

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.16.009

紫杉醇联合顺铂腹腔灌注治疗卵巢癌疗效与安全性系统评价*

曹 畅, 陈建清, 康美玲, 邱 钧, 高会会, 钟小红, 李三梅, 史 涛[△]

(厦门大学附属成功医院, 福建 厦门 361005)

摘要:目的 系统评价紫杉醇联合顺铂腹腔灌注治疗卵巢癌的临床疗效及安全性。方法 计算机检索 PubMed, Web of Science, 中国知网 (CNKI), 维普 (VIP), 万方等数据库, 收集紫杉醇联合顺铂腹腔灌注和紫杉醇联合顺铂静脉滴注治疗卵巢癌的随机对照研究, 检索年限为建库开始至 2017 年 8 月, 由 2 位研究者独立进行文献筛选、资料提取和方法学质量评价后, 采用 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 15 项研究, 合计 1 266 例患者。Meta 分析显示, 疗效方面, 灌注组患者总有效率 [OR = 3.07, 95% CI (2.38, 3.97), $P < 0.001$] 显著高于静脉组, 1 年生存率 [OR = 2.14, 95% CI (1.30, 3.54), $P < 0.001$]、2 年生存率 [OR = 1.89, 95% CI (1.19, 3.01), $P < 0.05$]、3 年生存率 [OR = 1.58, 95% CI (1.06, 2.34), $P < 0.05$] 均高于静脉组, 免疫调节功能无明显差异; 安全性方面, 两组白细胞减少 [OR = 2.10, 95% CI (1.13, 3.89)]、血红蛋白减少 [OR = 2.25, 95% CI (1.04, 4.83)]、外周神经毒性 [OR = 2.44, 95% CI (1.59, 3.74)]、肝功能不全 [OR = 1.81, 95% CI (1.21, 2.72)] 和脱发 [OR = 1.70, 95% CI (1.00, 2.86)] 的发生率差异显著 ($P < 0.05$), 恶心、血小板减少、关节肌肉痛、肾功能不全、听力下降、心功能不全和过敏的发生率无明显差异 ($P > 0.05$)。结论 紫杉醇联合顺铂腹腔灌注能提高卵巢癌化疗的临床疗效, 但也增加了一定的毒副作用。受纳入研究方法学质量的限制, 该结论有待高质量、大样本的随机对照试验 (RCT) 进一步验证。

关键词: 卵巢癌; 腹腔灌注; 紫杉醇; 顺铂; Meta 分析; 疗效; 方法学评价

中图分类号: R969.4; R979.1

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2018)16-0026-05

Efficacy and Safety of Peritoneal Perfusion of Paclitaxel Combined with Cisplatin in the Treatment of Ovarian Cancer: a Systematic Review

Cao Chang, Chen Jianqing, Kang Meiling, Qiu Jun, Gao Huihui, Zhong Xiaohong, Li Sanmei, Shi Tao

(The Success Hospital Affiliated to Xiamen University, Xiamen, Fujian, China 361005)

Abstract: Objective To systematically review the efficacy and safety of peritoneal perfusion of paclitaxel combined with cisplatin in the treatment of ovarian cancer. **Methods** Databases such as PubMed, Web of Science, CNKI, VIP and Wanfang were searched to collect the randomized controlled trials (RCTs) published before August 2017 about the peritoneal perfusion versus intravenous drip of paclitaxel combined with cisplatin in the treatment of ovarian cancer. Two reviewers independently screened the studies, extracted the data and assessed the methodology quality and Meta-analysis was performed by using RevMan 5.2 software. **Results** Totally 15 RCTs involving 1 266 patients were enrolled. Meta-analysis showed that the total effective rate [OR = 3.07, 95% CI (2.38, 3.97), $P < 0.001$] of the perfusion group was significantly higher than that of the intravenous group, the one-year survival rate [OR = 2.14, 95% CI (1.30, 3.54), $P < 0.001$], two-year survival rate [OR = 1.89, 95% CI (1.19, 3.01), $P < 0.05$], and three-year survival rate [OR = 1.58, 95% CI (1.06, 2.34), $P < 0.05$] of the perfusion group were significantly higher than those of the intravenous group. There was no significant difference in immunomodulatory function between the two groups. In the aspect of safety, there were significant differences in the incidence rates of leukocyte descent [OR = 2.10, 95% CI (1.13, 3.89)], hemoglobin descent [OR = 2.25, 95% CI (1.04, 4.83)], peripheral neurotoxicity [OR = 2.44, 95% CI (1.59, 3.74)], hepatic insufficiency [OR = 1.81, 95% CI (1.21, 2.72)] and alopecia [OR = 1.70, 95% CI (1.00, 2.86)] in the two groups ($P < 0.05$), but there were no significant differences in the incidence rates of nausea, thrombocytopenia, joint and muscle pain, renal insufficiency, hearing loss, cardiac insufficiency and allergy between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Peritoneal perfusion of paclitaxel combined with cisplatin is effective in the treatment of ovarian cancer, but it also increases the occurrence of certain toxic side effects. Due to the limit of methodological quality, high quality and large-scale RCTs are required for further validation of the conclusions.

