

引用本文:施星月,李胜利,刘峰林,等.阿司匹林对结直肠癌4,5-二磷酸磷脂酰肌醇3激酶基因突变病人的Meta分析[J].安徽医药,2021,25(9):1697-1700.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.09.001.



◇ 综述 ◇

阿司匹林对结直肠癌4,5-二磷酸磷脂酰肌醇3激酶基因突变病人生存获益的Meta分析

施星月^{1a},李胜利^{1b},刘峰林²,韩正祥^{1a}

作者单位:¹徐州医科大学附属医院,^a肿瘤内科,^b信息科,江苏 徐州 221006;

²徐州市中医院肿瘤内科,江苏 徐州 221003

通信作者:韩正祥,男,教授,硕士生导师,研究方向为乳腺癌的个体化治疗化疗及靶向治疗,Email: cnhzxyq@163.com

基金项目:江苏省“六大人才高峰”B类项目(2014-WSW-040);江苏省科教强卫创新团队(CXTDA2017034)

摘要: **目的** 采用Meta分析探讨服用阿司匹林是否改善结直肠癌4,5-二磷酸磷脂酰肌醇3激酶(PIK3CA)突变病人的预后。**方法** 计算机检索2000年3月至2019年5月万方数据库、中国知网(CNKI)、维普数据库(VIP)、PubMed、Embase和Cochrane等数据库中关于服用阿司匹林与结直肠癌PIK3CA突变病人预后关系的文献,提取总体生存的预后相关结果进行效应量的合并,对纳入的数据进行分析、发表偏倚分析等。采用StataSE12.0软件对纳入的文献进行Meta分析。**结果** 共纳入文献6篇,共计结直肠癌病人5 574例。服用阿司匹林可提高结直肠癌PIK3CA突变型病人的总生存率($HR=0.67, 95\%CI: 0.48-0.93$);而PIK3CA野生型病人并没有显著的生存获益($HR=0.97, 95\%CI: 0.66-1.44$)。**结论** 服用阿司匹林可改善结直肠癌PIK3CA突变病人的预后生存。

关键词: 结直肠肿瘤; 阿司匹林; 4,5-二磷酸磷脂酰肌醇3激酶(PIK3CA)突变; 预后; Meta分析

Aspirin improves survival of patients with PIK3CA-mutated colorectal cancer: a meta-analysis

SHI Xingyue^{1a}, LI Shengli^{1b}, LIU Fenglin², HAN Zhengxiang^{1a}

Author Affiliations: ^{1a}Department of Oncology, ^{1b}Department of Medical Records and Statistics, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221006, China; ²Department of Oncology, Xuzhou City Hospital of TCM, Xuzhou, Jiangsu 221003, China

Abstract: **Objective** To explore whether aspirin use improves the prognosis of patients with PIK3CA-mutated colorectal cancer (CRC) by meta-analysis. **Methods** Literature about the relationship between aspirin use and the prognosis of patients with PIK3CA-mutated colorectal cancer published from March 2000 to May 2019 was retrieved from Wanfang database, CNKI, VIP, PubMed, Embase and Cochrane. Prognostic outcomes related to overall survival were extracted and the effect size was combined. Data included were analyzed, including published bias analysis, and so on. StataSE12.0 software was used for Meta-analysis of the included literature. **Results** A total of 6 papers were included, with a total of 5 574 patients. Taking aspirin after diagnosis could improve the overall survival rate of patients with PIK3CA-mutated colorectal cancer ($HR=0.67, 95\%CI: 0.48-0.93$). Yet there was no significant survival benefit in wild-type PIK3CA patients ($HR=0.97, 95\%CI: 0.66-1.44$). **Conclusion** Taking aspirin after diagnosis can improve the prognostic survival of patients with PIK3CA-mutated colorectal cancer.

