

META-analysis of Radiotherapy Combined with TKI in Patients with Advanced Lung Cancer

Shuiying Luo

Department of Radiotherapy, Cancer Center, Hongai Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Xiamen, Fujian, 361000, China

Abstract

Objective: To use META-analysis to evaluate the efficacy of radiotherapy combined with TKI in patients with advanced lung cancer. **Methods:** Through the retrieval strategy of using subject words plus free words in the databases of CNT, Wanfang Medical Network, China Biomedical Service System SinoMed3.0, Pubmed, and Cochrane Library, randomized controlled clinical studies of patients with advanced lung cancer treated with radiotherapy plus TKI were retrieved. The literature was screened according to the inclusion criteria and exclusion criteria, and the quality of the literature was evaluated, extracted the main data, and transformed the data and performed META analysis using GetData Graph Digitizer and Revman5.2 software, and the results were subjected for publication bias analysis. **Result:** They were eventually included in eight randomized controlled clinical trials with a total of 644 patients. The results showed that the disease control rate of patients in the radiotherapy combined with TKI group was better than that in the single TKI group, and the difference in OR value was statistically significant ($P < 0.00001$). For meanPFS and meanOS, the rates of radiotherapy combined with TKI were higher than those of TKI alone, with statistical difference ($P < 0.0001$). **Conclusion:** Radiotherapy combined with TKI therapy can improve the tumor control rate of advanced lung cancer patients, prolong the mean PFS and mean OS.

Keywords

advanced lung cancer; tyrosine kinase inhibitors; radiotherapy; META-analysis

放疗联合 TKI 治疗晚期肺癌患者的 META 分析

罗水英

福建医科大学附属弘爱医院(筹)肿瘤中心放疗科, 中国·福建 厦门 361000

摘要

目的: 应用META分析评估放疗联合TKI治疗晚期肺癌患者的疗效。**方法:** 通过在中国知网、万方医学网、中国生物医学服务系统SinoMed3.0、Pubmed、Cochrane Library等数据库中,使用主题词加自由词的检索策略,检索出晚期肺癌患者采用放疗联合TKI治疗的随机对照临床研究。根据纳入标准及排除标准对文献进行筛选,评估文献质量,提取主要数据,并使用GetData Graph Digitizer及Revman5.2软件对数据进行转换和进行META分析,对结果进行发表偏倚分析。**结果:** 最终被纳入8项随机对照临床试验,共计644例。结果显示:放疗联合TKI组患者在肿瘤控制方面疾病控制率优于单纯TKI组,OR值差异有统计学意义($P < 0.00001$)。关于meanPFS、meanOS,放疗联合TKI组的高于单纯TKI组,有统计学差异($P < 0.0001$)。**结论:** 放疗联合TKI治疗能够提高晚期肺癌患者的肿瘤控制率,延长平均PFS、平均OS。

关键词

晚期肺癌; 酪氨酸激酶抑制剂; 放疗; META分析

1 引言

在中国肺癌属十大高发恶性肿瘤之一,其发病率、病死率位居榜首^[1]。多数患者被诊断时大多处于晚期。尽管抗肿瘤治疗手段逐渐发展,特别是晚期肺癌有酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗指征的患者,能够获得较既往更好的疾病控制及生存时间,但不可避免出现耐药现象。因此一些学者研究局部治疗放射治疗联合TKI治疗晚期肺癌患者的疗效及

安全性,但研究结果不一。

本研究通过在数据库检索,研究纳入8篇^[1-9]相关文献进行分析,探讨放疗联合TKI治疗晚期肺癌患者的疗效及安全性,为临床治疗晚期TKI肺癌患者选择下一步治疗措施提供科学依据。

