论著

文章编号:1000-5404(2011)02-0196-04

新辅助化疗对肌层浸润性膀胱癌预后影响的 Meta 分析

樊晓栋,姜 庆,王家武 (400016 重庆,重庆医科大学附属第二医院泌尿外科)

【摘要】 **目的** 评价新辅助化疗对肌层浸润性膀胱癌患者预后的影响。**方法** 通过 PubMed、Cochrane library、万方、康健、CBMdisc、EMBASE 等数据库收集国内外已发表的相关前瞻性随机对照研究,按预设的标准进行筛选,共 12 个研究符合纳入标准,总样本量 3 286 例,新辅助治疗组 1 636 例,对照组 1 650 例,对纳入研究进行质量评价,并提取数据进行 Meta 分析。**结果** 新辅助化疗组与对照组相比,死亡风险优势比 0.85(95% *CI* 0.73 ~ 0.98,*P* = 0.03)。将 12 个纳入研究按新辅助化疗方案进行亚组分析,单用铂剂组显示新辅助化疗并没有降低患者死亡风险,而以铂剂为基础的多药联合新辅助化疗可降低患者死亡风险(*OR* 0.79,95% *CI* 0.67 ~ 0.92,*P* = 0.000 4)。**结论** 新辅助化疗,尤其是以铂剂为基础的联合化疗方案,适用于肌层浸润性膀胱癌的治疗,可改善预后。

【关键词】 新辅助化疗;肌层浸润性膀胱癌;Meta 分析
【中图法分类号】 R195.1;R730.53;R737.14 【文献标志码】 A

Efficacy of neoadjuvant chemotherapy on prognosis of muscle-invasive bladder cancer: a Meta-analysis study

Fan Xiaodong, Jiang Qing, Wang Jiawu (Department of Urology, Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

【**Abstract**】 **Objective** To evaluate the effect of neoadjuvant chemotherapy on the prognosis of muscle-invasive bladder cancer. **Methods** Published prospective randomized controlled trials (RCT) on neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer were searched and screened in Pubmed, EMBASE, CBMdisc, Cochrane library and Wanfang databases under preset standards. The data from eligible studies were pooled through Meta-analysis. **Results** Totally 12 trials including 3 286 patients were eligible to the criteria (1 636 in study group and 1 650 in control group). The odds radio of all trails tended to favour neoadjuvant chemotherapy (*OR* = 0.85, 95% *CI* 0.73 to 0.98, *P* = 0.03). Platinum-based combination chemotherapy showed a significant reduction in risk of death (*OR* = 0.79, 95% *CI* = 0.67 to 0.92, *P* = 0.0004), but there was no evidence to support the use of single-agent platinum. **Conclusions** Neoadjuvant chemotherapy especially platinum-based combination chemotherapy is beneficial to muscle-invasive bladder cancer patients.

【**Key words**】 neoadjuvant chemotherapy; muscle-invasive bladder cancer; Meta-analysis

Corresponding author: Jiang Qing, Tel: 86-23-63693574, E-mail: jq001002@sina.com

膀胱癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤,在我国其发病率居泌尿系统恶性肿瘤的首位。每年新发的病例中 15% ~25% 为肌层浸润性膀胱癌[1]。目前,根治性膀胱切除术同时行盆腔淋巴结清扫术,是肌层浸润性膀胱癌的标准治疗。随着手术技术和随访方式的改进,浸润性膀胱癌患者的生存率有了较大的提高[2-3]。对于非器官局限性膀胱癌,根治性膀胱切除术后患者的 5 年生存率仍然只有 50% 左右。导致治疗失败的原因主要是微小转移病灶的存在[4]。新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy)或称术前化疗(preoperative chemotherapy)可降低肿瘤分期,消除微转移灶,提高术后远期生存率[5-7]。但也有文献报道新辅助化疗并不能改善患者预后[8-9]。本研究对浸润性膀胱癌新辅助治疗的相关资料进行综合分析,旨在为浸润性膀胱癌的临床治疗提供参考依据。

