数/总例数 $\times 100\%$;疾病控制率=(CR例数+PR例数+SD例数)/总例数 $\times 100\%$;疾病进展率=PD例数/总例数 $\times 100\%$ 。以患者治疗前后KPS评分作为生存质量改善效果的评价标准,治疗后KPS评分增加 ≥ 10 分为“改善”,增加或减少 < 10 分为

“稳定”,减少 ≥ 10 分为“降低”^[8]。生存质量改善率=改善例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.1.5 排除标准 ①单组样本量 < 10 或结局指标报道不完整的文献;②重复发表的文献;③病例报道、综述及评论;④非中、英文文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、万方数字化期刊全文数据库、维普中文科技期刊数据库。中文检索词为“胃癌”“胃肿瘤”“沙利度胺”“反应停”;英文检索词为“Stomach neoplasm”“Stomach cancer”“Stomach carcinoma”“Gastric carcinoma”“Gastric neoplasm”“Gastric cancer”“Thalidomide”“Sedoval”“Thalomid”。检索时限均为各数据库建库起至2018年4月。同时辅以手工检索相关核心期刊,追溯纳入研究的参考文献,采用主题词与自由词相结合的方式,检索策略经过多次预检索后确定,辅以灰色文献检索,即与本领域专家以及通信作者联系获得上述检索未能获取的重要信息。以PubMed为例,具体检索策略见图1。

```
#1 Stomach neoplasm      #2 Stomach cancer
#3 Stomach carcinoma    #4 Gastric carcinoma
#5 Gastric neoplasm     #6 Gastric cancer
#7 #1OR#2OR#3OR#4OR#5OR#6
#8 Thalidomide          #9 Sedoval
#10 Thalomid
#11 #8OR#9OR#10
#12 #7AND#11
```

图1 PubMed检索策略

Fig 1 PubMed retrieval strategy

1.3 文献筛选、资料提取及质量评价

由两位研究者按照纳入与排除标准独立筛选文献,提取资料并交叉核对,如遇分歧,则咨询第三位研究者协助判断。提取资料包括第一作者、发表年份以及纳入研究患者例数、年龄、干预措施、结局指标等。根据Cochrane系统评价员手册5.0风险评估工具对文献质量进行评价,具体包括:1)随机序列的产生;2)分配隐藏;3)对研究者和受试者实施盲法;4)研究结局的盲法评价;5)结局数据的完整性,包括是否报告退出与失访患者例数等;6)选择性报告研究结果;7)有无其他偏倚来源。每项评价结果分为低风险、高风险和不清楚^[9]。

1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。二分类

变量资料采用比值比(OR)及其95%置信区间(CI)表示。若各研究间无统计学异质性($P \geq 0.05, I^2 \leq 50\%$),采用固定效应模型进行分析;反之,则采用随机效应模型进行分析。由于其他原因造成数据无法进行合并分析时,采用描述性分析。采用倒漏斗图分析纳入研究是否存在潜在发表偏倚。采用GRADE证据质量分级系统对结局指标的证质量进行评价,降级条件包括研究的局限性、发表偏倚、研究的不一致性、研究结果的间接性、研究的不准确性;升级条件包括大效应量、量-效关系及所有混杂因素影响;分为高级、中级、低级和极低级4个等级^[10]。

2 结果

2.1 文献筛选结果和纳入研究基本信息

初检得到文献181篇,剔除重复发表文献12篇,阅读题目和摘要后排除文献139篇,阅读全文排除文献17篇,最终纳入13篇文献^[11-23],共计761例患者,其中观察组385例,对照组376例。文献筛选流程见图2,纳入研究基本信息见表1。