2 资料与方法

2.1 纳入与排除标准

①研究设计:随机对照试验,是否采用盲法均纳入。

②干预措施:试验组患者予放疗联合TKI治疗,对照组患者仅予TKI治疗。

【作者简介】罗水英(1990-),女,中国福建龙岩人,硕士,主治医师,从事肿瘤放射治疗学研究。

③研究对象：纳入标准：经组织学或细胞学确诊为肺癌；经检查明确 IV 期寡转移患者（外周转移灶数≤5）；年龄 18 岁以上；有 TKI 治疗指征者；体能状况评分 0~2 分；预计生存期> 3 个月。排除标准：妊娠期或哺乳期妇女；肿瘤弥漫性转移或无法控制的恶性胸腔积液；存在其他肿瘤。

④结局指标：主要测量指标为疾病控制率（DCR），次要测量指标为无进展生存时间（PFS）、总生存时间（OS）。

2.2 检索方法与策略

计算机检索中国知网、万方医学网、中国生物医学服务系统 SinoMed3.0、Pubmed、Cochrane Library 等数据库。检索文献截止时间为 2023 年 6 月 5 日。检索词包括：“晚期肺癌”“酪氨酸激酶抑制剂”“随机”“放射治疗”“Lung Neoplasms”“Tyrosine kinase inhibitor”“randomized controlled trial”“radiotherapy”等相关主题词及自由词。

2.3 文献筛选与文献质量评价

①首先按照纳入标准及排除标准阅读篇名、摘要进行文献结果初次筛选，后根据初次筛选的结果进行全文阅读筛选。再由 2 位研究者独立评价筛选出的文献，提取信息，部分数据通过 GetData Graph Digitizer 软件及 Wan X^[10]、Luo D^[11] 的公式进行 PFS、OS 的换算。如果信息缺失应尽量与作者取得联系，获取补齐。

②文献质量评价在 Revman5.2 软件中参考 Cochrane 系统评价手册评价纳入文献的方法学质量。

2.4 统计学方法

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.2 进行 META 分析，根据 I² 判断异质性大小，当 I² < 50% 时，异质性可忽略，需采用固定效应模型；当 I² ≥ 50% 时，表示存在异质性，需采用随机效应模型进行合并分析，谨慎解释结果。二分类变量采用比值比 OR、相对危险度 RR 评估，并用 95% CI 表示效应量。连续性变量采用加权均方差 MD 评估，并用 95% CI 表示效应量。

发表偏倚以各研究 DCR 的 OR 值为横坐标，以标准差

的 logOR 值为纵坐标，利用 Revman5.2 描绘漏斗图。通过观察数据点分布的对称性来评价是否可能存在发表偏倚。

3 结果

3.1 文献筛选过程及结果

根据检索词共初步检索出英文文献 195 篇，中文文献 675 篇，经阅读标题和摘要，排除 858 篇，可能符合纳入标准 12 篇。经阅读全文，剔除不符合纳入标准、符合排除标准者、信息不全者，最后纳入文献 8 篇^[2-9]，共 644 例。8 项研究^[2-9]报道了试验组和对照组的基线特征有良好的相似性，文献质量评价见图 1。

3.2 META 分析结果

①疾病控制率（DCR）8 项^[2-9]研究报道了晚期肺癌经治疗后肿瘤病灶退缩的比较。OR 异质性检验 I²=0%，采用固定效应模型，OR 为 3.30，P < 0.00001，有统计学差异，详见图 2。RR 异质性检验 I²=75%，异质性显著，针对放疗病灶，进行亚组分析，分别为原发灶、远处转移病灶、原发灶 + 远处转移病灶，采用随机效应模型，RR: 1.26，P < 0.05，试验组与对照组 RR 值有统计学差异，详见图 3。表明放疗联合 TKI 治疗晚期肺癌疾病控制率高于单纯 TKI 组。且亚组中 I² 均 < 50%，异质性低，考虑放疗的病灶影响样本总体异质性。

