doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2020.13.027

贝伐单抗联合FOLFIRI或CAPIRI治疗晚期转移性结直肠癌疗效与安全性Meta分析

刘黔川,白 鍊,刘 飞,廖 健
(重庆医科大学附属永川医院,重庆 402160)

摘要:目的 评价FOLFIRI(氟尿嘧啶+伊立替康)+Bev(贝伐单抗)方案与CAPIRI(卡培他滨+伊立替康)+Bev方案对晚期转移性结直肠癌(mCRC)的疗效与安全性。**方法** 检索The Cochrane Library、PubMed、Embase和中国期刊全文数据库(CNKI)、维普数据库(VIP)、万方数据库等中有关FOLFIRI+Bev与CAPIRI+Bev治疗晚期mCRC的随机对照试验(RCT),采用Stata15.0统计软件进行Meta分析。主要研究指标是无进展生存时间(PFS)和总生存时间(OS),次要研究指标包括客观有效率(ORR)、疾病控制率(DCR)、不良反应等。**结果** 纳入3个RCT,包括763例患者。Meta分析结果显示,FOLFIRI+Bev组疾病控制率优于CAPIRI+Bev组[*RR*=1.10,95% *CI*(1.01,1.21),*P*=0.028];两组患者完全缓解率(CR)、ORR、PFS、OS指标差异均无统计学意义;FOLFIRI+Bev组发热性中性粒细胞减少[*RR*=0.36,95% *CI*(0.13,0.98),*P*=0.046]、腹泻[*RR*=0.55,95% *CI*(0.37,0.82),*P*=0.003]发生率低于CAPIRI+Bev组,但中性粒细胞减少发生率高于CAPIRI+Bev组[*RR*=1.48,95% *CI*(1.10,1.98),*P*=0.009]。**结论** FOLFIRI+Bev治疗晚期mCRC有效,能提高患者的疾病控制率,可作为一种优选方案。

关键词:氟尿嘧啶;伊立替康;卡培他滨;贝伐单抗;晚期转移性结直肠癌;Meta分析
中图分类号:R969.4;R979.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1006－4931(2020)13－0096－05

Efficacy and Safety of Bevacizumab Combined with FOLFIRI or CAPIRI for Advanced Metastatic Colorectal Cancer: A Meta－Analysis

LIU Qianchuan, BAI Lian, LIU Fei, LIAO Jian
(*Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China 402160*)

Abstract: Objective To assess the efficacy and safety of fluorouracil combined with irinotecan(FOLFIRI) + Bevacizumab versus capacitance combined with irinotecan(CAPIRI) + Bevacizumab for patients with advanced metastatic colorectal cancer(mCRC). **Methods** A search of randomized clinical trials(RCTs) using FOLFIRI + Bev and CAPIRI + Bev to cure mCRC was performed in the Cochrane Library, PubMed, Embase, CNKI, VIP and WanFang databases. The quality of the RCTs was evaluated and then the data was extracted from each study. Stata 15.0 was used for meta－analysis. The primary outcomes were progression－free survival(PFS) and overall survival(OS); the secondary outcomes were objective response rate(ORR), disease control rate(DCR) and adverse reactions. **Results** Three RCTs containing 763 patients were included. The meta－analysis result showed that FOLFIRI+Bev was superior to CAPIRI+Bev regimen in the DCR[*RR*=1.10,95% *CI*(1.01,1.21), *P*=0.028]. There was no significant difference in complete remission(CR), ORR, PFS, OS between the two regimens. FOLFIRI + Bev regimen had less opportunity in febrile neutropenia [*RR*=0.36,95% *CI*(0.13,0.98), *P*=0.046], diarrhea [*RR*=0.55,95% *CI*(0.37,0.82), *P*=0.003], but more in neutropenia [*RR*=1.48,95% *CI*(1.10,1.98), *P*=0.009]. **Conclusion** FOLFIRI + Bev regimen is effective for advanced mCRC and might be a recommended chemotherapy regimen.