2.2 纳入研究质量评价结果

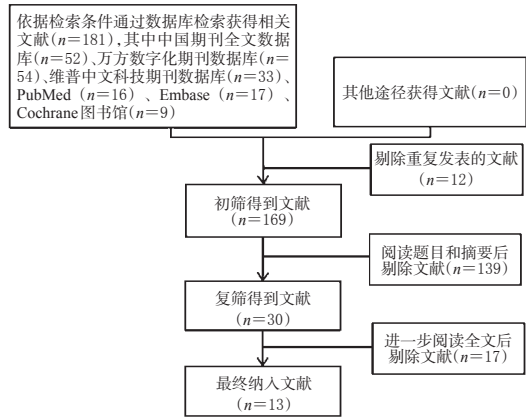


图2 文献筛选流程

Fig 2 Literature screening process

13项研究^[11-23]均为RCT,均提及随机分配,其中4项研究^[13,16,20-21]描写了具体的随机方法;所有研究^[11-23]均未报道是否存在退出和失访情况;2项研究^[19,21]结局数据不完整;1项研究^[23]存在选择性报道偏倚;所有研究^[11-23]均未实施盲法,均不清楚是否有其他偏倚来源,详见图3、图4。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	例数		中位年龄,岁	干预措施		结局指标
	观察组	对照组		观察组	对照组	
刘淮东 ^[10] 2010	22	19	54	沙利度胺 100 mg/d,睡前顿服,若耐受每周增 100 mg 至 300 mg/d,并维持;若不耐受维持原有剂量,口服至少 2 个月+常规化疗	奥沙利铂 85 mg/m ² ,静脉滴注 2 h, d ₁ +亚叶酸钙 200 mg/m ² ,静脉滴注 2 h, d ₁ +氟尿嘧啶 400 mg/m ² ,静脉滴注, d ₁₋₂ +氟尿嘧啶 600 mg/m ² ,静脉滴注 22 h, d ₁ +羟喜树碱 5 mg,静脉滴注, d ₁₋₅	①②③④⑤⑥
崔秀卿 ^[11] 2010	33	32	53	沙利度胺 100 mg/d,睡前顿服,若耐受每周增 100 mg 至 300 mg/d,并维持;若不耐受维持原有剂量+常规化疗	奥沙利铂 130 mg/m ² ,静脉滴注, d ₁ +卡培他滨 2 000 mg/m ² ,每日 2 次, d ₁₋₁₄	①②③④⑤⑥
张艳芳 ^[12] 2017	28	28	未描述	沙利度胺 100 mg/d,每日 1 次,第二周增加剂量至 200 mg/次,每日 1 次,持续到化疗结束+常规化疗	顺铂 25 mg/m ² ,静脉滴注 2 h, d ₁ +多西他赛 75 mg/m ² ,静脉滴注, d ₁	①②③④⑥
徐光辉 ^[13] 2008	24	21	53	沙利度胺 100 mg/d,睡前顿服,若耐受每周增 100 mg 至 300 mg/d,并维持;若不耐受维持原有剂量+常规化疗	奥沙利铂 130 mg/m ² ,静脉滴注, d ₁ +亚叶酸钙 200 mg,静脉滴注 2 h, d ₁ +氟尿嘧啶 750 mg,静脉滴注 6 h, d ₁₋₅	①②③④⑤⑥
徐光辉 ^[14] 2011	27	24	54	沙利度胺 100 mg/d,睡前顿服,若耐受每周增 100 mg 至 300 mg/d,并维持;若不耐受维持原有剂量+常规化疗	亚叶酸钙 200 mg,静脉滴注 2 h, d ₁ +氟尿嘧啶 750 mg,静脉滴注 6 h, d ₁₋₅	①②③④