Key words: ovarian cancer; peritoneal perfusion; paclitaxel; cisplatin; Meta-analysis; curative effect; methodological evaluation

针对卵巢癌的一线化学治疗 (简称化疗) 方案为紫杉醇联合铂类药物, 其中紫杉醇联合顺铂静脉滴注是最常用的治疗方法^[1]。近年来, 紫杉醇联合顺铂腹腔灌注治疗卵巢癌的随机对照研究陆续有报道, 但各项研究数

据分散, 样本量偏小, 结局指标不统一, 且关于腹腔灌注的安全性结果也不一致。本研究中采用 Meta 分析法系统评价紫杉醇联合顺铂腹腔灌注治疗卵巢癌的疗效和安全性, 为临床应用提供循证依据。

*基金项目: 中国人民解放军南京军区医疗重点创新课题 [11Z021]。

第一作者: 曹畅, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)alice-ccgz@163.com。

[△]通信作者: 史涛, 大学本科, 副主任药师, 研究方向为医院药学, (电话)0592-6335766。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

研究设计:随机对照试验(RCT),语种、盲法不限。

研究对象纳入标准:经细胞学或病理活检证实为卵巢癌,不限年龄、种族、职业等。

干预措施:按治疗方法的不同分为静脉组和灌注组,静脉组采用紫杉醇联合顺铂静脉滴注给药,灌注组采用紫杉醇联合顺铂腹腔灌注给药。两组其他对症治疗方式均完全一致。

观察指标:①临床疗效,近期临床总有效率、远期生存率、免疫调节功能,根据世界卫生组织(WHO)实体瘤疗效评价标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD), $CR + PR =$ 总有效(RR);②安全性,恶心,白细胞、血小板、血红蛋白水平下降,肝、肾功能损害,外周神经毒性,听力下降,过敏,脱发等。

排除标准:未给予紫杉醇腹腔灌注治疗;除紫杉醇和顺铂外给予其他化疗药物;采用除化疗之外的干预治疗;随访不足1个月;回顾性研究;综述性报道;动物实验和重复性报道等。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed, Web of Science, 中国知网(CNKI), 维普(VIP), 万方(WANFANG)等数据库,手工在百度、谷歌等网站补充相关文献,检索年限为建库至2017年8月。中文检索:主题词“紫杉醇+灌注+卵巢癌”;英文检索:paclitaxel perfusion and ovarian,再从中人工筛选联合顺铂的临床随机对照研究。

1.3 文献筛选与资料提取

剔除重复文献,阅读文题与摘要,筛除与本研究无关的文献,若为对照研究则阅读全文,由两位评价者独立提取数据,交叉核对。为避免或降低主观偏倚,资料提取过程中,隐去作者姓名、刊物名称、年份等信息,对每篇纳入的文献进行质量评价和资料提取。

1.4 文献质量评价

两位研究者按照 Cochrane 系统评价手册的 RCT 质量评价标准独立进行文献质量评价,包括:随机分配方法;分配方案隐藏;对研究对象、治疗方案实施者和研究结果评价者是否采用盲法;是否有失访和退出,若有,是否进行了意向性分析(ITT 分析)。每篇文献对照上述4条内容作出“是”(低度偏倚)、“否”(高度偏倚)和“不清楚”(缺乏相关信息或偏倚情况不确定)的判断。完全满足上述4条质量标准,质量为A级,即“正确或充分”,表明其发生各种偏倚的可能性小;其中1条或1条以上描述不清楚,质量为B级,即“部分满足”;其中1条或1条以上未描述,质量为C级,有偏倚可能性。