Key words: Colorectal neoplasms; Aspirin; PIK3CA mutation; Prognosis; Meta-analysis

结直肠癌的发病率在全世界恶性肿瘤中位居第三位,死亡率位于第四位^[1]。迫切需要更有效的辅助治疗以进一步提高病人的生存率^[2]。

磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)是一种促进细胞增殖、生长的激酶,CRC病人中有10%~20%发生4,5-二磷酸磷脂酰肌醇3激酶(PIK3CA)的突变,最新研究表明,与PIK3CA野生型结直肠癌病人相比,PIK3CA突变型病人特异性死亡率明显增加^[3]。因

此,结直肠癌在进行化学治疗的同时,有必要联合针对PIK3CA的相关治疗来进一步延长病人的生存期。

阿司匹林是非甾体类抗炎药的一种,属于非选择性环氧化酶抑制药,服用低剂量阿司匹林可预防心血管疾病。近期研究表明,服用阿司匹林可以降低结直肠肿瘤的特异性死亡率和总死亡率^[4-5]。阿司匹林的疗效可能与PIK3CA突变状态有关,阻断

PIK3CA 通路,在抑制结直肠癌病人癌细胞生长和转移中起重要作用^[6]。尽管先前进行了一些荟萃分析^[7-12],并证实了阿司匹林与结直肠癌之间预后生存和特异性生存的关系,但没有显示诊断后使用阿司匹林与结直肠癌 PIK3CA 突变病人的预后之间的关联。近年来部分研究表明,PIK3CA 突变型结直肠癌病人诊断后使用阿司匹林比 PIK3CA 野生型的病人具有更好的特异性和总生存率^[13],但这些研究大部分存在质量参差不齐、样本量小等临床试验的限制,导致疗效存在差异,临床应用缺乏统一标准。因此,我们根据流行病学指南中的观察性研究的荟萃分析进行了这个系统的分析^[14],以综合评价目前阿司匹林对于 PIK3CA 突变的结直肠癌预后的作用。

1 材料与方法

1.1 检索策略 文献检索时限为 2000 年 3 月至 2019 年 5 月,文献包含 PIK3CA 突变的结直肠癌诊断后常规使用阿司匹林与病人存活率之间的关系。通过计算机检索万方数据库、中国知网(CNKI)、维普数据库(VIP)、PubMed、Embase 和 Cochrane 等数据库,采用主题词和自由词进行检索,检索词包括:结直肠癌或(colorectal carcinoma or Colorectal Cancer)、阿司匹林(Aspirin)、PIK3CA 突变或(PIK3CA Mutation)、随机对照试验(RCT)、队列研究(cohort study)或病例对照研究(case control study)、荟萃分析(meta-analysis)。电子搜索没有任何语言限制。

1.2 纳入和排除标准 首先筛选所有标题/摘要,然后筛选可能有关的全文^[15]。纳入标准:(1)该研究表明了诊断后使用阿司匹林与携带 PIK3CA 突变的结直肠癌风险之间的关系;(2)有病例组(PIK3CA 突变的结直肠癌)和对照组(PIK3CA 野生型的结直肠癌);(3)大肠癌确诊后定期服用阿司匹林;(4)该研究是随机对照研究、队列研究或病例对照研究;(5)每项研究至少包括 10 例病人。排除标准:(1)重复发表的文献;(2)在确诊结直肠癌之前使用阿司匹林;(3)没有足够的数据;(4)综述类文献、会议报

道、病例报告或存在设计缺陷的文献。

1.3 数据提取与质量评估 由两位作者按照统一标准分别独立提取数据,包括第一作者的姓名、文献发表年份、地区、样本量、研究设计类型、年龄、随访时间、剂量以及持续时间。若存在分歧,再通过与其他作者共同对原始文献进行重新评估决定。对于缺少的信息,尝试与原研究的作者联系。

质量评估由其中两位作者独立进行,参考原始文献后,由另一位作者对信息进行了独立的审查和裁决。参照 Newcastle-Ottawa scale(NOS)文献质量评价量表对纳入的文献进行质量评分。NOS 主要从如下 3 个方面评价文献质量:选择性、可比性、暴露因素。每项研究均由其中两位作者进行独立评分,分歧点由第 3 位作者裁定。如果评分 ≥ 9 分,则该研究被归为高质量;如果评分为 5~8 分,则被归为中等质量;如果评分 < 5 ,则归为低质量^[16]。