②无进展生存时间（PFS）5 项研究^[2,3,4,5,7]均报道了晚期肺癌经治疗后无进展生存时间情况的比较。MD 异质性显著。针对放疗病灶个数进行亚组分析，分为单个病灶、多个病灶，采用随机效应模型，MD: 4.18，P=0.002，有统计学差异，详见图 4。3 项研究^[2-4]均报道了晚期肺癌经治疗后总生存时间（OS）的比较。MD 异质性高。因分析纳入 OS 的文献较少，分组有限，故采用随机效应模型，MD: 6.30，P < 0.0001，有统计学差异，详见图 5。表明晚期肺癌放疗联合 TKI 组 PFS、OS 明显优于单纯 TKI 组。且 PFS 分组后一组 I² 为 0，另一组 I² 约 50%，以推测病灶个数影响样本总体异质性。

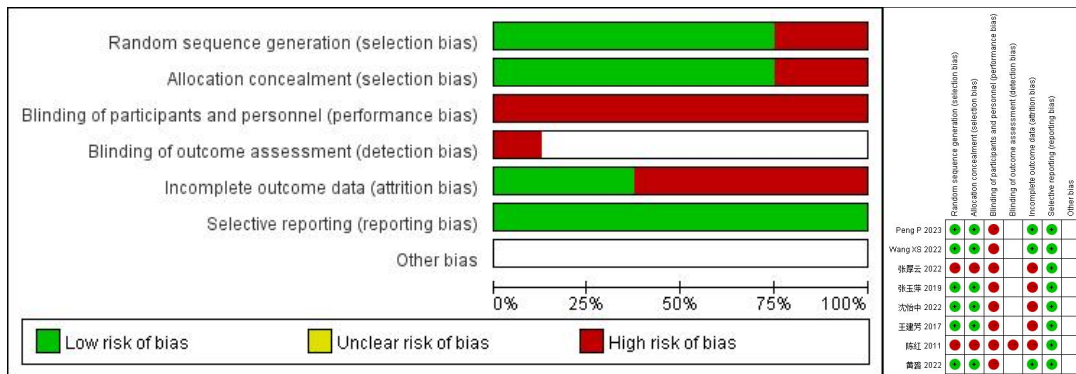


图 1 文献质量评价

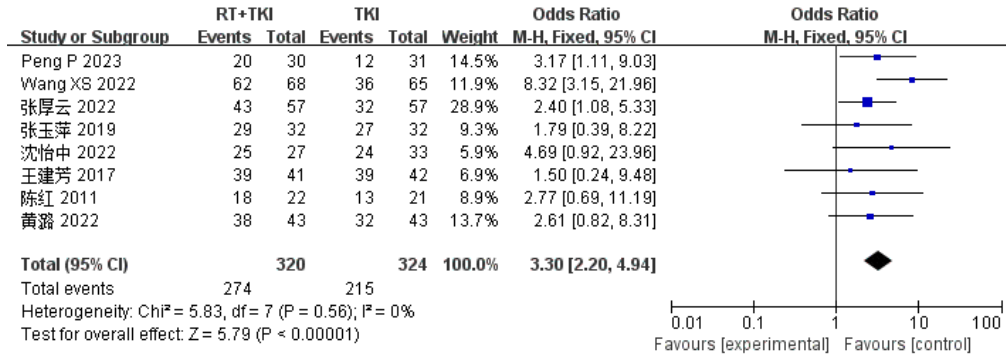


图2 晚期肺癌治疗后疾病控制率 OR 的比较

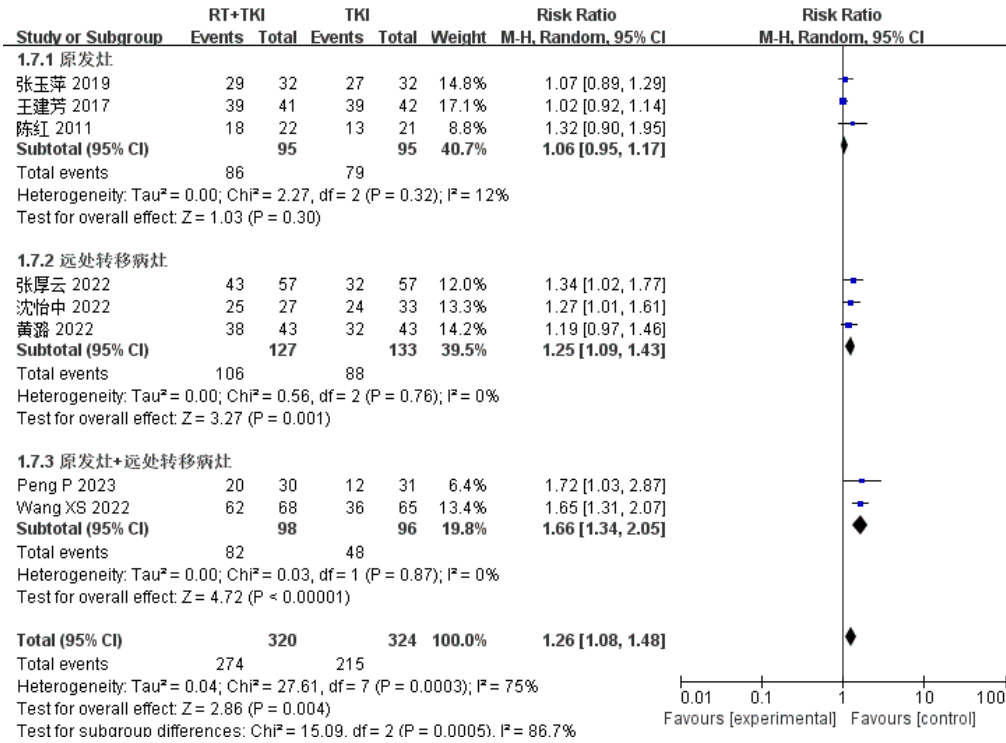


图3 晚期肺癌治疗后疾病控制率 RR 的比较

