

# 化疗药物对Ⅱ期结直肠癌患者疗效的 Meta 分析

张正鑫<sup>1</sup> 杨宏斌<sup>1</sup> 仇睿<sup>1</sup> 杨凯戈<sup>1</sup> 许倩<sup>2\*</sup>

1. 承德医学院基础医学研究所 河北 承德 067000

2. 承德医学院基础医学研究所 河北省神经损伤与修复重点实验室 河北 承德 067000

**摘要:**目的 系统评价化疗类药物对Ⅱ期结直肠癌患者是否获益。方法 使用计算机检索 PubMed、CNKI、Embase、Cochrane 和 WanFang Data 数据库, 寻找涉及Ⅱ期结直肠癌患者的随机对照试验 (RCT), 比较应用化疗类药物与未应用化疗类药物的疗效差异。本研究从建库之日起直至 2024 年 1 月 26 日期间进行文献检索。在对收集到的文献进行详细筛选后, 研究者们仔细提取并评估了所纳入研究中的偏倚风险。为了确保分析结果的准确性, 采用 RevieW Manager 软件作为工具, 对数据进行了严谨的 Meta 分析。结果 本研究共纳入了 4 项 RCTs。在这 4 个 RCTs 中, 共有 1052 例患者参与。根据 Meta 分析的结果表明: Ⅱ期结直肠癌化疗与无化疗患者的疗效 [RD=-0.27, 95%CI(-0.53, -0.02), P<0.05] 比较, 存在统计学差异。结论 以上结果显示, Ⅱ期结直肠癌患者可以通过化疗获益。

**关键词:** 化疗; 结直肠癌; Meta 分析

## Meta-analysis of the efficacy of chemotherapy drugs in patients with stage II colorectal cancer

Zhengxin Zhang<sup>1</sup> Hongbin Yang<sup>1</sup> Rui Qiu<sup>1</sup> Kaige Yang<sup>1</sup> Qian Xu<sup>2\*</sup>

1. Department of Pathology, Chengde Medical University, Hebei, Chengde, 067000

2. Institute of Basic Medical Research, Hebei Key Laboratory of Nerve Injury and Repair, Chengde Medical University, Hebei, Chengde, 067000

**Abstract:** Objective: To systematically evaluate the benefits of chemotherapy drugs for patients with stage II colorectal cancer. Methods: The databases PubMed, CNKI, Embase, Cochrane, and WanFang Data were systematically searched for randomized controlled trials (RCTs) involving patients with stage II colorectal cancer to compare the efficacy of chemotherapy drugs with non-chemotherapy drugs. The search period ranged from the inception of each database until January 26, 2024. Following literature screening, data extraction, and risk of bias assessment for included studies, Meta-analysis was conducted using RevieW Manager software. Results: A total of four RCTs were included in this study. Of these four RCTs, a total of 1052 patients participated. According to the results of meta-analysis, the efficacy of chemotherapy and patients [RD= -0.27, 95%CI(-0.53, -0.02), P<0.05]. Conclusions: These results suggest that patients with stage II colorectal cancer may benefit from chemotherapy.

**Key words:** Chemotherapy; Colorectal cancer; Meta-analysis

据 2023 年全球癌症统计, 结直肠癌 (CRC) 的患病率和死亡率均居全球第三, 在我国患者的发病率已位居第二<sup>[1]</sup>, 预计在未来二十年中 CRC 的发病率仍会持续上升<sup>[2]</sup>。手术切除是目前治疗早期结直肠癌的主要手段, 而术后的局部复发仍是导致早期 CRC 患者死亡的重要风险<sup>[3-4]</sup>, 因此降低早期 CRC 患者转移风险, 提高早期 CRC 患者的生存率显得尤为重要。化疗药物的快速发展, 在晚期 CRC 患者治疗中取得了令人瞩目的进步<sup>[5]</sup>, 而化疗是否也可以使Ⅱ期结直肠癌患者获益, 降低早期 CRC 患者转移风险, 成为了目前亟待解决的问题。

### 1 资料与方法

#### 1.1 纳入与排除标准

本研究的研究类型为随机对照试验研究 (RCT)。研究对象为经过组织学或细胞学证实的结直肠癌患者, 同时所有患者临床分期均为Ⅱ期阶段, 年龄≥18 周岁。本研究中的对照组对象均为未曾接受过化疗类药物治