1.4 统计学方法 应用 Stata/SE12.0 软件进行 Meta 分析,以评估 PIK3CA 突变型或野生型结直肠癌病人诊断后使用阿司匹林与总生存率的关系。采用 I^2 指数评估纳入研究之间的异质性大小^[17-18]; I^2 值分别为 25%、50%和 75%,分别反映了轻度、中度和重度异质性。当 $P < 0.1$ 且 $I^2 > 50\%$ 时,使用随机效应模型测量风险比(HR)及其 95%CI,否则采用固定效应模型。采用漏斗图评估是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选结果 共检索 1 023 篇符合条件的文章,通过剔除评论、病例报告以及与本研究不相关的文章,剩余 16 篇文章。在这 16 篇文章中,排除没有关注使用阿司匹林与 PIK3CA 突变型结直肠癌的相关性的文献。最后,共纳入 6 项研究(5 项前瞻性队列研究和 1 项病例对照研究)^[2,13,19-22]。总计 5 574 例结直肠癌,纳入文献的特征汇总见表 1。

2.2 Meta 分析结果 根据 PIK3CA 突变状态进行分组分析。结果表明,在 PIK3CA 基因突变的病人中,诊断后使用阿司匹林与未使用的病人相比,异质性检验显示,各项研究之间不存在统计学异质性

表 1 纳入文献的基本特征汇总

作者(年份)	研究方法	国家	病例数	对照组/病例组总生存率 HR (95%CI)	分化 程度	NOS 分数
Liao(2012)	队列研究	美国	964	0.94(0.75~1.17)/0.54(0.31~0.94)	I~IV	8
Domingo(2013)	队列研究	英国、美国、澳大利亚、新西兰	896	1.05(0.62~1.77)/0.44(0.13~1.48)	II~III	7
Reimers(2014)	前瞻性队列研究	荷兰	999	0.55(0.4~0.75)/0.73(0.33~1.63)	I~IV	7
Kothari(2015)	回顾性队列研究	美国、澳大利亚	1 487	0.66(0.31~1.38) ^①	I~IV	7
Gray(2017)	回顾性队列研究	北爱尔兰	740	0.80(0.57~1.13)/0.79(0.35~1.78)	II~III	7
Murphy(2017)	队列研究	澳大利亚	488	2.50(1.46~4.28)/1.76(0.51~6.04)	II	8

注:①病例组总生存率 HR(95%CI)。

($P = 0.610$, $I^2 = 0.0\%$), 采用固定效应模型, PIK3CA 突变型结直肠癌病人诊断后使用阿司匹林明显延长总生存率 ($HR = 0.67$, $95\% CI: 0.48 \sim 0.93$, 6 项研究^[2, 13, 19-22]; 图 1)。

在 PIK3CA 野生型结直肠癌病人中, 诊断后使用阿司匹林与未使用的病人相比, 异质性检验显示, 各项研究之间存在统计学异质性 ($P = 0.000$, $I^2 = 83.4\%$), 排除临床异质性后采用随机效应模型, PIK3CA 野生型结直肠癌病人诊断后常规使用阿司匹林与总生存率没有关系 ($HR = 0.97$, $95\% CI: 0.66 \sim 1.44$, 5 项研究^[2, 13, 19, 21-22]; 图 1)。

2.3 发表偏倚分析 采用 Begg 检验和 Egger 检验进行评估。结果表明, 在本荟萃分析中, 诊断后使用阿司匹林与结直肠癌的总生存率之间无明显发表偏倚 (Begg 检验 $P = 0.053$; Egger 检验 $P = 0.148$; 图 2), 漏斗图基本呈对称分布。