1.5 统计学处理

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.2 统计软件评价,二分类变量采用优势比(OR),以95%置信区间(CI)表示;计量资料采用加权均数差(WMD)或标准化均数差(SMD), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。对纳入的各项研究分析其异质性,如果 $P \geq 0.10$, $I^2 < 50\%$,则各研究结果间无异质性,采用固定效应模型;如 $P < 0.10$, $I^2 > 50\%$,则各研究间存在明显异质性,需分析异质性来源,如为统计学异质性,则采用随机效应模型分析;如各研究间存在明显异质性时,仅作描述性研究。采用倒漏斗图对潜在的发表偏倚进行评价。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

计算机辅以手工检索,共检出386篇文献,其中中文文献363篇,外文文献23篇。根据纳入与排除标准,最终纳入15篇RCT,涉及1266例患者^[12-16]。纳入研究的基本信息详见表1。

2.2 Meta 分析结果

近期疗效评价:纳入的15项研究均以总有效(CR + PR)情况评价近期疗效,各研究间无统计学异质性($P > 0.10$, $I^2 = 0\%$),采用固定效应模型进行分析,结果见图1。Meta 分析结果显示,灌注组患者总有效率显著高于静脉组,两组比较差异有统计学意义[$OR = 3.07$, 95% $CI(2.38, 3.97)$, $P < 0.001$]。

发表偏倚性分析:以总有效率为指标绘制倒漏斗图(见图2),结果显示,纳入研究均在95%CI线之内,图形基本呈下宽上窄、左右对称的倒漏斗状,图形无缺省,同时大部分研究结果基本集中于倒漏斗图的中部,基本呈对称分布,提示存在潜在的发表偏倚但总偏倚较小。

远期生存期分析:8项研究报道了两组远期生存率,异质性检验无显著性差异($P > 0.1$, $I^2 = 0$)。采用固定效应进行 Meta 分析,结果显示,灌注组1年、2年、3年生存期高于静脉组,均有显著差异($P < 0.05$)。详见表2。

免疫调节功能:3项研究报道了免疫调节功能,灌注组和静脉组患者治疗前免疫细胞 CD_4^+ 和 CD_{25}^+ 阳性率变化和 CD_4^+/CD_8^+ 比值均无明显差异($P > 0.05$),具有可比性。治疗后,两组患者的 CD_4^+ 和 CD_{25}^+ 阳性率较化疗前均有明显下降,且与化疗前差异显著($P < 0.05$);两组患者免疫细胞 CD_4^+/CD_8^+ 比值经化疗后均有升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组 CD_4^+ 和 CD_{25}^+ 阳性率变化和 CD_4^+/CD_8^+ 比值组间对比无明显差异($P > 0.05$)。详见表3。

安全性评价:11项研究报道了不良反应的发生情况,所有患者均可耐受不良反应,未出现治疗性死亡的情况,不影响完成化疗。详见表4。需要注意的是,所有纳入的研究中化疗前均已预防性给予抗过敏药物,因此

表1 纳入研究的基本信息

研究	灌注组/静脉组(例)	治疗方案	评价周期	有效性指标	安全性指标	质量评价
李金鹏 2016 ^[2]	25/25	I	3周×3	有效率	①②③④⑤⑥⑧⑬	B
李二虎 2015 ^[3]	35/35	II	3周×2	有效率,免疫调节功能	①②③	B
王丽丽 2014 ^[4]	45/45	I	3周×3	有效率,1年生存期,3年生存期	①②③④⑤⑥⑧⑬	C
冯中亚 2016 ^[5]	60/60	I	3周×3	有效率	①②④⑤⑩	C
谭理慧 2012 ^[6]	40/40	I	3周×6	有效率,2年生存期	①②③④⑥⑦⑧⑨⑩⑪	B
舒进忠 2014 ^[7]	47/47	III	3周×2	有效率,3年生存期,免疫调节功能	-	C
项黎明 2015 ^[8]	60/60	III	3周×2	有效率,免疫调节功能	-	B
叶冬云 2014 ^[9]	40/38	I	3周×6	有效率,1年生存期,2年生存期,3年生存期	-	C
闫玉兰 2014 ^[10]	32/30	I	3周×3	有效率,2年生存期	①②③④⑤⑥⑦⑧⑫	C
周战英 2014 ^[11]	65/65	I	3周×6	有效率	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩	C
邹厚文 2014 ^[12]	26/26	I	3周×6	有效率	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪	C
谭玲 2013 ^[13]	42/42	IV	3周×5	有效率,1年生存期,2年生存期,3年生存期	②⑥⑦⑧	B
王海燕 2017 ^[14]	43/43	V	12~18周	有效率,1年生存期,2年生存期	⑥⑧	C
黄毅超 2012 ^[15]	52/52	I	3周×2	有效率,1年生存期,3年生存期	①②③④⑤⑥⑬	B
杨双 2010 ^[16]	23/23	I	3周×3	有效率	①②③④⑤⑥⑧⑬	C