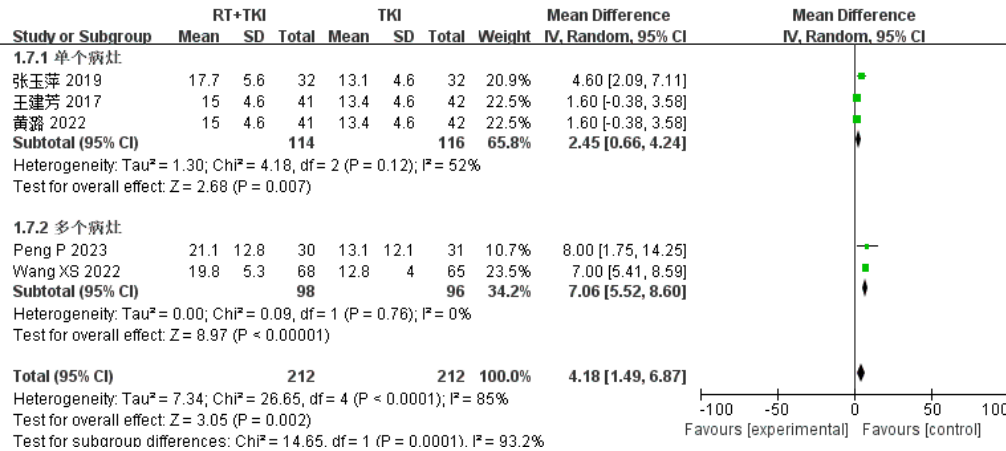


图4 晚期肺癌治疗后无进展生存时间 MD 的比较

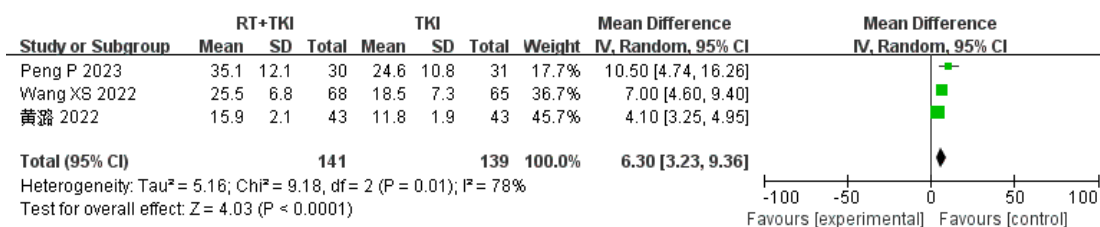


图 5 晚期肺癌治疗后总生存时间 MD 的比较

3.3 发表偏倚

在研究治疗后的疾病控制率时是固定效应模型，可以绘制漏斗图，从图形看出并无明显的发表偏倚，详见图 6。

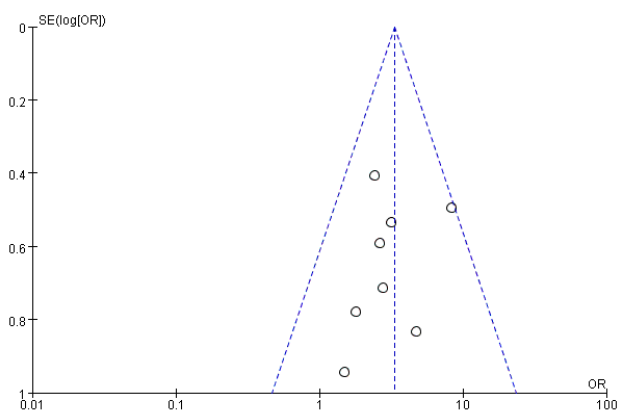


图 6 晚期肺癌放疗联合 TKI 治疗后疾病控制率漏斗图

4 讨论

肺癌为发病率及病死率最高的恶性肿瘤。晚期肺癌传统的治疗方法以铂类药物为基础，单纯化疗的客观缓解率约为 30%，中位生存期 8~10 个月^[12]。随着酪氨酸激酶受体基因突变的发现，靶向治疗迈入大众视野。其作用机制主要是通过抑制受体的自磷酸化作用，从而抑制其激活、信号转导。晚期肺癌酪氨酸激酶受体突变者经过酪氨酸激酶抑制剂靶向治疗后 PFS 可提升至 10~14 个月，较传统化疗获得突破性进展。因此晚期肺癌有 TKI 治疗指征者靶向治疗成为标准治疗方案。但仍不可避免会发展为获得性耐药，进而出现疾病复发或者进展。近年来，放疗已发展成可以精确对局部病灶治疗的手段。