Key words: fluorouracil; irinotecan; capecitabine; bevacizumab; advanced metastatic colorectal cancer; Meta－analysis

近年来,结直肠癌已成为全球发病率居第3位的恶性肿瘤,并呈上升趋势[1]。世界卫生组织(WHO)2019年的统计资料显示,2018年全球结直肠癌新发病例约184.9万例,男性和女性发病率分别居癌症的第3位和第2位,死亡近88.1万例[2]。随着医学诊疗水平的不断提高,大部分能早期诊断的结直肠癌患者均能通过根治性手术获得痊愈,但仍有部分患者在发现肿瘤时已伴随有远处转移或术后复发,失去了手术机会。对于晚期不可切除的转移性结直肠癌(mCRC)患者,主要采用综合治疗和个体化治疗,以延长患者的生存时间,提高生活质量。姑息性化学治疗(简称化疗)是综合治疗的重要手段[3]。目前靶向药物(贝伐单抗、西妥昔单抗等)联合化疗成为治疗晚期mCRC的一、二线方案[4－5]。本研究中总结了近年来FOLFIRI(氟尿嘧啶+伊立替康)+Bev(贝伐单抗)和CAPIRI(卡培他滨+伊立替康)+Bev的临床随机对照试验(RCT),采用Meta分析比较两组治疗方案的疗效与安全性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准与排除标准

纳入标准:经病理组织学检查证实为结直肠癌,影

第一作者:刘黔川,男,硕士研究生,医师,研究方向为普通外科学,(电子信箱)807649631@qq.com。
△**通信作者:**白鍊,男,大学本科,教授,研究方向为普通外科、胃肠外科学,(电子信箱)850031345@qq.com。

像学提示至少有 1 个可测量转移病灶；年龄 18 岁，美国东部肿瘤协作组（ECOG）评分 0～2 分；入组前至少 4 周内未行任何放化疗；血常规参数、肝肾功能基本正常。

排除标准：合并有其他恶性肿瘤或有脑转移；肠梗阻、未控制的高血压；凝血功能障碍，有出血或血栓形成史，需长期服用抗凝药物；无法获取全文或全文中无法提取定量数据，如无相关数据的会议摘要、文献综述等；交叉试验。

1.2 检索策略

检索 The Cochrane Library，PubMed，Embase，以及中国期刊全文数据库（CNKI）、维普数据库（VIP）、万方数据库等，以“氟尿嘧啶”“伊立替康”“卡培他滨”“贝伐单抗”“转移性结直肠癌”“fluorouracil”“irinotecan”“capecitabine”“bevacizumab”“colorectal”及各类似词为检索词，检索时间为 2000 年 1 月至 2019 年 10 月。

1.3 质量评价及资料提取

2 名研究者按纳入和排除标准，独立阅读文献摘要及全文，评价文献质量，提取数据，如有分歧则与第 3 名研究者协商解决，提取数据的主要包括文献基本信息、受试人群基线特征、干预措施、结局指标、安全性指标。参考 Cochrane 协作网偏倚风险评价标准，对文献质量进行评价，评价内容包括随机分配方法、分配隐藏方法、盲法、结局资料的完整性、选择性报告结果、其他偏倚。

1.4 统计学处理

采用 Stata15.0 统计软件进行 Meta 分析。计数资料以 *RR* 值及其 95% *CI* 为效应指标，生存资料以 *HR* 值及其 95% *CI* 为效应指标。异质性检验结果 $I^2 < 25\%$ 表明异质性较低，采用固定效应模型；$25\% < I^2 < 50\%$ 提示中度异质性，采用随机效应模型；$I^2 > 50\%$ 提示异质性较大，采用随机效应模型。由于纳入文献小于 10 篇，根据 Cochrane 手册，不适用于使用漏斗图检查发表偏倚，故对连续型资料采用 Egger's 检验、二分类资料采用 Harbord 检验进行发表偏倚检验。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检索出文献 222 篇。其中，中文 90 篇，英文 132 篇；中国知网 44 篇，万方数据库 31 篇，维普（VIP）15 篇，The Cochrane Library 23 篇，PubMed 44 篇，Embase 65 篇。剔除重复文献 119 篇；阅读文摘，排除不合格文献 91 篇；初步获得文献 12 篇；阅读全文后，排除非 RCT 文献 7 篇，文献原始数据不全且无法获得、文献质量差 2 篇。逐级筛选后纳入文献 3 篇[6-8]，均为英文文献。