李东仁 ^[15] 2013	29	29	54	沙利度胺 200 mg/d,睡前顿服, d ₁₋₁₄ +常规化疗	紫杉醇 40 mg/m ² ,静脉滴注 1 h, d ₁ , d ₄ +卡培他滨 1 500 mg/m ² ,口服,每日 2 次, d ₁₋₁₄	①②③④⑤⑥
梁万霞 ^[16] 2014	38	38	56.8	沙利度胺 200 mg/d,睡前顿服+常规化疗	多西他赛 40 mg/m ² , d ₁ +奥沙利铂 85 mg/m ² , d ₁ +亚叶酸钙 200 mg/m ² ,静脉滴注, d ₁₋₅ +氟尿嘧啶 400 mg/m ² ,静脉推注+氟尿嘧啶 1 200 mg/m ² ,静脉滴注 44 h	①②③④⑥
梁万霞 ^[17] 2015	57	57	未描述	沙利度胺 200 mg/d,睡前顿服+常规化疗	多西他赛 40 mg/m ² , d ₁ +奥沙利铂 85 mg/m ² , d ₁ +亚叶酸钙 200 mg/m ² , d ₁₋₅ +氟尿嘧啶 1 200 mg/m ² ,静脉滴注, d ₁₋₁₄	①②③④⑥
梅浪华 ^[18] 2009	23	23	未描述	沙利度胺 100 mg/d,睡前顿服,若耐受每周增 100 mg 至 300 mg/d,并维持;若不耐受维持原有剂量+常规化疗	奥沙利铂 135 mg/m ² ,静脉滴注 2 h, d ₁ +卡培他滨 1 000 mg/m ² ,口服,每日 2 次, d ₁₋₁₄	①②③④⑤⑥
沈存芳 ^[19] 2009	30	30	54	沙利度胺 200 mg/d,每日 1 次, d ₁₋₁₄ +常规化疗	奥沙利铂 85 mg/m ² , d ₁ +亚叶酸钙 200 mg/m ² ,静脉滴注 2 h, d ₁ -d ₂ +氟尿嘧啶 400 mg/m ² ,静脉滴注, d ₁₋₂ +氟尿嘧啶 600 mg/m ² ,静脉滴注 22 h, d ₁₋₂	①②③④
秦岭 ^[20] 2018	26	30	未描述	沙利度胺 100 mg/d,睡前顿服,若耐受每周增 100 mg 至 300 mg/d,并维持;若不耐受维持原有剂量+常规化疗	奥沙利铂 130 mg/(m ² ·d)+替吉奥 50 mg/(m ² ·d)+多西他赛 75 mg/(m ² ·d)+顺铂 75 mg/(m ² ·d)	①②③④⑥
赵福友 ^[21] 2010	21	22	59/58	沙利度胺 200 mg/d,睡前顿服, d ₁₋₁₄ +常规化疗	奥沙利铂 130 mg/m ² ,静脉滴注 3 h, d ₁ +亚叶酸钙 200 mg/m ² ,静脉滴注 2 h, d ₁₋₅ +替加氟 500 mg/m ² ,静脉滴注 4 h, d ₁₋₅	①②③④⑥
黄东海 ^[22] 2011	27	23	未描述	沙利度胺 100 mg/d,睡前顿服,若耐受每周增 100 mg 至 300 mg/d,并维持;若不耐受维持原有剂量+常规化疗	奥沙利铂 130 mg/m ² ,静脉滴注, d ₁ +氟尿嘧啶 750 mg,静脉滴注 6 h, d ₁₋₅ +亚叶酸钙 200 mg,静脉滴注 2 h, d ₁₋₅	①②③④⑥