疗; 而试验组对象均为曾接受过化疗类药物治疗。若研究存在以下任一情况, 即可排除: 数据错误或不完整、重复发表、研究数据无法获得提取。

#### 1.2 文献检索策略

计算机检索 CNKI、Cochrane、PubMed、Embase 和 WanFang Data 数据库, 收集使用化疗类药物对比无化疗类药物在Ⅱ期结直肠癌化疗患者中应用的 RCT, 检索时限均为建库至 2024 年 1 月 26 日。检索采用主题词与自由词相结合的方式。中文检索词包括: Ⅱ期、早期、化疗、结直肠癌; 英文检索词包括: phase II、CRC、chemotherapy、colorectal cancer。

#### 1.3 文献筛选、资料提取与纳入研究的偏倚风险评估

本研究由两位独立的研究者完成, 采用了 EndNote 文献管理系统对论文进行筛选, 并使用偏差风险评价工具评价研究的偏倚风险。研究内容包括入组病人的一般

资料、化疗药物的类型、病人的基本临床特点和预后评价。两名研究人员使用 RevieW Manager 软件中的偏差风险评价工具,对偏倚风险进行了评价。主要包括: 1. 随机序列生成(选择性偏倚); 2. 分配隐藏(选择性偏倚); 3. 研究者和受试者盲法(执行偏倚); 4. 结局评估者盲法(测量偏倚); 5. 结果数据完整性(失访偏倚); 6. 报告偏倚(选择性报告结果); 7. 其他偏倚来源。每种偏差风险评价的结果都被划分为“偏倚”,“偏倚”,“偏倚”以及“不清楚”。

### 1.4 统计学分析

采用 RevieW Manager 软件分析。对生存分析数据采用无进展生存期(PFS)或者风险比(HR)进行分析,二分类变量采用相对危险度(RR)或者率差(RD)为效应分析统计量。通过 Q 检验对不同研究对象之间的差异性进行分析。对不同研究对象间的异质性的定量利用 I<sup>2</sup> 进行分析。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选

初检出相关文献 28 篇,依据纳入排除标准对文献进行筛选,最终纳入了 4 篇文献<sup>[6-9]</sup>,文献筛选流程图见图 1。

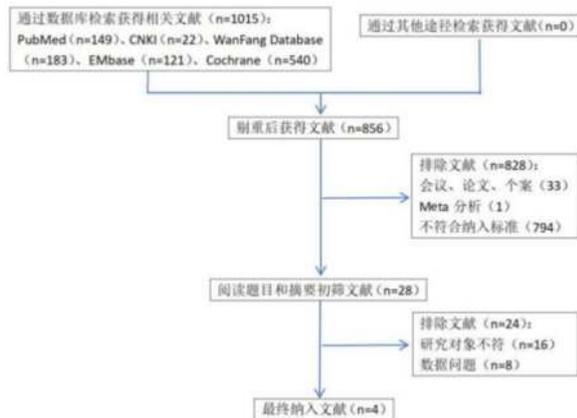


图 1 文献筛选流程及结果

### 2.2 纳入标准

基本研究特征: 本研究研究对象为 II 期结直肠癌患者共计 1052 例,其中分为对照组和实验组: 未接受化疗患者为对照组共 287 例,接受化疗患者为试验组共 765 例,具体纳入标准基本特征见表 1。

纳入研究	试验组治疗有/无效人数	对照组治疗有/无效人数
Heitzer E <sup>[6]</sup>	143/0	0/0
Wille-Jørgensen P <sup>[7]</sup>	114/28	28/13
Iveson T <sup>[8]</sup>	128/0	80/78
赵允杉 <sup>[9]</sup>	324/58	58/30

表 1 纳入研究的基本特征

### 2.3 纳入研究的偏倚风险评价结果

本研究的 4 篇研究<sup>[6-9]</sup>报道了正确的随机化方法并使用了分配隐藏; 4 篇研究<sup>[5-8]</sup>都采用了盲化的方法,

并对评估人员进行了盲化处理; 本研究的所有研究者<sup>[6-9]</sup>都显示了失访率或患者离开,并对预设的研究结果进行了全面的报告。在图 2 中,我们对本研究进行了偏倚风险评估。