【通信作者】 姜 庆,电话:(023)63693574,E-mail:jq001002@sina.com

1 材料与方法

1.1 问题的定义

1.1.1 研究对象 国内外已公开发表的有关新辅助化疗对肌层浸润性膀胱癌患者的生存期影响的随访严密的前瞻性随机对照研究(randomized controlled trial,RCT)。

1.1.2 干预措施 对已发表的论文用系统评价的方法进行 Meta 分析以获得最终结果并将其量化,最终关心的问题是新辅助化疗能否降低肌层浸润性膀胱癌患者根治性膀胱切除术后

的死亡风险,因此干预措施即为术前或放疗前给予新辅助化疗(实验组);而对照组为术前或放疗前未予新辅助化疗。

1.1.3 结局变量或疗效判定指标 结局变量是浸润性膀胱癌患者术前接受新辅助化疗组和对照组在 5 年随访时间内发生死亡结局的优势比(odds radio,*OR*)。

1.2 研究纳入及排除标准

纳入标准:国内外已公开发表的关于新辅助化疗治疗浸润性膀胱癌的前瞻性随机对照研究文章;原始文献为有关肌层浸润性膀胱癌患者接受新辅助化疗后再行手术或放疗与单纯接受手术治疗或放疗对生存期影响比较的研究,无论使用何种化疗方案;患者没有远处转移,入组前没有接受放疗、化疗以及其他治疗;原始文献中提供明确充分的生存资料;当同样的作者或小组以相同人群发表了不同的文章,入选最近及信息最全的;前瞻性随机对照研究的随访率达 95% 以上。排除标准:非肌层浸润性膀胱癌或合并有其他恶性肿瘤患者;患者入组前接受过放疗、化疗或其他治疗,且这种治疗方式可导致不同的预后;患者有远处转移。由两位经过训练的研究者独立决定文献的入选,通过讨论来解决争议。

1.3 研究的检索及筛选

通过计算机检索 PubMed(http://www.ncbi.nlm.nib.gov/Pubmed)、万方(http://www.wanfangdata.com.cn)、康健(http://www.kjmed.com.cn)、CBMdisc、EMBASE、Cochrane Library 等数据库,英文检索词为"bladder carcinoma/cancer/neoplasm, neo-adjuvant/preoperative chemotherapy",中文检索词为"膀胱癌、新辅助化疗、术前化疗",检索期限均为 1990 – 2010 年。对入选文献的参考文献进行扩大检索,然后对获得的文献按照上述纳入及排除标准进行筛选。共纳入 12 个随机对照试验,均为英文文献。

1.4 研究的方法学质量评价

纳入研究的各个随机对照试验的方法学质量评价参照 Jadad 标准[8]。评价内容:①是否为随机研究,②随机方法是否恰当,③是否为双盲研究,④双盲方法是否恰当,⑤失访原因是否描述。回答"是"为 1 分,回答"否"为 0 分。理论最高总分为 5 分。见表 1。

1.5 数据提取及统计分析

从纳入研究的 12 篇文献中提取本研究所需的数据,初步分析,较早期的 2 篇文献中(Wallace,Martinez-pineiro)3 个研究[9-10]新辅助化疗方案均为单用铂剂,而 1996 年以后的 9 个研究均为以铂剂为基础的联合化疗方案,两者的生存率存在显著差异,故分成单用铂剂组和以铂剂为基础的联合化疗组 2 个亚组。所提取的各研究终末点相关数据均采用 Cochrane 协作网提供的 Meta 分析软件 RevMan4.2 进行统计学处理。同时采用"漏斗图"(funnel plot)判断是否存在发表偏倚。见表 2。