2.3 Meta分析结果

2.3.1 总有效率 13项研究^[11-23]均报道了总有效率,各研究间无统计学异质性($P=1.00, I^2=0$),采用固定效应

模型进行Meta分析,详见图5。Meta分析结果显示,观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义[OR=1.72, 95%CI(1.29, 2.31), $P=0.000 2$]。

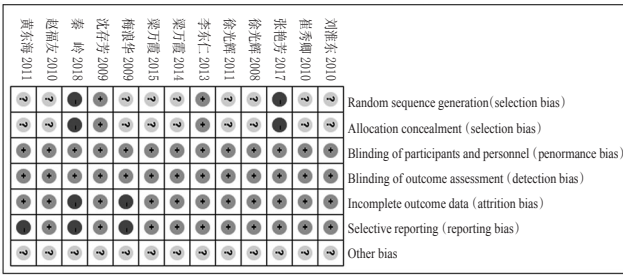


图3 偏倚风险图
Fig 3 Risk of bias

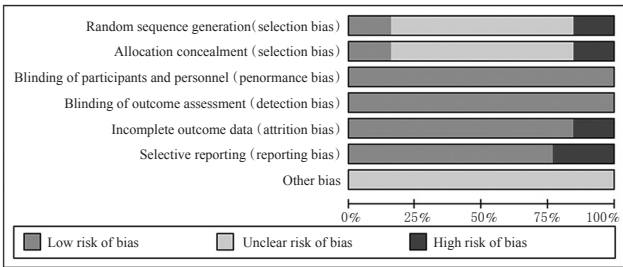


图4 偏倚风险条形图
Fig 4 Bar graph of bias risk

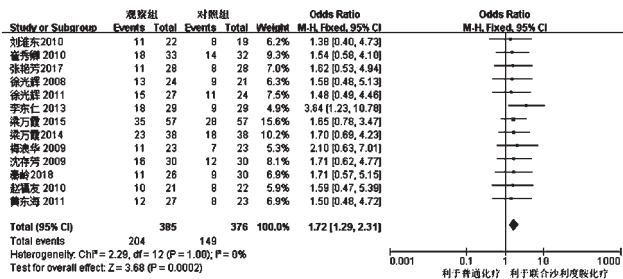


图5 两组患者总有效率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of total response rate in 2 groups

2.3.2 完全缓解率 13项研究^[11-23]均报道了完全缓解率,各研究间无统计学异质性($P=1.00, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图6。Meta分析结果显示,观察组患者完全缓解率显著高于对照组,差异有统计学意义[OR=1.90, 95% CI(1.05, 3.44), $P=0.03$]。

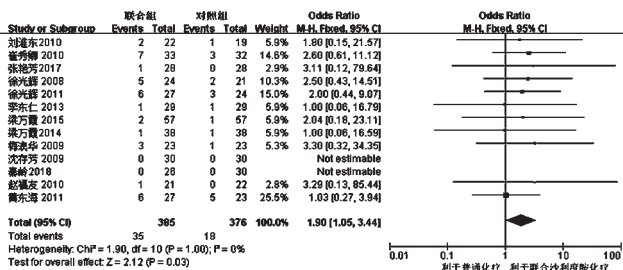


图6 两组患者完全缓解率的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of complete remission rate in 2 groups

2.3.3 疾病控制率 13项研究^[11-23]均报道了疾病控制率,各研究间无统计学异质性($P=0.42, I^2=3\%$),采用

固定效应模型进行Meta分析,详见图7。Meta分析结果显示,观察组患者疾病控制率显著高于对照组,差异有统计学意义[OR=2.66, 95% CI(1.92, 3.68), $P<0.001$]。

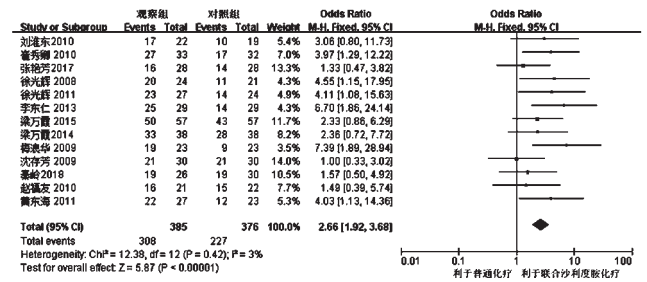


图7 两组患者疾病控制率的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of disease control rate in 2 groups

2.3.4 疾病进展率 13项研究^[11-23]均报道了疾病进展率,各研究间无统计学异质性($P=0.73, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图8。Meta分析结果显示,观察组患者疾病进展率显著低于对照组,差异有统计学意义[OR=0.39, 95% CI(0.28, 0.54), $P<0.001$]。