3 讨论

近几十年来, 结直肠癌的治疗发生了巨大变化, 以阿司匹林为代表的非甾体类抗炎药与结直肠癌 PIK3CA 突变状态风险之间的研究正迅速引起人们的关注。根据 PIK3CA 基因的状态我们进行了此荟萃分析, 结果表明: PIK3CA 突变结直肠癌病人诊断后使用阿司匹林可提高总生存率 ($P < 0.05$), 而

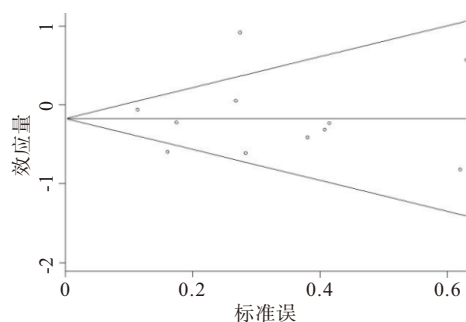


图2 定性评估偏倚漏斗图

PIK3CA 野生型结直肠癌病人无明显生存获益 ($P > 0.05$)。我们的发现支持常规使用阿司匹林作为具有 PIK3CA 突变的结直肠癌的辅助治疗方法。但我们的发现的分子机制有待进一步研究。Gu 等^[23]指出, 与 PIK3CA 野生型结肠癌细胞相比, 阿司匹林在 PIK3CA 突变的结肠癌细胞中更容易引起细胞周期停滞, 诱导细胞凋亡并导致细胞活力丧失, 这些发现支持使用阿司匹林治疗 PIK3CA 突变型结肠癌病人。Liao 等^[13]表明, 阿司匹林可能参与了 PI3K (磷脂酰肌醇 3-激酶) 信号通路, 导致 PI3K 的上调, 从而增强了 PTGS2 (环加氧酶 2) 和前列腺素的活性, 这可能与预防结直肠癌病人病情进展有关。Domingo 等^[2]还揭示了阿司匹林参与了 PI3K-Akt 通路, 诱导了环氧合酶-2 (COX-2) mRNA 的形成, 这可能与降