表 1 Jadad 标准评价纳入的研究

纳入文献	是否为随机研究	随机方法是否恰当	是否为双盲研究	双盲方法是否恰当	失访原因是否描述	总得分
Wallace(1991)[9]	1	0	0	0	0	1
Wallace(1991)[9]	1	0	0	0	0	1
Martinez-Pineiro(1995)[10]	1	1	0	0	1	3
Malmstrom(1996)[11]	1	1	1	0	0	3
Abol-Enein(1997)[12]	1	1	0	0	1	3
Shipley(1998)[13]	1	0	0	0	1	2
Bassi(1999)[14]	1	1	0	0	0	2
International Collaboration of Trialists[15]	1	1	0	0	1	3
Sengelov(2002)[16]	1	1	0	0	1	3
Sherif(2002)[17]	1	1	0	0	1	3
Grossman(2003)[18]	1	1	0	0	1	3
Sherif(2004)[19]	1	1	0	0	1	3

表 2 12 个纳入研究的基本资料

纳入文献	肿瘤分期	化疗方案	局部治疗	新辅助化疗组(死亡人数)	对照组(死亡人数)
Wallace(1991)[9]	$T_{2\text{-}4}N_xM_0$	C	手术	82(59)	76(50)
Wallace(1991)[9]	$T_2\text{-}T_4N_xM_0$	C	手术	41(34)	55(37)
Martinez-Pineiro(1995)[10]	$T_2\text{-}T_{4a}N_{x\text{-}2}M_0$	C	手术	62(43)	59(38)
Malmstrom(1996)[11]	$T_1G_3\text{-}T_{4a}N_xM_0$	CA	手术	151(68)	160(84)
Abol-Enein(1997)[12]	$T_2N_xM_0$	CMV	手术	96(36)	100(58)
Shipley(1998)[13]	$T_2\text{-}T_{4a}N_xM_0$	MCV	手术+放疗	62(32)	64(37)
Bassi(1999)[14]	$T_2\text{-}T_4N_0M_0$	MVAC	手术	102(53)	104(60)
International Collaboration of Trialists[15]	$T_2\text{-}T_{4a}N_xM_0$	MVC	手术或放疗	491(398)	485(405)
Sengelov(2002)[16]	$T_2\text{-}T_{4b}N_xM_0$	CML	手术或放疗	78(70)	75(60)
Sherif(2002)[17]	$T_2\text{-}T_{4a}N_xM_0$	CML	手术或放疗	155(90)	154(96)
Grossman(2003)[18]	$T_2\text{-}T_{4a}$	MVAC	手术	158(79)	159(108)
Sherif(2004)[19]	$T_2\text{-}T_{4a}$	CML	手术或放疗	158(79)	159(90)

C:顺铂或卡铂;M:氨甲喋呤;V:长春碱;L:亚叶酸;A:阿霉素

纳入研究或亚组	新辅助化疗组	对照组	权重(%)	*OR* 值及95% *CI*	研究年份
单用铂剂亚组					
Wallace[9]	34/41	37/55	1.47	2.36 [0.88,6.36]	1991
Wallace[9]	59/82	50/76	3.96	1.33 [0.68,2.62]	1991
Martinez-Pineiro[10]	43/62	38/59	3.25	1.25 [0.59,2.67]	1995
Subtotal(95% *CI*)	185	190	8.68	1.48 [0.95,2.31]	
Total events:136(新辅助化疗组),125(对照组)					
Test for heterogeneity: $Chi^2=1.14$, $df=2$ ($P=0.57$), $I^2=0\%$					
Test for overall effect: $Z=1.71$ ($P=0.09$)					
以铂剂为基础联合化疗亚组					
Malmstrom[11]	68/151	84/160	12.20	0.74 [0.47,1.16]	1996
Abol-Enein[12]	36/96	58/100	9.67	0.43 [0.24,0.77]	1997
Shipley[13]	33/62	37/64	4.64	0.83 [0.41,1.68]	1998
Bassi[14]	53/102	60/104	7.77	0.79 [0.46,1.37]	1999
International Collaboration of Trialists[15]	398/491	405/485	21.01	0.85 [0.61,1.18]	1999
Sherif[17]	90/155	96/154	10.99	0.84 [0.53,1.32]	2002
Sengelov[16]	70/78	60/75	1.71	2.19 [0.87,5.52]	2002
Grossman[18]	98/158	108/159	11.13	0.77 [0.49,1.23]	2003
Sherif[19]	79/158	90/159	12.21	0.77 [0.49,1.19]	2004
Subtotal(95% *CI*)	1451	1 460	91.32	0.79 [0.67,0.92]	
Total events:925(新辅助化疗组),998(对照组)					
Test for heterogeneity: $Chi^2=9.19$, $df=8$ ($P=0.33$), $I^2=12.9\%$					
Test for overall effect: $Z=2.92$ ($P=0.000\,4$)					
Total (95% *CI*)	1 636	1 650	100	0.85 [0.73,0.98]	
Total events:1061(新辅助化疗组),1123(对照组)					
Test for heterogeneity: $Chi^2=16.89$, $df=11$ ($P=0.11$), $I^2=34.9\%$					
Test for overall effect: $Z=2.16$ ($P=0.03$)					