2.2 纳入文献基本信息

纳入的 3 项研究共有 763 例患者，其中 FOLFIRI + Bev 组 381 例，CAPIRI + Bev 组 382 例，均为前瞻性 RCT，纳入文献基本特征见表 1。各项研究基线基本相似，其中 2 项研究为多中心试验，1 项为单中心试验。3项研究均为 RCT，，结局资料均完整，均未选择性报告结果和其他偏倚；文献[6，8]为多中心研究，文献[7]为单中心研究；仅文献[8]为参与者盲法和结局评价盲法。

2.3 疗效指标分析

安全缓解率（CR）：3 项研究均报道了 CR。各研究间无明显异质性（$I^2 = 0.0\%$，$P = 0.576$），采用固定效应模

表 1 纳入文献基本特征

纳入研究	文献类型	平均年龄（T/C，岁）	病例数（T/C，例）	性别（男/女，例）		干预措施		疗程（T/C，次）	结局指标
				T	C	T	C		
PECTASIDES 等 2012[6]	RCT	66/66	143/142	92/50	79/64	Bev 5；IRI 180；LV 200；5－FU 400/2 400	Bev 7.5；IRI 240；CAP 2 000	6/12	CR ORR，DCR OS，PFS 毒副反应
SOUGLAKOS 等 2012[7]	RCT	67/66	166/167	104/63	109/57	Bev 5；IRI 180；LV 200；5－FU 400/1 200	Bev 7.5；IRI 250；CAP 2 000	6/11	CR ORR，DCR OS，PFS 毒副反应
DUCREUX 等 2013[8]	RCT	61/61	72/73	35/38	48/24	Bev 5；IRI 180；LV 200；5－FU 400/2 400	Bev 7.5；IRI 200；CAP 2 000	8/12	CR ORR，DCR OS，PFS 毒副反应

注：T 为 FOLFIRI + Bev 组；C 为 CAPIRI + Bev 组；CAP 为卡培他滨（口服，2 000 mg/m^2，d1～d14，每 3 周 1 次）；IRI 为伊立替康（静脉注射，200～250 mg/m^2，d1）；LV 为亚叶酸钙（静脉注射，200 mg/m^2，d1）；Bev 为贝伐单抗［口服，5 或 7.5 mg/（kg·d），d1］；5－FU 为氟尿嘧啶［静脉注射，400 mg/m^2，d1；静脉泵入，1 200 mg/m^2（>44 h），2 400 mg/m^2（46 h），每 2 周 1 次］；CR 为完全缓解率；ORR 为客观缓解率；DCR 为疾病控制率；OS 为总生存时间；PFS 为无进展生存时间。