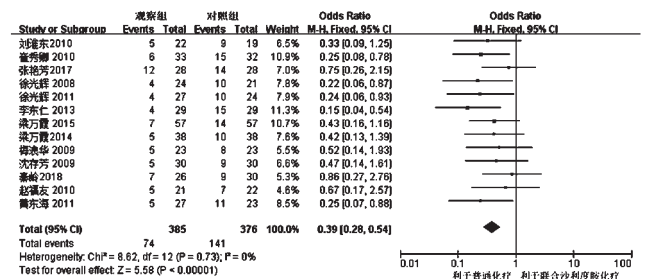


图8 两组患者疾病进展率的Meta分析森林图

Fig 8 Forest plot of Meta-analysis of disease progression rate in 2 groups

2.3.5 生存质量改善率 5项研究^[11-12, 14, 16, 19]报道了生存质量改善率,各研究间无统计学异质性($P=3.59, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图9。Meta分析结果显示,观察组患者生存质量改善率显著高于对照组,差异有统计学意义[OR=3.09, 95% CI(1.82, 5.24), $P<0.001$]。

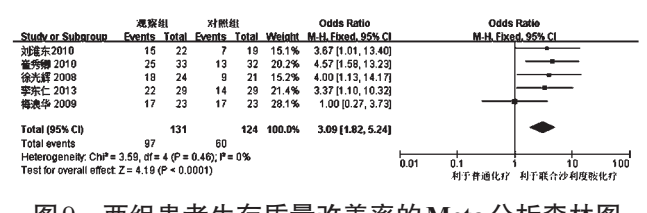


图9 两组患者生存质量改善率的Meta分析森林图

Fig 9 Forest plot of Meta-analysis of life quality improvement rate in 2 groups

2.3.6 不良反应 不良反应症状主要表现为白细胞减少、血小板减少、血红蛋白减少、周围神经炎、恶心呕吐、腹泻、便秘、肝功能异常、手足综合征等。Meta分析结果

显示,观察组患者恶心呕吐发生率[OR=0.32, 95% CI (0.18, 0.56)], $P < 0.001$ 显著低于对照组,便秘发生率显著高于对照组 [OR=2.64, 95% CI (1.74, 4.01)], $P < 0.001$], 差异均有统计学意义, 详见表2。

表2 不良反应发生率的Meta分析结果

Tab 2 Results of Meta-analysis of incidence of adverse drug reaction

症状	纳入研究	发生例数		统计模型	OR(95%CI)	P
		观察组	对照组			
白细胞减少	10 ^[11-14, 16-18, 21-23]	187	185	固定效应模型	0.95(0.67, 1.34)	0.76
血小板减少	8 ^[11-12, 14, 16-18, 21-23]	91	100	固定效应模型	0.83(0.57, 1.20)	0.32
血红蛋白减少	5 ^[11-12, 14, 22-23]	61	55	固定效应模型	1.01(0.60, 1.69)	0.98
周围神经炎	9 ^[11-12, 14, 16-18, 22-23]	100	85	固定效应模型	1.22(0.84, 1.78)	0.30
恶心呕吐	10 ^[11-12, 14, 16-19, 21-23]	138	207	随机效应模型	0.32(0.18, 0.56)	<0.001
腹泻	5 ^[16-19, 22]	21	27	固定效应模型	0.73(0.38, 1.39)	0.34
便秘	7 ^[12, 14, 17-19, 21, 23]	138	91	固定效应模型	2.64(1.74, 4.01)	<0.001
肝功能异常	4 ^[17-18, 21-22]	10	21	固定效应模型	0.85(0.33, 2.15)	0.72
手足综合征	4 ^[16-19]	26	24	固定效应模型	1.14(0.56, 2.30)	0.72