多项研究提示放疗联合 TKI 治疗晚期肺癌较单纯 TKI 治疗能提高疾病控制率，延长 PFS、OS，但研究终点不尽相同，以及部分研究样本量不够，可信度无法准确评估。

本研究纳入 8 项随机对照试验^[2-9]，在肿瘤控制方面，放疗联合 TKI 组患者的疾病控制率优于单纯 TKI 组，OR 值差异有统计学意义。因各项研究统计得出其异质性高，对于该研究的 RR 值，进行亚组分析，各个亚组 I² 小于 50%，经 META 分析有统计学差异，考虑放疗的部位是该研究异质性显著的关键影响因素。酪氨酸激酶抑制剂获得性耐药导致疾病进展的模式分成三类：快速进展、缓慢进展、局部进展。

关于 TKI 耐药后缓慢进展的局部病变以及寡病灶的局部进展，临床上可在酪氨酸激酶抑制剂作为全身治疗方案的前提下，给予局部进展病灶及寡病灶局部放疗以提高肿瘤局部控制率，进而可延长总体生存时间。8 项研究^[2-9]均纳入晚期肺癌存在寡转移病灶者，放疗联合 TKI 治疗对比单纯 TKI 组 DCR 明显获益，但未具体细分放疗采用的技术，如三维适形放疗、调强放疗、立体定向放疗，以及生物等效剂量、物理计划设计、呼吸门控相关的不同，均可能对结果造成影响，需要进一步做分层分析以明确。