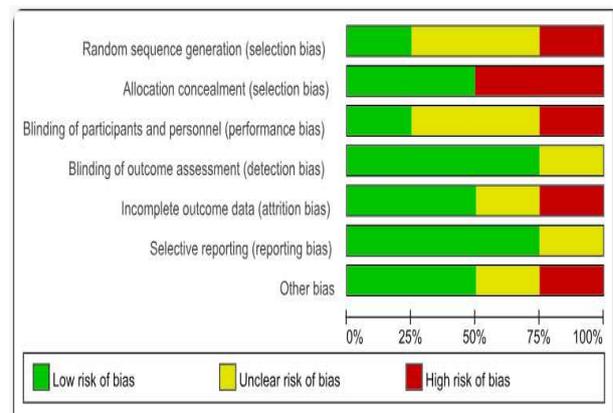
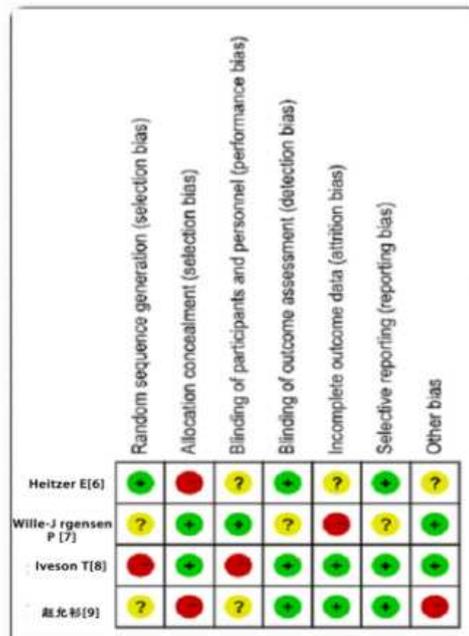


图 2 纳入研究的偏倚风险评估图

### 2.4 Meta 分析结果

共有 4 篇研究被纳入<sup>[6-9]</sup>。Meta 分析表明, II 期 CRC 患者化疗获益情况存在统计学意义 [RD=-0.27, 95%CI(-0.53, -0.02), P<0.05], 见图 3。

## 3 讨论

CRC 是发生于消化系统常见的恶性肿瘤,近些年来,我国 CRC 发病率呈上升趋势,严重危及着人们的健康状况和生活质量。有研究表明<sup>[10]</sup>,化疗可以显著延长晚期 CRC 患者的生存时间,提高 CRC 患者的生活质量,并可使部分转移性 CRC 患者瘤体体积缩小,达到可手术切除的标准<sup>[11-12]</sup>。然而对于 II 期 CRC 患者经过化疗是否能够获益尚无定论<sup>[13]</sup>。目前,美国临床肿瘤学会建议: II 期 CRC 患者需要根据有无复发的高危因素决定是否需术后辅助化疗,若存在术后复发的高危因素,推荐手术辅助化疗。其复发的高危因素包括: TNM 分期属于

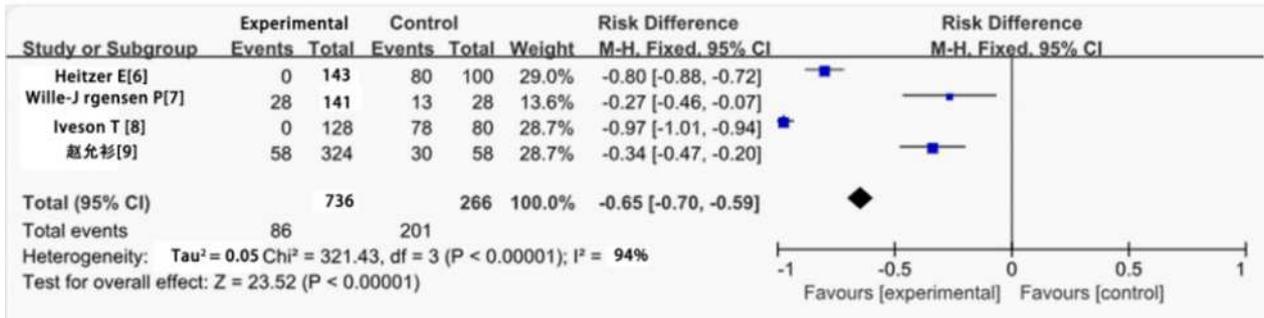


图3 II期直肠癌患者化疗与无化疗组疗效比较的分析森林图

T4(IIB)期、组织分化差(3级或4级)、肿瘤侵犯血管或淋巴管、术前已有肠梗阻或穿孔、淋巴结检出数目少( $<12$ 个)。也有研究显示,对于II期可进行手术切除的CRC患者,术前放疗、术前同步放化疗及术后同步放化疗与无化疗患者相比,化疗显著降低了II期CRC患者的局部复发率,并有效提高了患者生存率。