2.4 发表偏倚

以疾病控制率为指标绘制倒漏斗图, 详见图10。由图10可知, 各研究散点基本对称, 均分布于倒漏斗图内, 提示本研究存在发表偏倚的可能性较小。

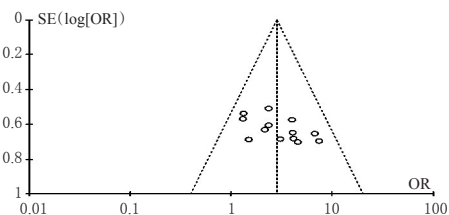


图10 疾病控制率的倒漏斗图

Fig 10 Inverted funnel plot of disease control rate

2.5 GRADE 证据质量评价

GRADE 证据质量评价结果显示, 总有效率、完全缓解率及白细胞减少、血小板减少、血红蛋白减少、肝功能异常发生率为高级证据推荐, 疾病控制率为中级证据推荐, 疾病进展率及周围神经炎、恶心呕吐、腹泻、便秘、手足综合征发生率为低级证据推荐, 生存质量改善率为极低级证据推荐, 详见表3(表中, “*”表示评价指标可能不一致, “#”表示生存质量改善评分主观性较强)。

3 讨论

晚期胃癌主要以综合治疗为主, 化疗已成为公认的可以延缓患者疾病进展的治疗方法, 虽然目前的化疗方案尚未统一, 但已形成了以氟尿嘧啶持续静脉滴注为主的化疗方案^[24]。近年来研究表明, 沙利度胺在抗肿瘤方面可能会有一定的效果, 该药可通过抑制转录因子蛋白信号通路、血管内皮生长因子、促炎因子分泌和环氧合酶2活性来阻止血管再生, 降低肿瘤内微血管的密度, 从而抑制肿瘤生长^[25-30]; 此外, 该药还可抑制成纤维细胞因子的分泌, 减少细胞迁移和黏附^[31-34]。有研究表明, 沙利

表3 GRADE 证据质量评价结果

Tab 3 Results of GRADE evidence quality evaluation

指标	纳入研究	研究的局限性	研究的不一致性	研究结果的间接性	研究的不准确性	发表偏倚	证据质量
总有效率	13 ^[11-23]	无	无	无	无	无	高级
完全缓解率	13 ^[11-23]	无	无	无	无	无	高级
疾病控制率	13 ^[11-23]	无	降一级*	无	无	无	中级
疾病进展率	13 ^[11-23]	无	降一级*	无	降一级*	无	低级
生存质量改善率	5 ^[11-12, 14, 16, 19]	无	降一级*	降一级*	降一级*	无	极低级
白细胞减少	10 ^[11-14, 16-18, 21-23]	无	无	无	无	无	高级
血小板减少	8 ^[11-12, 14, 16-18, 21-23]	无	无	无	无	无	高级
血红蛋白减少	5 ^[11-12, 14, 22-23]	无	无	无	无	无	高级
周围神经炎	9 ^[11-12, 14, 16-18, 22-23]	无	降一级*	无	降一级*	无	低级
恶心呕吐	10 ^[11-12, 14, 16-19, 21-23]	无	降一级*	无	降一级*	无	低级
腹泻	5 ^[16-19, 22]	无	降一级*	无	降一级*	无	低级
便秘	7 ^[12, 14, 17-19, 21, 23]	无	降一级*	无	降一级*	无	低级
肝功能异常	4 ^[17-18, 21-22]	无	无	无	无	无	高级
手足综合征	4 ^[16-19]	无	降一级*	无	降一级*	无	低级

度胺可诱导肿瘤细胞凋亡^[35], 在增强 T 细胞增殖和细胞因子产生的同时促进干扰素的分泌, 发挥免疫调节作用^[29]。有研究认为, 沙利度胺的致畸作用非常明显, 因此不能用于妊娠期及哺乳期妇女^[36]。

