

妇癌专题

· 临床研究 ·

紫杉醇剂量密集化疗在原发性上皮性卵巢癌中疗效与安全性 Meta 分析*

任萍萍, 吴潇, 李杰, 赵旭旭, 张影, 王慧妍, 赵卫东[△]

230001 合肥, 安徽医科大学附属省立医院 妇产科 (任萍萍、吴潇、李杰、赵旭旭、张影、赵卫东);

230031 合肥, 安徽省肿瘤医院 妇瘤科 (王慧妍)

[摘要] 目的: 系统评价紫杉醇剂量密集化疗在原发性上皮性卵巢癌中的疗效与安全性。方法: 检索 Cochrane Library、Pubmed、Embase、Medline、中国知网(CNKI)、维普(VIP)、万方、中国生物医学文献数据库(CBM)等数据库, 并手工检索会议摘要及相关参考文献, 应用 Cochrane 偏倚风险评估工具 5.1 版进行偏倚风险评估, RevMan 5.3 行 Meta 分析。结果: 纳入 11 项 RCT 研究共 4 590 例患者, Meta 分析结果显示紫杉醇剂量密集化疗与三周化疗方案无进展生存期 (progression free survival, PFS) ($HR = 0.89, 95\% CI 0.77 \sim 1.04, P = 0.14$)、整体生存率 (overall survival, OS) ($HR = 0.94, 95\% CI 0.82 \sim 1.07, P = 0.35$) 差异无统计学意义, 同样未提升患者生存率、客观缓解率 (objective response rate, ORR) 和疾病控制率 (disease control rate, DCR) ($P > 0.05$), 但降低了患者疾病进展 (progressive disease, PD) 发生率 ($OR = 0.54, 95\% CI 0.29 \sim 0.99, P = 0.05$); 亚组分析显示剂量密集化疗延长老年患者 (≥ 60 岁) 和 FIGO 分期 III ~ IV 期患者的 PFS ($P < 0.05$); 安全性分析显示, 剂量密集化疗增加 3 级以上贫血 ($OR = 2.35, 95\% CI 1.38 \sim 3.99, P = 0.002$)、腹泻 ($OR = 1.74, 95\% CI 1.01 \sim 2.74, P = 0.02$) 发生率, 其他 3 级以上不良反应均未见统计学差异 ($P > 0.05$)。结论: 剂量密集化疗未改善原发上皮性卵巢癌患者 PFS、OS、ORR、DCR 和生存率, 并增加了患者 3 级以上贫血、腹泻发生率, 但延长老年及晚期患者 PFS, 降低 PD 发生率。

[关键词] 原发性上皮性卵巢癌; 紫杉醇; 剂量密集; Meta 分析; 随机对照试验

[中图分类号] R737.31 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2019.02.003

引文格式: Ren PP, Wu X, Li J, et al. Efficacy and safety of paclitaxel dose-dense chemotherapy in primary epithelial ovarian cancer: a meta-analysis[J]. J Cancer Control Treat, 2019, 32(2): 114-123. [任萍萍, 吴潇, 李杰, 等. 紫杉醇剂量密集化疗在原发性上皮性卵巢癌中疗效与安全性 Meta 分析[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(2): 114-123.]

Efficacy and Safety of Paclitaxel Dose-dense Chemotherapy in Primary Epithelial Ovarian Cancer: a Meta-analysis

Ren Pingping, Wu Xiao, Li Jie, Zhao Xuxu, Zhang Ying, Wang Huiyan, Zhao Weidong

Department of Obstetrics and Gynecology, The Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001, Anhui, China (Ren Pingping, Wu Xiao, Li Jie, Zhao Xuxu, Zhang Ying, Zhao Weidong); Department of Gynecological Oncology, Anhui Provincial Cancer Hospital, Hefei 230031, Anhui, China (Wang Huiyan)

Corresponding author: Zhao Weidong, E-mail: victorzhaow@163.com

This study was supported by Commonweal Research Project of Anhui Province (NO. 1604f0804010).