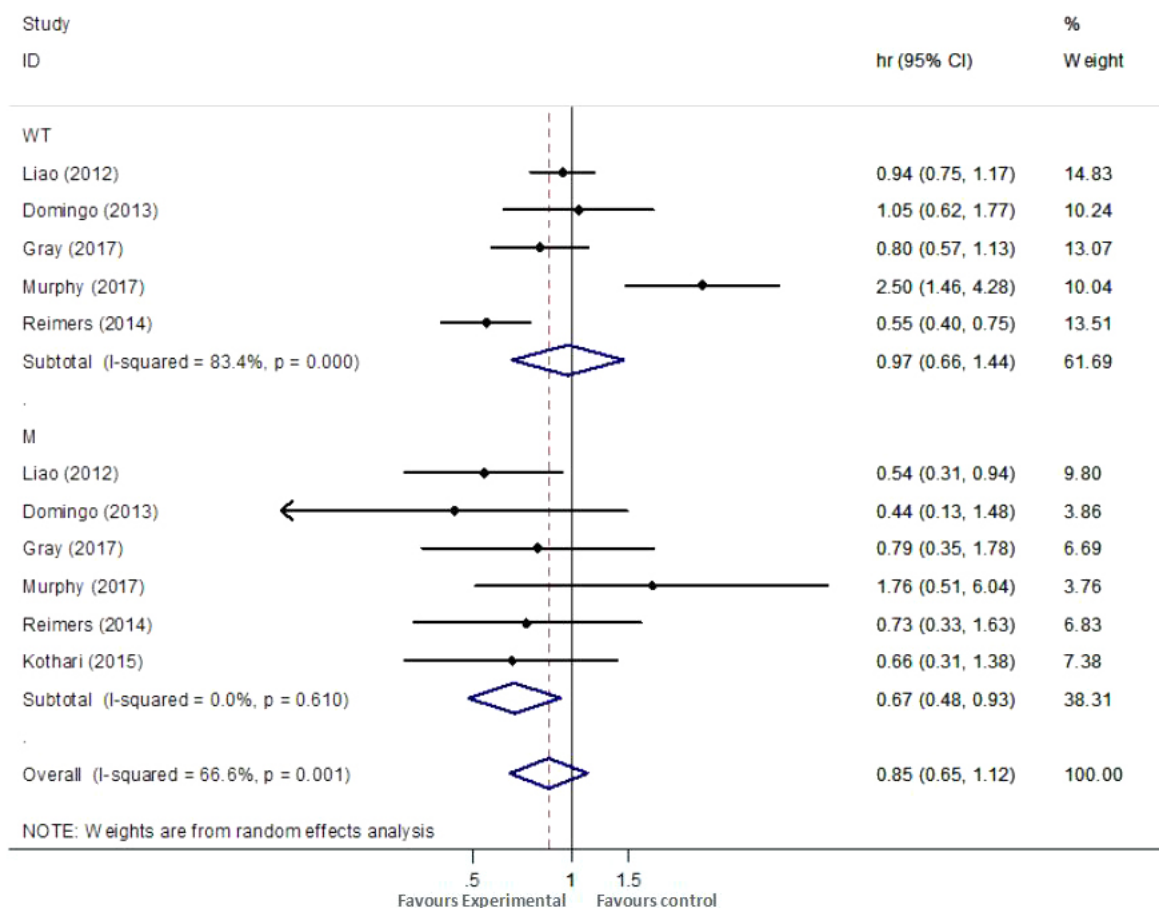


图1 根据结直肠癌 PIK3CA 突变状态使用阿司匹林的风险和总体存活率的森林图

低结直肠癌发展的风险有关。然而,也有研究与上述结果相反,Reimers等^[22]和Murphy等^[19]表明,使用阿司匹林与结直肠癌PIK3CA突变病人的存活率无关,研究类型的不同、病人年龄的差异、病人的健康状况等可能是导致这一结果的原因。结合临床前所有相关研究数据,我们的荟萃分析结果显示诊断后常规使用阿司匹林可提高PIK3CA突变结直肠癌病人总生存率。PIK3CA突变可作为肿瘤生物标志物,预测新诊断为结直肠癌的病人在开始阿司匹林治疗的反应。

我们的研究具有一些优点,我们对数据库进行了广泛的搜索,并提供了更可靠的统计结果。但是由于组分析中存在很大的异质性,我们的研究也存在局限性。首先该荟萃分析中阿司匹林使用剂量以及阿司匹林使用时间的差异可能导致研究的准确度较低,阿司匹林治疗的生存获益不够明显。其次纳入的研究是在不同背景下进行的,例如病人的性别、年龄、吸烟状况、饮酒、体重指数和合并症等不同,这将导致研究之间存在异质性。最后本荟萃分析中仅发表了观察性研究,它们存在偏倚可能性很大。同时存在一些变量的异质性,由于结直肠癌分期和结直肠癌治疗方式不同,可能会对总体结果产生潜在影响。并且当前的荟萃分析仅包括已发表的研究,样本量较小。因此,期待后续研究能够克服以上缺陷,从而得到更客观可靠的临床证据。