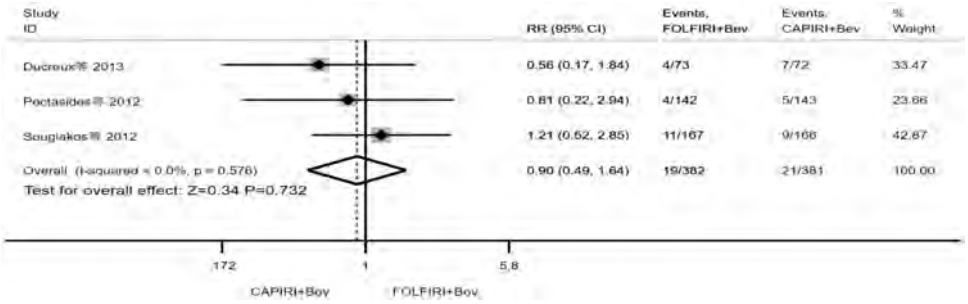


图1 FOLFIRI + Bev 与 CAPIRI + Bev 治疗晚期转移性结直肠癌的 CR 比较 Meta 分析森林图

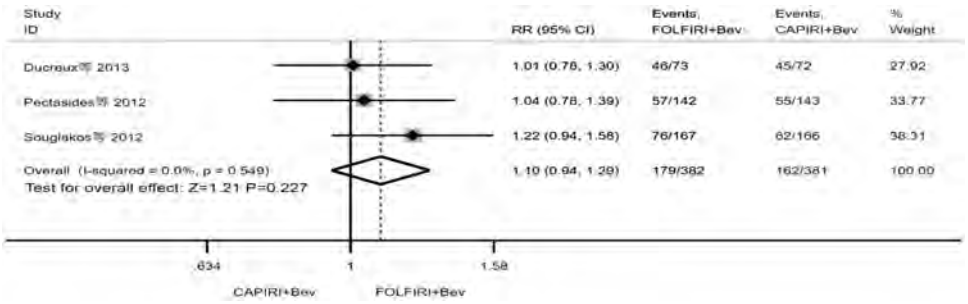


图2 FOLFIRI + Bev 与 CAPIRI + Bev 治疗晚期转移性结直肠癌的 ORR 比较 Meta 分析森林图

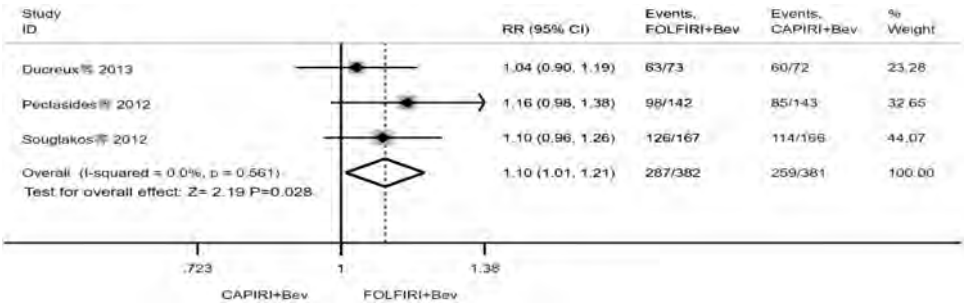


图3 FOLFIRI + Bev 与 CAPIRI + Bev 治疗晚期转移性结直肠癌的 DCR 比较 Meta 分析森林图

型分析。结果显示，两组的 CR 无明显统计学差异[*RR* = 0.90，95% *CI*(0.49，1.64)，*P* = 0.732]。详见图1。

客观有效率(ORR)：3项研究均报道了 ORR。异质性分析提示，各研究间无统计学异质性(I^2 = 0.0%，*P* = 0.549)，采用固定效应模型分析。结果显示，两组的 ORR 差异无统计学意义[*RR* = 1.10，95% *CI*(0.94，1.29)，*P* = 0.227]。详见图2。

疾病控制率(DCR)：3项研究均报道了 DCR。异质性分析提示，各研究间无统计学异质性(I^2 = 0.0%，*P* = 0.561)，采用固定效应模型分析。结果显示，与 CAPIRI + Bev 组相比，FOLFIRI + Bev 组 DCR 高[*RR* = 1.10，95% *CI*(1.01，1.21)，*P* = 0.028]。详见图3。

2.4 生存指标分析

无进展生存时间(PFS)：2项研究[6-7]报道了 PFS 的 *HR* 值及置信区间，另1项研究[8]报道了详细生存数据及生存曲线，通过计算获得其 *HR* 值及置信区间，将3项研究的 *HR* 值进行合并，共763例患者。异质性分析无明显统计学异质性(I^2 = 0.0%，*P* = 0.467)，采用固定效应模型分析。结果显示，两组的 PFS 差异无统计学意义[*HR* = 0.99，95% *CI*(0.91，1.08)，*P* = 0.853]。详见图4。

总生存时间(OS)：2项研究[6-7]报道了 OS 的 *HR* 值及置信区间，另1项研究[8]报道了详细生存数据及生存曲线，通过计算获得其 *HR* 值及置信区间，将3项研究的 *HR* 值进行合并，共763例患者。异质性分析无明显统计学异质性(I^2 = 0.0%，*P* = 0.753)，采用固定效应模型分析。结果显示，两组的 OS 差异无统计学意义[*HR* = 1.05，95% *CI*(0.93，1.19)，*P* = 0.397]。详见图5。