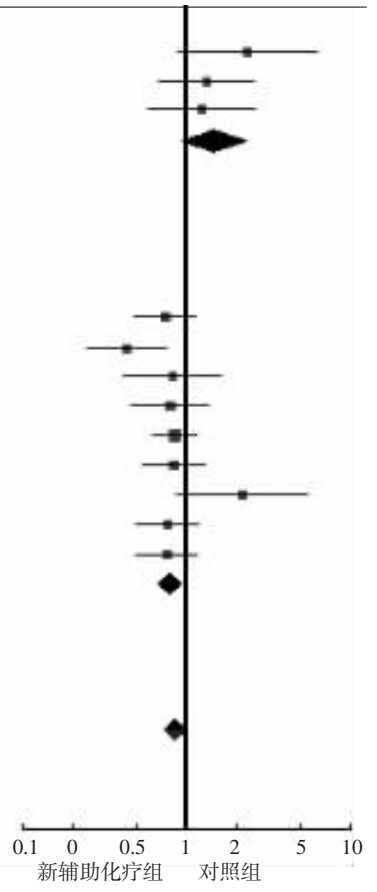


图1 新辅助化疗组与对照组死亡风险比较的Meta分析森林图

2 结果

2.1 初步分析结果解释

用RevMan4.2统计软件对纳入研究进行Meta分析,得到的结果如图1所示。其中单用铂剂亚组($P=0.57$),以铂剂为基础联合化疗亚组($P=0.33$),全部12个纳入研究($P=0.11$),即各亚组及全部12个研究间*OR*齐性,具有同质性,因此均选用固定效应模型进行分析。单用铂剂亚组的3个研究*OR*和合并*OR*的95%可信区间(*CI*)均跨过"无差异线",位于其两侧,即认为单用铂剂新辅助化疗组与相应对照组患者死亡风险差异无统计学意义($P>0.05$)。以铂剂为基础联合化疗亚组中,Abol-Enein等[12]的研究*OR*值及95% *CI*小于1(*OR* 0.43,95% *CI* 0.24 - 0.77)在无差异线的左侧,差异具有统计学意义,即新辅助化疗组患者死亡风险小于对照组。其余8个研究*OR*的95% *CI*均跨过"无差异线",差异无统计学意义($P>0.05$)。而以铂剂为基础联合化疗亚组的合并*OR*值及其95% *CI*小于1(*OR* 0.79,95% *CI* 0.67 - 0.92)位于"无差异线"左侧,差异具有统计学意义($P=0.000\,4$),即认为以铂剂为基础联合新辅助化疗组患者比相应对照组死亡风险低21%。综合12个研究的*OR*值及其95% *CI*小于1(*OR* 0.85,95% *CI* 0.73 - 0.98)同样位于"无差异线左侧",差异有统计学意义($P=0.03$),说明新辅助化疗组患者的死亡风险比对照组降低了15%。