参考文献

- [1] SIMON K. Colorectal cancer development and advances in screening[J]. Clin Interv Aging, 2016, 11: 967-976.
- [2] DOMINGO E, CHURCH DN, SIEBER O, et al. Evaluation of PIK3CA mutation as a predictor of benefit from nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy in colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(34): 4297-4305.
- [3] LECH G, SŁOTWIŃSKI R, SŁODKOWSKI M, et al. Colorectal cancer tumour markers and biomarkers: recent therapeutic advances[J]. World J Gastroentero, 2016, 22(5): 1745-1755.
- [4] CHAN AT, OGINO S, FUCHS CS. Aspirin use and survival after diagnosis of colorectal cancer [J]. JAMA, 2009, 302 (6) : 649-658.
- [5] BASTIAANNET E, SAMPIERI K, DEKKERS OM, et al. Use of aspirin postdiagnosis improves survival for colon cancer patients [J]. Brit J Cancer, 2012, 106(9): 1564-1570.
- [6] UDDIN S, AHMED M, HUSSAIN A, et al. Cyclooxygenase-2 inhibition inhibits PI3K_AKT kinase activity in epithelial ovarian cancer[J]. Int J Cancer, 2010, 126(2): 382-394.
- [7] 苗鹏, 关琳, 邢承忠. 服用阿司匹林对结直肠癌患者生存获益的 Meta 分析与系统评价[J]. 中国医科大学学报, 2015, 44 (6): 528-532.
- [8] ELWOOD PC, MORGAN G, PICKERING JE, et al. Aspirin in the treatment of cancer: reductions in metastatic spread and in mortality: a systematic review and meta-analyses of published studies [J/OL]. PLoS One, 2016, 11 (4) : e0152402. DOI: 10.1371/journal.pone.0152402.
- [9] LI P, WU H, ZHANG H, et al. Aspirin use after diagnosis but not prediagnosis improves established colorectal cancer survival: a meta-analysis[J]. Gut, 2015, 64(9): 1419-1425.
- [10] YE XF, WANG J, SHI WT, et al. Relationship between aspirin use after diagnosis of colorectal cancer and patient survival: a meta-analysis of observational studies [J]. Brit J Cancer, 2014, 111 (11): 2172-2179.
- [11] COYLE C, CAFFERTY FH, LANGLEY RE. Aspirin and colorectal cancer prevention and treatment: is it for everyone?[J]. Curr Colorectal Cancer Rep, 2016, 12: 27-34.
- [12] ROTHWELL PM, PRICE JF, FOWKES FGR, et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials [J]. Lancet, 2012, 379 (9826) : 1602-1612.
- [13] LIAO X, LOCHHEAD P, NISHIHARA R, et al. Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival[J]. N Engl J Med, 2012, 367(17): 1596-1606.
- [14] STROUP DF, BERLIN JA, MORTON SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of observational studies in epidemiology (MOOSE) group[J]. JAMA, 2000, 283(15): 2008-2012.
- [15] SHAMSEER L, MOHER D, CLARKE M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation[J]. BMJ, 2015, 350: g7647.
- [16] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(9): 603-605.
- [17] HIGGINS JP, THOMPSON SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis[J]. Stat Med, 2002, 21(11): 1539-1558.
- [18] EGGER M, DAVEY SMITH G, SCHNEIDER M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test [J]. BMJ, 1997, 315(7109): 629-634.
- [19] MURPHY C, TURNER N, WONG HL, et al. Examining the impact of regular aspirin use and PIK3CA mutations on survival in stage 2 colon cancer [J]. Intern Med J, 2017, 47(1): 88-98.
- [20] KOTHARI N, KIM R, JORISSEN RN, et al. Impact of regular aspirin use on overall and cancer-specific survival in patients with colorectal cancer harboring a PIK3CA mutation [J]. Acta Oncol, 2015, 54(4): 487-492.
- [21] GRAY RT, CANTWELL MM, COLEMAN HG, et al. Evaluation of PTGS2 expression, PIK3 mutation, aspirin use and colon cancer survival in a population-based cohort study [J/OL]. Clin Transl Gastroen, 2017, 8(4): e91. DOI: 10.1038/ctg.2017.18.
- [22] REIMERS MS, BASTIAANNET E, LANGLEY RE, et al. Expression of HLA class I antigen, aspirin use, and survival after a diagnosis of colon cancer [J]. JAMA Intern Med, 2014, 174 (5) : 732-739.
- [23] GU M, NISHIHARA R, CHEN Y, et al. Aspirin exerts high anti-cancer activity in PIK3CA-mutant colon cancer cells[J]. Oncotarget, 2017, 8(50): 87379-87389.

(收稿日期: 2019-12-17, 修回日期: 2020-01-26)