注:治疗方案 I 为,灌注组,紫杉醇(PTX)135 mg/m² 静脉滴注(IV),24 h 后,顺铂(DDP)100 mg/m² 腹腔灌注(IP);D8,PTX 60 mg/m²,IP。静脉组,PTX 135 mg/m²,IV;24 h 后,DDP 75 mg/m²,IV。方案 II 为,灌注组,PTX 135 mg/m²,IV;24 h 后,DDP 100 mg/m²,IP;D8,PTX 60 mg/m²,IP。静脉组,PTX 135 mg/m²,IV;24 h 后,DDP 100 mg/m²,IV。方案 III 为,灌注组,PTX 135 mg/m²,IV;24 h 后,DDP 100 mg/m²,IP;D8,PTX 60 mg/m²,IP。静脉组,PTX 135 mg/m²,IV;24 h 后,DDP 100 mg/m²,IV;D8,PTX 60 mg/m²,IV。方案 IV 为,灌注组,PTX 60 mg/m²,IP;DDP 60 mg/m²,IP。静脉组,PTX 135 mg/m²,IV;DDP 75 mg/m²,IV。方案 V 为,灌注组,PTX 150 mg/m²,IP;DDP 70 mg/m²,IP。静脉组,PTX 联合 DDP,IV,剂量同灌注组。

安全性指标,①恶心呕吐;②白细胞减少;③血小板减少;④血红蛋白减少;⑤关节肌肉痛;⑥肾功能损害;⑦肝功能损害;⑧周围神经毒性;⑨过敏;⑩听力下降;⑪心功能下降;⑫乏力;⑬脱发。

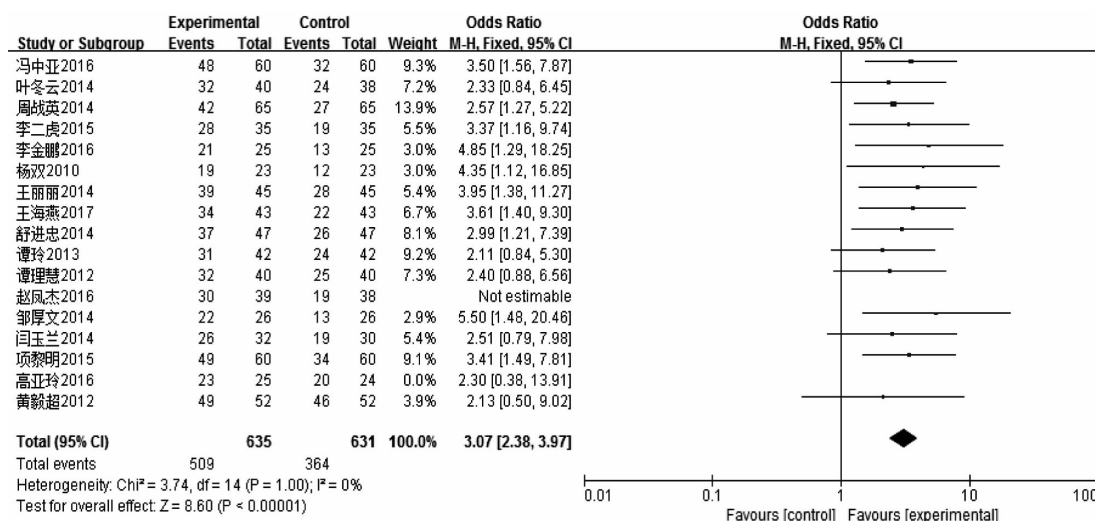


图1 紫杉醇联合顺铂腹腔灌注治疗卵巢癌的总有效率 Meta 分析

观察到的过敏反应发生率低。另有研究提到,韩凤香等^[17]对9例携带乙型肝炎病毒(HBV)的卵巢癌患者采用紫杉醇联合铂类治疗后出现HBV再激活,推测紫杉醇和铂类均为细胞毒性药物,联用可导致携带HBV的卵巢癌患者HBV再激活^[12]。因此,对于携带HBV的卵巢癌患者,化疗时应使用抗病毒药干预。