[Abstract] **Objective:** To systematically evaluate the efficacy and safety of paclitaxel dose-dense chemotherapy in primary epithelial ovarian cancer. **Methods:** Conference-related abstracts and relevant articles were searched and manually retrieved

[收稿日期] 2018-11-16 **[修回日期]** 2018-12-15

[基金项目] * 安徽省公益性研究联动计划项目 (编号: 1604f0804010)

[通讯作者] [△] 赵卫东, E-mail: victorzhaow@163.com

from Cochrane Library, Pubmed, Embase, Medline, CINK, VIP, Wanfang, and CBM databases. We applied the Cochrane bias risk assessment tool (version 5.1) to evaluate the risk of bias, and meta-analysis was conducted by RevMan 5.3 software. **Results:** A total of 11 randomized control trials

(4,590 patients) were included. Meta-analysis showed that there was no statistically significant difference between the experiment group and the control group in progression free survival (PFS) ($HR=0.89, 95\% CI 0.77 \sim 1.04, P=0.14$) and overall survival (OS) ($HR=0.94, 95\% CI 0.82 \sim 1.07, P=0.35$). Patient survival rate, objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR) were not improved ($P>0.05$), while the incidence of progressive disease (PD) reduced ($OR=0.54, 95\% CI 0.29 \sim 0.99, P=0.05$). Subgroup analysis showed that dose-dense chemotherapy prolonged PFS in elderly patients (≥ 60 years) and FIGO stage III-IV patients ($P<0.05$). Safety analysis showed that dose-dense chemotherapy increased the incidence of anemia ($OR=2.35, 95\% CI 1.38 \sim 3.99, P=0.002$) and diarrhea ($OR=1.74, 95\% CI 1.01 \sim 2.74, P=0.02$) above grade 3. There were no statistically significant differences in other adverse reactions above grade 3 ($P>0.05$). **Conclusion:** Dose-dense chemotherapy does not improve PFS, OS, ORR, DCR and survival rate in patients with primary epithelial ovarian cancer, and may increase incidence of anemia, diarrhea above grade 3. However, it may prolong PFS in elderly and advanced patients, and reduce the incidence of PD.

[Key words] Primary epithelial ovarian cancer; Paclitaxel; Dose-dense; Meta-analyses; Randomized control trial

卵巢癌是女性常见的恶性肿瘤之一,由于早期缺乏有效的检测手段^[1],确诊时多已为晚期,5 年生生存率仅 30%~40%^[2]。我国每年有多达 22 500 名女性患者死于卵巢癌,且病死率有逐年上升的趋势^[3]。目前,晚期卵巢癌的一线治疗方案仍是手术减瘤及术后辅助紫杉醇联合铂类化疗^[4]。国内外不断探索,通过调整药物间不同组合、给药剂量、给药时间间隔等,力求达到最佳化疗疗效。剂量密集(dose-dense)假说最先由 Norton 等人根据人类乳腺癌细胞 Gompertzian 模型研究提出^[5],即通过缩短传统化疗间隔时间,增加给药次数,达到更好的抗血管生成和血管破坏作用,从而加大肿瘤细胞杀伤程度。

上皮性卵巢癌传统疗法推荐每 3 周一次紫杉醇 175mg/m² 加卡铂 AUC(area under the curve)5~6 mg/mL/min 静脉滴注,共计 6 个疗程。近年来,鉴于剂量密集化疗方案疗效在乳腺癌中已被广泛认可并应用于临床^[6-11],紫杉醇剂量密集化疗开始在卵巢癌中应用,方案推荐第 1、8 和 15 天静脉滴注紫杉醇 80mg/m² 加每 3 周一次卡铂 AUC 5~6 mg/mL/min 静脉滴注,共计 6 个疗程。不同国家的多个研究中心对其在卵巢癌中的疗效和安全性展开了多项临床试验,然而争议不断。此前有系统评价^[12-13]认为紫杉醇剂量密集可提高卵巢癌患者整体生存率(overall survival, OS),而不改善无进展生存期(progression free survival, PFS);然而,这些研究纳入的研究较少,且均纳入复发上皮性卵巢癌患者,故可能对结果产生了一定影响。为了进一步明确剂量密集化疗方案在原发上皮性卵巢癌患者中的疗效及安全性,我们在系统检索的基础上制定了严格的纳入排除标准,增加新的研究,进行更为全面深入的 Meta 分析,以期从循证医学角度为临床治疗提供证据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