2.5 安全性评价

3项研究均报道了治疗相关不良反应(3/4级)。异质性分析提示，仅发热型中性粒细胞减少存在较低异质性，采用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果详见表3。

2.5 发表偏倚分析

Harbord 检验提示，发表偏倚差异无统计学意义(*P* = 0.513，0.431)，详见图6 A 和图6 B。Egger's 检验提示，发表偏倚差异无统计学意义(*P* = 0.960，0.234)，详见图6 C 和图6 D。

3 讨论

不可切除的 mCRC 患者如不接受任何全身治疗，其中位生存时间为8个月左右[3]，经过全身治疗可接近

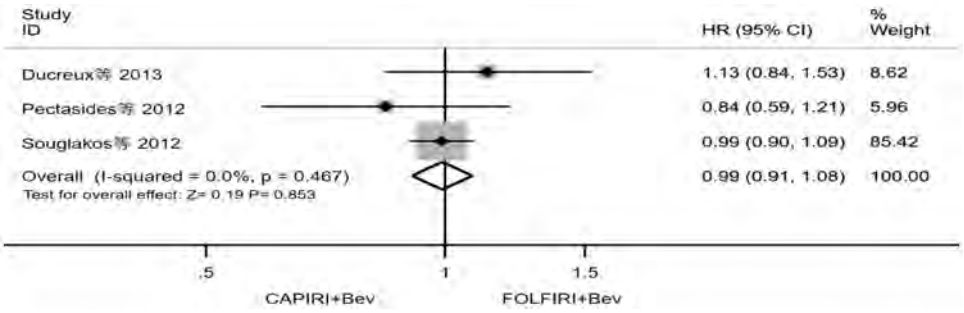


图 4 FOLFIRI + Bev 与 CAPIRI + Bev 治疗晚期转移性结直肠癌的 PFS 比较 Meta 分析森林图

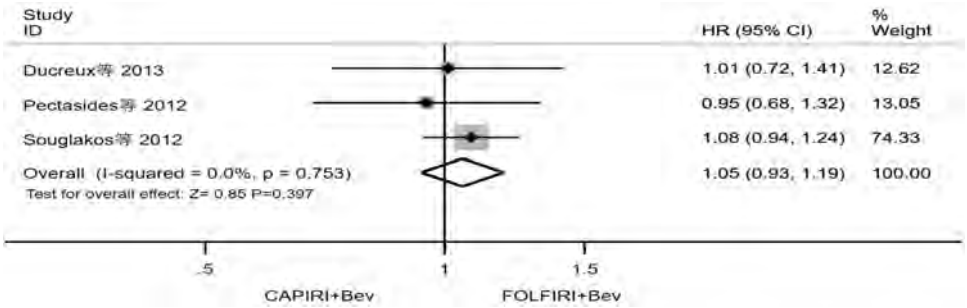
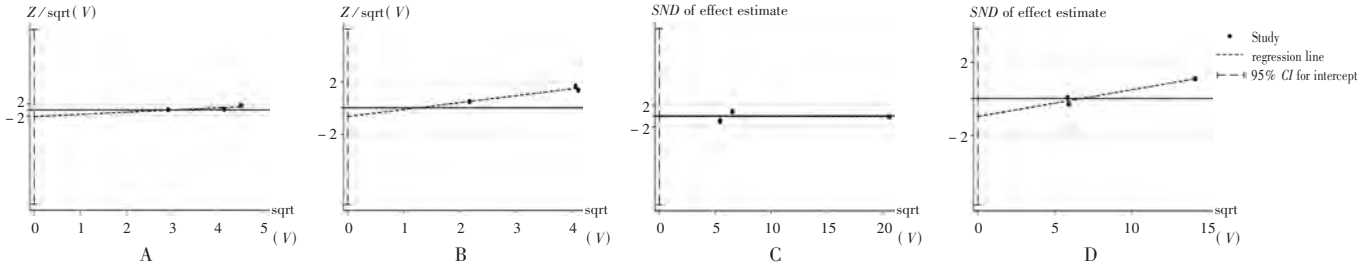