3 讨论

大部分卵巢癌细胞对化疗及放疗有耐受性,被认为

是卵巢癌难治和复发的原因^[18]。紫杉醇为天然抗肿瘤植物类药物,通过促进微管蛋白聚合并抑制其解聚,阻止肿瘤细胞的分裂和增殖,与其他化疗药物无交叉耐药^[19]。顺铂为烷化剂,可抑制肿瘤细胞DNA的复制,美国国家综合癌症网络(NCCN)等推荐,卵巢癌首选紫杉醇联合铂类药物的化疗方案^[20]。本研究结果显示,在疗效评价方面,研究数据均支持紫杉醇联合顺铂腹腔灌注化疗的有效率、1年生存期、2年生存期、3年生存期均

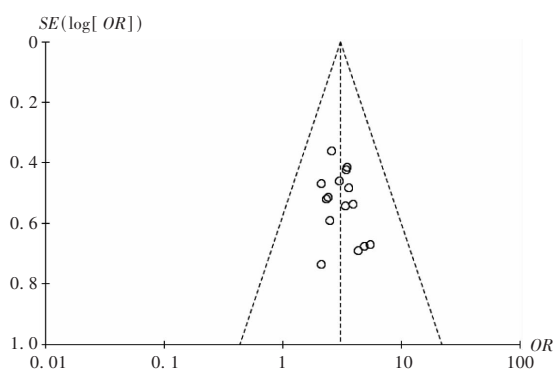


图2 紫杉醇联合顺铂腹腔灌注治疗卵巢癌的发表偏移分析

表2 远期生存期 Meta 分析

生存 期	纳入研 究数量	灌注组/ 静脉组(例)	统计效应 模型	OR (95% CI)	P 值
1 年	5	193/167	固定效应模型	2.14(1.30, 3.54)	0.003
2 年	5	154/128	固定效应模型	1.89(1.19, 3.01)	0.007
3 年	5	145/121	固定效应模型	1.58(1.06, 2.34)	0.020

表3 免疫调节功能 Meta 分析($\bar{X} \pm s$)

研究	组别	CD ₄ ⁺ 和 CD ₂₅ ⁺		CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	
		化疗前	化疗 2 周	化疗前	化疗 2 周
李二虎 2015	灌注组	3.15 ± 0.98	1.67 ± 1.05	1.15 ± 0.39	1.83 ± 0.39
	静脉组	3.12 ± 1.13	1.60 ± 0.96	1.17 ± 0.41	1.85 ± 0.44
舒进忠 2014	灌注组	3.07 ± 1.15	1.62 ± 0.77	1.12 ± 0.48	1.79 ± 0.35
	静脉组	3.11 ± 1.09	1.64 ± 0.81	1.14 ± 0.47	1.81 ± 0.36
项黎明 2015	灌注组	3.13 ± 1.10	1.65 ± 0.85	1.15 ± 0.48	1.82 ± 0.25
	静脉组	3.08 ± 1.12	1.63 ± 0.81	1.13 ± 0.49	1.78 ± 0.36

表4 不良反应发生率的 Meta 分析

不良反应	纳入研 究数量	灌注组/静 脉组(例)	统计效应 模型	OR (95% CI)	P 值
恶心	10	138/174	随机效应模型	1.27(0.80, 2.02)	0.30
白细胞下降	11	321/271	随机效应模型	2.10(1.13, 3.89)	0.02
血小板下降	10	105/92	固定效应模型	1.26(0.90, 1.78)	0.18
血红蛋白下降	9	181/158	随机效应模型	2.25(1.04, 4.83)	0.04
关节肌肉痛	9	103/180	随机效应模型	1.74(0.97, 3.12)	0.06
肾功能不全	9	63/72	固定效应模型	1.89(0.62, 1.29)	0.55
外周神经毒性	7	74/42	固定效应模型	2.44(1.59, 3.74)	<0.001
肝功能不全	6	89/63	固定效应模型	1.81(1.21, 2.72)	0.004
听力下降	4	30/33	固定效应模型	0.89(0.52, 1.53)	0.68
脱发	4	68/89	固定效应模型	1.70(1.00, 2.86)	0.05
心功能不全	3	27/40	固定效应模型	0.59(0.34, 1.04)	0.07
过敏	3	8/9	固定效应模型	0.88(0.33, 2.36)	0.80