2.2 发表偏倚

对纳入研究用死亡优势比为指标进行"漏斗图"分析,可见漏斗图不完全对称,提示可能存在发表偏倚(图2)。但考虑到纳入研究的数目不多,漏斗图作为一种定性判断,其可靠性不能肯定。

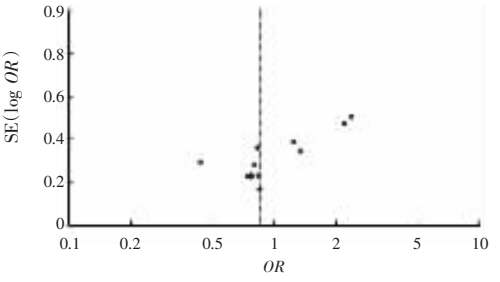


图2 新辅助化疗组与对照组死亡优势比的漏斗图

3 讨论

新辅助化疗就是在确定性局部治疗(如手术或放疗)之前采用的一种辅助性化疗,已应用于乳腺癌、非小细胞肺癌、宫颈癌、前列腺癌等治疗。但新辅助化疗在肌层浸润性膀胱癌的治疗上是否优于单独手术或放疗尚存在争议,临床上尚未广泛应用。Meta分析作为一种新的文献研究分析方法,能系统、客观地对多个研

究结果进行综合评价和定量分析,从而提高了检验统计效能,增加了证据的说服力。本研究对 12 个新辅助化疗治疗浸润性膀胱癌的前瞻性随机对照研究进行 Meta 分析,合并样本量后总共有 3 286 例患者,新辅助治疗组 1 636 例,对照组 1 650 例,患者都有病理诊断,随机分组都有分层配对,在年龄、性别、身体状况和肿瘤分期等方面都有严格配对,终点评价指标均为随访时间内(5 年)发生死亡结局的优势比。12 项研究间具有同质性,故采用固定效应模型分析。结果显示死亡风险优势比为 0.85(95% *CI* 0.73 ~ 0.98,$P = 0.03$),提示新辅助化疗治疗浸润性膀胱癌,5 年生存率优于单独手术或放疗。值得注意的是,将 1996 年之前单用铂剂化疗的 2 篇文献中 3 个研究进行亚组分析,结果提示新辅助化疗组死亡风险较对照组不但没有降低反而增加,而 1996 年以后的研究化疗方案均为以铂剂为基础的联合化疗,进行亚组分析提示新辅助化疗组较对照组死亡风险降低 21%,提示基于铂剂为基础的联合化疗方案可以提高浸润性膀胱癌患者的长期生存率。随着吉西他滨、紫杉萜等新药的应用,新辅助治疗对生存率的改善可能会进一步提高[20-23]。

本研究旨在为浸润性膀胱癌治疗的临床决策提供依据,但新辅助化疗是否可常规应用于临床,尚需考虑化疗药物的毒性反应、患者的生活质量、化疗费用等问题,既往的临床试验较少关注,在今后的试验中应予以重视,为临床医师和患者选择治疗方式提供全面、必要的信息。

参考文献:

[1] Parkin M D, Bray F, Ferlay J, *et al*. Global Cancer Statistics,2002 [J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55(2): 74 - 108.

[2] Stein J P, Lieskovsky G, Cote R, *et al*. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients [J]. J Clin Oncol, 2001, 19(3): 666 - 675.

[3] Stein J P, Quek M L, Skinner D G. Lymphadenectomy for invasive bladder cancer: I. historical perspective and contemporary rationale [J]. BJU Int, 2006, 97(2): 227 - 231.

[4] Nieuwenhuijzen J A, Bex A, Meinhardt W, *et al*. Neoadjuvant methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin for histologically proven lymph node positive bladder cancer[J]. J Urol, 2005, 174(1): 80 - 85.

[5] Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration [J]. Eur Urol, 2005, 48(2): 202 - 205.