图 5 FOLFIRI + Bev 与 CAPIRI + Bev 治疗晚期转移性结直肠癌的 OS 比较 Meta 分析森林图



A. 客观缓解率 B. 疾病控制率 C. 无进展生存率 D. 总生存率

图 6 纳入文献的偏倚风险图

表 3 FOLFIRI + Bev 与 CAPIRI + Bev 治疗晚期转移性结直肠癌不良反应的 Meta 分析

不良反应	研究数量	异质性分析		效应模型	*RR*(95% *CI*)	*Z* 值	*P* 值
		I^2(%)	*P* 值				
中性粒细胞减少	3	0	0.800	固定	1.48(1.10,1.98)	2.60	0.009
发热型中性粒细胞减少	3	10.2	0.328	固定	0.36(0.13,0.98)	2.00	0.046
腹泻	3	0	0.914	固定	0.55(0.37,0.82)	2.94	0.003
肥胖	3	0	0.856	固定	0.94(0.51,1.75)	0.20	0.845
恶心	3	0	0.396	固定	0.75(0.33,1.73)	0.67	0.506
手足综合征	3	0	0.694	固定	0.33(0.11,1.02)	1.93	0.053
高血压	3	0	0.420	固定	1.07(0.52,2.19)	0.18	0.855
贫血	3	0	0.415	固定	1.00(0.27,3.64)	0.01	0.995

30 个月[9-10]。已有大量研究证据证实,全身治疗可延长患者的生存时间,改善生活质量,这对于 mCRC 患者极为重要。分子靶向药物联合化疗治疗 mCRC 近年来在临床广泛应用,并有多项研究报道,与单用 Bev 或化疗相比,联合用药在延长患者的 PFS 和 OS 方面优势更明显[11-12],但对于联合用药的方案选择及安全性评价尚有争议[10,13]。本研究中采用 Meta 分析法对 FOLFIRI + Bev 和 CAPIRI + Bev 2 种治疗方案的疗效与安全性进行比较,对纳入的 3 项临床随机试验进行分析,结果显示,FOLFIRI + Bev 可增加 mCRC 患者 DCR,而两组的 CR,ORR,PFS,OS 比较均无明显差异。XU 等[14]的研究显示,两组主要疗效指标无明显差异,与本研究结果一致。

DING 等[15]通过 Meta 分析比较了 FOLFIRI 和 CAPIRI 2 种化疗方案对 mCRC 的疗效和安全性,共纳入 7 项相关研究,Meta 分析结果显示,2 组方案临床疗效相似,两组间 ORR,OS,PFS 差异均无统计学意义。XU 等[16]通过 Meta 分析比较了 Bev 联合不同化疗方案后的疗效与安全性,共纳入 8 项研究,结果显示 FOLFIRI +

Bev方案治疗mCRC可获得更好的ORR及OS,但研究并未包含CAPIRI+Bev方案。

合并分析各项研究的3/4级不良反应的发生率发现,FOLFIRI+Bev方案发热型中性粒细胞减少、腹泻的发生率较CAPIRI+Bev方案低,中性粒细胞减少的发生率较CAPIRI+Bev方案高,而肥胖、恶心、手足综合征等不良反应的发生率差异无统计学意义。与国内外相关Meta分析结果相似[15-17],但也有回顾性研究发现,CAPIRI+Bev方案在手足综合征的发生率较FOLFIRI+Bev高[18]。

综上所述,CAPIRI+Bev方案与FOLFIRI+Bev方案在改善不可切除mCRC患者OS及PFS等方面无明显差异,但可提高其DCR,降低腹泻、发热型中性粒细胞减少的并发症。较已发表的相关系统综述,本研究中比较了CAPIRI+Bev方案与FOLFIRI+Bev方案,弥补既往关于贝伐单抗联合化疗研究的空隙,且纳入研究均为英文RCT,优于回顾性研究。但本研究存在一定局限性,如严格控制文献质量后,纳入文献较少,总样本量较少;各研究间的药物剂量及疗程存在差异,且研究对象的选择也不完全一致;未按区域药物剂量、疗程进行亚组分析。故需更高质量、更严谨、更大样本的RCT支持验证。

参考文献:

[1] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2019, 69(1): 7-34.

[2] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. Ca Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.