优于静脉滴注化疗。应用腹腔灌注疗法腹腔内药物的浓度是静脉给药血中浓度高峰的 18~664 倍^[21-22],使药物能在腹腔内长久保持高浓度,抑制肿瘤的增长与转移。腹腔灌注化疗可促使化疗药物经毛细血管直接作用于肿瘤病灶部位,延长药物与肿瘤接触的时间,从而提

高疗效^[23]。另一方面,由于腹膜吸收药物的速率较慢且不能完全吸收^[4],故纳入研究的多数给药方案中腹腔灌注的药物剂量高于静脉滴注,对疗效也有一定影响。

卵巢癌细胞可视为一种对自身细胞分裂调控失控的免疫细胞,外周血 CD₄⁺和 CD₂₅⁺调节性 T 细胞具有免疫抑制效应^[3,7],可抑制自身抗原和外源性的免疫反应,阻止机体对自身同源细胞的免疫^[8,24]。CD₄⁺/CD₈⁺正常范围为 1.4~2.0,低于 1.4 则提示机体存在免疫紊乱^[25]。研究显示,灌注组和静脉组患者经过化疗后 CD₄⁺和 CD₂₅⁺ T 细胞阳性率均显著下降,CD₄⁺/CD₈⁺均升高到正常值;化疗后,组间对比不明显,说明紫杉醇联合铂类药物化疗均可起到调节患者免疫功能的效果。

化疗药物腹腔灌注后,通常先经过腹腔门静脉系统,然后进入肝脏代谢,药物毒性降低,不良反应减少^[26]。但本研究结果显示,恶心、血小板减少、关节肌肉痛、肾功能不全、听力下降、心功能不全、过敏的发生率差异不显著。白细胞减少、红细胞减少、外周神经毒性、肝功能不全和脱发的发生率差异显著,其中除脱发发生率是静脉组高于灌注组外,其余均为灌注组高于静脉组。可能原因是药物经腹膜吸收较慢且不完全^[4],大多数研究中灌注组比静脉组增加了化疗药物剂量和给药次数,从而增加了不良反应。有报道称,紫杉醇在腹膜腔吸收较慢且持久,可在腹腔灌注后持续存在 1 周以上^[12,16]。因此,长期治疗腹腔灌注有助于增强疗效和减轻不良反应。

目前,腹腔灌注化疗也存在一些实际问题亟待解决,如确定卵巢癌腹腔最优的化疗方案、药物剂量、间隔时间、疗程,以及最佳的腹腔置管时机、置管种类及定位等,如何更好地解决腹腔灌注化疗局部毒性问题,如化学性腹膜炎、腹腔粘连等。

综上所述,紫杉醇联合顺铂辅助治疗卵巢癌具有良好的近期疗效,可减少不良反应,安全性较好。但受纳入研究方法学的限制,这一结论还需要开展大规模、多学科、多中心的临床试验进一步验证。

参考文献:

- [1] 洪婷,罗晨辉,王瑛,等. 妇科恶性肿瘤的精准治疗研究进展[J]. 肿瘤药学,2017,7(1):1-6.
- [2] 李金朋. 顺铂联合紫杉醇不同给药途径对晚期卵巢癌疗效的影响[J]. 当代医学,2016,22(24):127-128.
- [3] 李二虎. 对比紫杉醇+顺铂腹腔灌注化疗与静脉滴注化疗对中晚期卵巢癌患者免疫调节的影响[J]. 实用妇科内分泌杂志,2015,2(3):37-38.
- [4] 王丽丽. 顺铂与紫杉醇不同给药途径治疗晚期卵巢癌疗效与安全性观察[J]. 社区医学杂志,2014,12(14):53-55.
- [5] 冯中亚. 用紫杉醇联合不同的顺铂给药方案对中晚期卵巢癌患者进行化疗的效果对比[J]. 当代医药论丛,2016,14(14):87-89.