在生存时间方面，纳入本研究的文献关于 meanPFS 样本有限，经初步分析推算总体异质性显著，因此对放疗病灶个数进行亚组分析，分为单个病灶和多个病灶，经 META 分析有统计学差异，放疗病灶个数是总体异质性的重要影响因素。另关于纳入本研究的 meanOS 样本量较 meanPFS 少，异质性更加显著，需随机效应模型进行分析，得出放疗联合 TKI 组的 meanOS 仍高于单纯 TKI 组，有统计学差异。Yasir Y. Elamin 等研究中用持续酪氨酸激酶抑制剂联合放疗治疗酪氨酸受体突变型转移性非小细胞肺癌，放疗部位包括原发灶、转移淋巴结、远处转移病灶，其放疗联合 TKI 组中位 PFS 为 36 个月，TKI 组为 14 个月，中位总生存时间未达到。因此局部治疗在肺癌全身治疗肿瘤稳定的基础上占有重要地位，其可更好控制局部肿瘤。

本研究在资料检索时未对语种、年限等有所限制，广泛检索后严格筛选，纳入 8 篇^[2-9]文献进行 META 分析，但大样本阳性结论的文章易于发表，小样本阴性结论的研究难以发表，仍无法避免发表偏倚的存在。尽管研究的基本特征无统计差异，但纳入的 2 篇国外文献^[2,3]仍为国人所研究，故选择性偏倚仍然存在。部分研究中未详细描述其随机分配方法以及随机化分配隐藏的细节，且并未做到双盲，也无法做到双盲，这也影响到纳入文献质量评分。

5 结论

本研究通过 META 分析表明放疗联合 TKI 治疗能够提高晚期肺癌患者的肿瘤控制率，延长 meanPFS、meanOS。

参考文献

- [1] Wu F, Wang L, Zhou C. Lung cancer in China: current and prospect[J].Curr Opin Oncol,2021(1):40-46.
- [2] Peng P, Gong J, Zhang Y, et al. EGFR-TKIs plus Stereotactic

- Body Radiation Therapy (SBRT) for Stage IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): a prospective, multicenter, randomized, controlled phase II study[J].*Radiotherapy and Oncology*,2023.
- [3] Wang XS, Bai YF, Verma V, et al. Randomized Trial of First-Line Tyrosine Kinase Inhibitor With or Without Radiotherapy for Synchronous OligoMETAstatic EGFR-Mutated NSCLC[J].*Journal of the National Cancer Institute*,2023,115(6):742-748.
- [4] 黄璐,陈康彪,叶妍妍,等.一代EGFR-TKI联合脑放疗在EGFR敏感突变的晚期非小细胞肺癌脑转移患者中的疗效及安全性分析[J].*中国医药科学*,2022,12(20):34-37.
- [5] 王建芳,孙彩萍,刘建江,等.埃克替尼联合放疗治疗晚期非小细胞肺癌的随机对照研究[J].*中华放射医学与防护杂志*,2017,37(4):269-272+281.
- [6] 陈红,张瑞虹,杜改萍,等.三维适形放疗联合吉非替尼治疗老年非小细胞肺癌的疗效[J].*中国老年学杂志*,2011,31(21):4131-4132.
- [7] 张玉萍.埃克替尼联合胸部放疗治疗EGFR突变晚期NSCLC的疗效观察[D].青岛:青岛大学,2019.
- [8] 张厚云,周建华,姚金菊,等.全脑放疗联合靶向治疗非小细胞肺癌脑转移的近远期效果及对血清肿瘤标志物的影响[J].*中国卫生检验杂志*,2022,32(5):603-606.
- [9] 沈洽中,胡智刚,吴黎明,等.EGFR-TKI联合放疗对NSCLC脑转移的临床分析[J].*中华肺部疾病杂志(电子版)*,2022,15(6):844-846.
- [10] Wan X, Wang W, Liu J, et al. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size,median,range and/or interquartile range[J].*BMC Med Res Methodol*, 2014(14):135.
- [11] Luo D,Wan X, Liu J, et al. Optimally estimating the sample mean from the sample size,median,mid-range and/or mid-quartile range[J].*Stat Methods Med Res*, 2017.
- [12] Horita N, Nagashima A, Nakashima K, et al. The best platinum regimens for chemo-naive incurable non-small cell lung cancer:-network META-analysis[J]. *Sci Rep*, 2017,7(1):13185.