本研究结果显示, 观察组患者总有效率、完全缓解率、疾病控制率、生存质量改善率、便秘发生率均显著高于对照组, 疾病进展率及恶心呕吐发生率均显著低于对照组, 差异均有统计学意义, 这说明沙利度胺联合常规化疗用于晚期胃癌的疗效显著, 可改善患者的生存质量, 但可增加便秘的发生风险。GRADE 证据质量评价结果显示, 总有效率、完全缓解率及白细胞减少、血小板减少、血红蛋白减少、肝功能异常发生率为高级证据推荐, 疾病控制率为中级证据推荐, 疾病进展率及周围神经炎、恶心呕吐、腹泻、便秘、手足综合征发生率为低级证据推荐, 生存质量改善率为极低级证据推荐, 这说明沙利度胺用于晚期胃癌的疗效证据确切。

本研究的局限性为: (1) 纳入研究的样本量较小, 且均未实施盲法, 这可能导致选择性偏倚而影响结果的真实性; (2) 纳入的文献仅为中文, 人种为亚洲人, 且治疗周期、用药剂量、随访时间、晚期胃癌的诊断、患者是否服用其他药物都不尽相同, 这可能影响结果的准确性; (3) 本研究未对患者无进展生存期、总生存期等进行评价, 这可能导致报道偏倚。故此结论还需更多高质量、大样本、多中心 RCT 进一步验证。

参考文献

- [1] 国家癌症中心. 2018 年全国最新癌症报告: 2018 年[R]. 2018.
- [2] YU J, LIU F, SUN Z, et al. The enhancement of radiosensitivity in human esophageal carcinoma cells by thalidomide and its potential mechanism[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2011, 26(2): 219-227.