[3] SIMMONDS P. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. Colorectal Cancer Collaborative Group[M]. BMJ, 2000, 321(7260): 531-535.

[4] HASHIGUCHI Y, MURO K, SAITO Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer[J]. International Journal of Clinical Oncology, 2020, 25(1): 1-42.

[5] 钱 江,鲍 瑜,朱立建,等. 维持治疗在中晚期消化系统恶性肿瘤中的研究进展[J]. 癌症进展, 2019, 17(6): 624-629.

[6] PECTASIDES D, PAPAXOINIS G, KALOGERAS KT, et al. XELIRI-bevacizumab versus FOLFIRI-bevacizumab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group phase Ⅲ trial with collateral biomarker analysis[J]. BMC Cancer, 2012, 12(1): 271.

[7] SOUGLAKOS J, ZIRAS N, KAKOLYRIS S, et al. Randomised phase-Ⅱ trial of CAPIRI (capecitabine, irinotecan) plus bevacizumab vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, irinotecan) plus bevacizumab as first-line treatment of patients with unresectable/metastatic colorectal cancer (mCRC)[J]. British Journal of Cancer, 2012, 106(3): 453.

[8] DUCREUX M, ADENIS A, PIGNON JP, et al. Efficacy and safety of bevacizumab-based combination regimens in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: final results from a randomised phase Ⅱ study of bevacizumab plus 5-fluorouracil, leucovorin plus irinotecan versus bevacizumab plus capecitabine plus irinotecan (FNCLCC ACCORD 13/0503 study)[J]. European Journal of Cancer, 2013, 49(6): 1236-1245.

[9] LOUPAKIS F, CREMOLINI C, MASI G, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer[J]. New England Journal of Medicine, 2014, 371(17): 1609-1618.

[10] YAMAZAKI K, NAGASE M, TAMAGAWA H, et al. Randomized phase Ⅲ study of bevacizumab plus FOLFIRI and bevacizumab plus mFOLFOX6 as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (WJOG4407G)[J]. Annals of Oncology, 2016, 27(8): 1539-1546.

[11] 曲颜丽,王海峰,唐 勇. 贝伐单抗联合化疗一线治疗转移性结直肠癌的Meta分析[J]. 肿瘤防治研究, 2014, 41(9): 1002-1008.

[12] WELCH S, SPITHOFF K, RUMBLE R, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer: a systematic review[J]. Annals of Oncology, 2009, 21(6): 1152-1162.

[13] LI S, CHI PD. Optimizing the efficacy of first-line chemotherapy plus bevacizumab in metastatic colorectal cancer[J]. Bio Drugs, 2011, 25(1): 43-50.

[14] XU RH, MURO K, MORITA S, et al. Modified XELIRI (capecitabine plus irinotecan) versus FOLFIRI (leucovorin, fluorouracil, and irinotecan), both either with or without bevacizumab, as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (AXEPT): a multicentre, open-label, randomised, non-inferiority, phase 3 trial[J]. The Lancet Oncology, 2018, 19(5): 660-671.

[15] DING HH, WU WD, JIANG T, et al. Meta-analysis comparing the safety and efficacy of metastatic colorectal cancer treatment regimens, capecitabine plus irinotecan (CAPIRI) and 5-fluorouracil/leucovorin plus irinotecan (FOLFIRI)[J]. Tumor Biology, 2015, 36(5): 3361-3369.

[16] XU R, XU C, LIU C, et al. Efficacy and safety of bevacizumab-based combination therapy for treatment of patients with metastatic colorectal cancer[J]. Onco Targets and Therapy, 2018, 11(5): 8605-8621.

[17] KOCAKOVA I, MELICHAR B, KOCAK I, et al. Bevacizumab with FOLFIRI or XELIRI in the first-line therapy of metastatic colorectal carcinoma: results from Czech observational registry[J]. Anticancer Research, 2015, 35(6): 3455-3461.

[18] UYGUN K, BILICI A, KAYA S, et al. XELIRI plus bevacizumab compared with FOLFIRI plus bevacizumab as first-line setting in patients with metastatic colorectal cancer: experiences at two-institutions[J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2013, 14(4): 2283-2288.

(收稿日期:2019-11-18)