[6] Diestra J E, Condom E, Del-Muro X G, *et al*. Expression of multidrug resistance proteins P-glycoprotein, multidrug resistance protein 1, breast cancer resistance protein and lung resistance related protein in locally advanced bladder cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: biological and clinical implications [J]. J Urol, 2003, 170(4 Pt 1): 1383 - 1387.

[7] Winquist E, Kirchner T S, Segal R, *et al*. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis[J]. J Urol, 2004, 171(2 Pt 1): 561 - 569.

[8] Jadad A R, Moore R A, Carroll D, *et al*. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. Control Clin Trials, 1996, 17(1): 1 - 12.

[9] Wallace D M, Raghavan D, Kelly K A, *et al*. Neo-adjuvant (preemptive) cisplatin therapy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder[J]. Br J Urol, 1991, 67(6): 608 - 615.

[10] Martinez-Pineiro J A, Gonzalez-Martin M, Arocena F, *et al*. Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before radical cystectomy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a prospective randomized phase III study[J]. J Urol, 1995, 153(3 Pt 2): 964 - 973.

[11] Malmstrom P U, Rintala E, Wahlqvist R, *et al*. Five-year followup of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: Nordic Cystectomy Trial I. The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group[J]. J Urol, 1996, 155(6): 1903 - 1906.

[12] Abol-Enein H, El-Mekresh M, El-Baz M, *et al*. Neo-adjuvant chemotherapy in the treatment of invasive transitional bladder cancer. A controlled prospective randomized study [J]. Br J Urol, 1997, 79 (Suppl 4): 174.

[13] Shipley W U, Winter K A, Kaufmann D S, *et al*. Phase III trial of neo-adjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with elective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of the Radiation Therapy Oncology Group 89-03[J]. J Clin Oncol, 1998, 16(11): 3576 - 3583.

[14] Bassi P, Pappagallo G L, Sperandio P, *et al*. Neoadjuvant MVAC chemotherapy of invasive bladder cancer: results of a multicenter phase III trial[J]. J Urol, 1999, 161: 264A.

[15] International Collaboration of Trialists. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial[J]. Lancet, 1999, 354(9178): 533 - 540.

[16] Sengelov L, von-der-Maase H, Lundbech F, *et al*. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and methotrexate in patients with muscle invasive bladder tumours[J]. Acta Oncol, 2002, 41(5): 447 - 456.

[17] Sherif A, Rintala E, Mestad O, *et al*. Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy for invasive bladder Cancer-Nordic cystectomy trial 2 [J]. Scand J Urol Nephrol, 2002, 36(6): 419 - 425.

[18] Grossman H B, Natale R B, Tangen C M, *et al*. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer[J]. New Engl J Med, 2003, 349(9): 859 - 866.

[19] Sherif A, Holmberg L, Rintala E, *et al*. Neoadjuvant cisplatinum based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies [J]. Eur Urol, 2004, 45(3): 297 - 303.

[20] Bamias A, Deliveliotis C, Karayiannis A, *et al*. Neoadjuvant chemotherapy with docetaxel and cisplatin in patients with high-risk resectable bladder carcinoma: long term results? [J]. Eur Urol, 2004, 46(3): 344 - 350.

[21] Sonpavde G, Sternberg C N. Neoadjuvant systemic therapy for urological malignancies[J]. BJU Int, 2010, 106(1): 6 - 22.

[22] Albers P, Park S I, Niegisch G, *et al*. Randomized phase III trial of 2nd line gemcitabine and paclitaxel chemotherapy in patients with advanced bladder cancer: short-term versus prolonged treatment [German Association of Urological Oncology (AUO) trial AB 20/99] [J]. Ann Oncol, Aug 2. [Epub ahead of print].

[23] 王莉, 刘风花, 刘若男. 新辅助化疗对宫颈鳞癌细胞增殖与凋亡的影响[J]. 第三军医大学学报, 2005, 27(15): 1599 - 1600.

(收稿 2010-08-06 修回 2010-10-13)
(编辑 龙 亮)