本研究仍存在部分不足和缺陷:(1)部分研究没有报道随机序列生成和分布隐匿的方法,有一定的选择

偏差;(2)本研究以II期CRC为研究对象,以评估化疗对其是否获益,忽略了其复发的高危因素,也没有对各种化疗药的疗效进行对比,之后还可以对各种类型的化疗药和未使用化疗药物的患者进行疗效对比研究。(3)由于纳入的病例数少,样本数少,安全性评估的依据还不够充分,尚需大样本、长时间随访验证。综上所述,II期CRC患者应用化疗药物可能获益,但要多方面考虑患者有无复发的高危因素,后续仍需继续研究。

#### 参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023,73(1):17-48.
- [2] Yang Y, Wang HY, Chen YK, et al. Current status of surgical treatment of rectal cancer in China[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020,133(22):2703-2711.
- [3] Kennecke HF, O'Callaghan CJ, Loree JM, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Excision, and Observation for Early Rectal Cancer: The Phase II NEO Trial (CCTG CO.28) Primary End Point Results. *J Clin Oncol.* 2023,41(2):233-242.
- [4] Slater S, Bryant A, Chen HC, et al. ctDNA guided adjuvant chemotherapy versus standard of care adjuvant chemotherapy after curative surgery in patients with high risk stage II or stage III colorectal cancer: a multi-centre, prospective, randomised control trial (TRACC Part C). *BMC Cancer.* 2023,23(1):257.
- [5] Aranda E, Abad A, Carrato A, et al. Treatment recommendations for metastatic colorectal cancer. *Clin Transl Oncol.* 2011,13(3):162-178.
- [6] Heitzer E, Artl M, Filipits M, et al. Differential survival trends of stage II colorectal cancer patients relate to promoter methylation status of PCDH10, SPARC, and UCHL1. *Mod Pathol.* 2014,27(6):906-15.
- [7] Wille-Jørgensen P, Syk I, Smedh K, et al. Effect of More vs Less Frequent Follow-up Testing on Overall and

Colorectal Cancer-Specific Mortality in Patients With Stage II or III Colorectal Cancer: The COLOFOL Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018,319(20):2095-2103.

[8] Iveson T, Boyd KA, Kerr RS, et al. 3-month versus 6-month adjuvant chemotherapy for patients with high-risk stage II and III colorectal cancer: 3-year follow-up of the SCOT non-inferiority RCT. *Health Technol Assess.* 2019,23(64):1-88.

[9] 赵允杉. 680例结肠直肠癌临床分析[D]. 中国人民解放军医学院, 2013.

[10] Wu WKK, Law PTY, Lee CW, et al. MicroRNA in colorectal cancer: from benchtop to bedside. *Carcinogenesis.* 2011,32: 247-253.

[11] Kim ST, Kim SY, Lee J, et al. Oxaliplatin (3 months-6 months) With 6 Months of Fluoropyrimidine as Adjuvant Therapy in Patients With Stage II/III Colon Cancer: KCSG CO09-07. *J Clin Oncol.* 2022,40(33):3868-3877.

[12] Morton D, Seymour M, Magill L, et al. FOxTROT Collaborative Group. Preoperative Chemotherapy for Operable Colon Cancer: Mature Results of an International Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2023,41(8):1541-1552.

[13] Han Y, Lu S, Yu F, et al. A comparative analysis and guidance for individualized chemotherapy of stage II and III colorectal cancer patients based on pathological markers. *Sci Rep.* 2016,6:37240.

#### 作者简介:

张正鑫(1994.02-),女,河南省焦作市,汉族,硕士,研究方向:病理学。

通讯作者:许倩(1976.06-),女,河北承德,满族,硕士,教授,研究方向:病理学。