- [3] 宋岩,杨虎,姜葵,等.沙利度胺及其类似物治疗炎症性肠病的系统性回顾[J].临床荟萃,2018,33(5):434-439.
- [4] 康晓芳,许晶,刘玮,等.沙利度胺在多发骨髓瘤维持治疗中的Meta分析[J].中华临床医师杂志(电子版),2016,10(24):3778-3782.
- [5] 王平,盛志新,宿宝华,等.沙利度胺一线治疗策略对骨髓瘤患者复发后生存率影响的Meta分析[J].中国循证医学杂志,2016,16(1):66-72.
- [6] 邢伟鹏,李无阴,侯宏理,等.沙利度胺治疗强直性脊柱炎疗效的Meta分析[J].中国药房,2018,29(1):116-120.
- [7] 曹强,扬扬,许瑞彬,等.沙利度胺联合紫杉类或长春碱类抗肿瘤药物治疗非小细胞肺癌临床疗效及安全性的Meta分析[J].实用心脑血管病杂志,2015,23(7):1-7.
- [8] 杨学宁,吴一龙.实体瘤治疗疗效评价标准:RECIST[J].循证医学,2004,4(2):85-90,111.
- [9] 孙晓莹,马婧,赵晔,等. Cochrane 系统评价现状[J].中国循证儿科杂志,2013,8(3):237-240.
- [10] ATKINS D, BEST D, BRISS PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations[J]. *BMJ*, 2004, 328(7454):1490-1494.
- [11] 刘淮东,朱子元,杨飞.沙利度胺联合化疗治疗晚期胃癌的临床观察[J].中华肿瘤防治杂志,2010,17(21):1768-1770.
- [12] 崔秀卿,王志刚,张秋平,等.沙利度胺联合化疗治疗晚期胃癌临床观察[J].河北医药,2010,32(17):2377-2378.
- [13] 张艳芳,李江丽,孙静,等.沙利度胺辅助顺铂与多西他赛化疗对中晚期胃癌患者血清MMP-9、VEGF水平变化的影响[J].医药论坛杂志,2017,38(8):140-142.
- [14] 徐光辉,李玉,张为民.沙利度胺联合化疗治疗晚期胃癌的临床观察[J].临床肿瘤学杂志,2008,13(11):1012-1014.
- [15] 徐光辉,李玉,王仲,等.沙利度胺对晚期胃癌化疗患者生活质量的影响[J].山东医药,2011,51(45):53-54.
- [16] 李东仁,韩旭,周剂量多西紫杉醇联合卡培他滨和沙利度胺治疗晚期胃癌的临床疗效对比研究[J].吉林医学,2013,34(5):842-843.
- [17] 梁万霞.DOF方案与联合沙利度胺对比一线治疗晚期胃癌的临床研究[D].合肥:安徽医科大学,2014.
- [18] 梁万霞,顾康生.沙利度胺联合DOF方案与单纯DOF方案一线治疗晚期胃癌的疗效观察[J].肿瘤防治研究,2015,42(3):277-279.
- [19] 梅浪华,李鹰飞.反应停联合奥沙利铂、希罗达方案治疗晚期胃癌的临床观察[J].实用癌症杂志,2009,24(5):526-527.
- [20] 沈存芳,胥连生,赵久达.沙利度胺对晚期进展期胃癌患者血清VEGF和TNF- α 水平的影响及临床意义[J].中国肿瘤临床,2009,36(14):808-811.
- [21] 秦岭,齐志峰,张章,等.沙利度胺片联合一线化疗方案治疗晚期胃癌的临床疗效及其与降钙素原水平的关系[J].中南医学科学杂志,2018,46(1):20-22.
- [22] 赵福友,王子安,郑荣生.沙利度胺联合化疗治疗晚期胃癌的随机对照研究[J].中华全科医学,2010,8(9):1089-1090.
- [23] 黄东海.沙利度胺联合奥沙利铂、5-FU、亚叶酸钙治疗晚期胃癌疗效观察[J].山东医药,2011,51(14):44-45.
- [24] YOO C, RYU MH, NA YS, et al. Phase i and pharmacodynamic study of vorinostat combined with capecitabine and cisplatin as first-line chemotherapy in advanced gastric cancer[J]. *Invest New Drugs*, 2014, 32(2):271-278.
- [25] 周玮,张育.沙利度胺的作用机制及抗类风湿关节炎作用研究进展[J].医药导报,2007,26(4):399-402.
- [26] 蔡植华,郑乃莹,柳子川.沙利度胺联合常规化疗治疗急性白血病的疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2015,24(15):649-652.
- [27] 李玲,齐天成.沙利度胺的药理作用及临床应用新进展[J].天津药学,2006,18(6):59-62.
- [28] MELCHERT M, LIST A. The thalidomide saga[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007, 39(7/8):1489-1499.
- [29] RAZA A, MEYER P, DUTT D, et al. Thalidomide produces transfusion independence in long-standing refractory anemias of patients with myelodysplastic syndromes[J]. *Blood*, 2010, 98(4):958-965.
- [30] DU GJ, LIN HH, XU QT, et al. Thalidomine inhibits growth of tumors through COX-2 degradation independent of antiangiogenesis[J]. *Vascul Pharmacol*, 2005, 43(2):112-119.
- [31] 陈静,郑攀,曾志勇,等.沙利度胺治疗强直性脊柱炎有效性与安全性的系统评价[J].中国循证医学杂志,2015,15(1):75-82.
- [32] KEIFER JA, GUTTRIDGE DC, ASHBURNER BP, et al. Inhibition of NF-KappaB activity by thalidomide through suppression of IkappaB kinase activity[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(25):22382-22387.
- [33] 于荣华.沙利度胺的临床新用途和作用机制[J].中国医院用药评价与分析,2008,8(6):477-479.
- [34] SINGHAL S, MEHTA J. Thalidomine in cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2002, 56(1):4-12.
- [35] HAWKES EA, GRIGG A, CHONG G. Programmed cell death-1 inhibition in lymphoma[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(5):e234-e245.
- [36] ITO T, ANDO H, SUZUKI T, et al. Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity[J]. *Science*, 2010, 327(5971):1345-1350.

(收稿日期:2018-07-31 修回日期:2018-12-18)

(编辑:陈宏)