(1)研究类型:随机对照试验(randomized control trial, RCT),语言不限;(2)研究对象:经病理诊断证实为原发性上皮性卵巢癌患者;(3)干预措施:实验组每周一次紫杉醇联合铂类方案化疗,对照组为标准的紫杉醇 3 周化疗,化疗剂量、疗程、使用铂类种类不限;(4)结局指标:PFS, OS, WHO 实体瘤疗效评价^[14] 4 项指标包括完全应答(complete response, CR)、部分应答(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)、疾病进展(progressive disease, PD),其中 CR+PR 为客观缓解率(objective response rate, ORR), CR+PR+SD 为疾病控制率(disease control rate, DCR);及根据 CTC-NCI 分级^[15] 3 级以上的不良反应;(5)排除标准:剔除非 RCT、未能提取相关数据及重复发表等研究。

1.2 检索策略

计算机检索 Cochrane Library、Pubmed、Embase、Medline、中国知网(CNKI)、维普(VIP)、万方、中国生物医学文献数据库(CBM)等数据库,同时手工检索参考文献及 EMSO、ASCO 等官方网站相关研究报告,检索时限为建库至 2018 年 10 月。以 Pubmed 检索为例,检索策略如下:

```
#1 (((((Ovarian Neoplasms[Mesh])) OR (Ovarian cancer)) OR (Ovarian tumor)) OR (Ovarian carcinoma)) OR (Epithelial ovarian cancer)
#2 (((((Platinum-based)) OR (Platinum-combination))) OR (((Cisplatin [Mesh]) OR (Platinol))) OR (((Carboplatin [Mesh]) OR (Paraplatin)))
#3 ((Paclitaxel[Mesh])) OR (Taxol)
#4 (((Dose-dense)) OR (Weekly)) OR (Once a week)
#5 ((Randomized controlled trial)) OR (RCT)
#6 #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5
```

图 1 Pubmed 检索策略

Figure 1. Search Strategy of Pubmed

1.3 文献筛选与资料提取

2 名评价员分别筛选符合纳入与排除标准的文献并提出相关信息:(1)研究基本信息,如:研究编号、作者、国家、年份等;(2)研究方法和可能存在偏倚;(3)研究对象特征,如患者年龄、临床分期等;(4)干预措施,如化疗剂量、疗程、频率等;(6)结局指标,PFS、OS、CR、PR、SD、PD、生存率和 3 级以上不良反应等。不能提取 PFS、OS 相关指标的研究,利用 Engauge Digitizer 软件从生存曲线提取^[16]。如遇分歧,共同协商讨论,如不能解决请第三方评价员仲裁解决。

1.4 纳入研究质量评价

应用 Cochrane 偏倚风险评估工具 5.1 版对所纳入的 11 项 RCT 进行偏倚风险评价。针对每项研究,从以下 7 个方面对偏倚风险进行评价:(1)进行何种随机分配方式;(2)如何进行分配隐藏;(3)是否对受试者或试验人员实施盲法;(4)对结果评价是否实施盲法;(5)结果数据是否完整,包括失访及退出的数据;(6)有无选择性报告研究结果;(7)是否存在其他偏倚可能,分别判断为“Low risk”、“High risk”或“Unclear risk”,利用 RevMan 5.3 软件得出相应偏倚风险百分比图。

1.5 统计分析

从 Cochrane 协作网下载 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。生存资料、PFS、OS 效应指标选风险比(hazard ratio, HR), ORR、DCR、生存率、不良反应等二分类变量选择比值比(odds ratio, OR)为合并统计量。采取 χ^2 检验、 I^2 判断纳入试验的异质性大小,当 $P > 0.1$ 、 $I^2 \leq 50\%$,研究间异质性可接受,选用固定效应模型;当 $P \leq 0.1$ 、 $I^2 > 50\%$,存在异质性,分析可能的异质性来源,并进行相应的亚组分析及敏感性分析,如经上述处理仍存在异质性选随机效应模型计算合并统计量。制作漏斗图及应用 Stata 12.0 软件进行 Egger's 检验分析是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果

根据检索式及全面手工检索,各数据库总计检索 291 篇,去除重复文献获得 199 篇,严格根据纳入排除标准通过阅读题目、摘要进行初筛并进一步阅读全文,最终纳入 11 项研究^[17-27],总计 4 590 名患者,具体筛选流程见图 2。

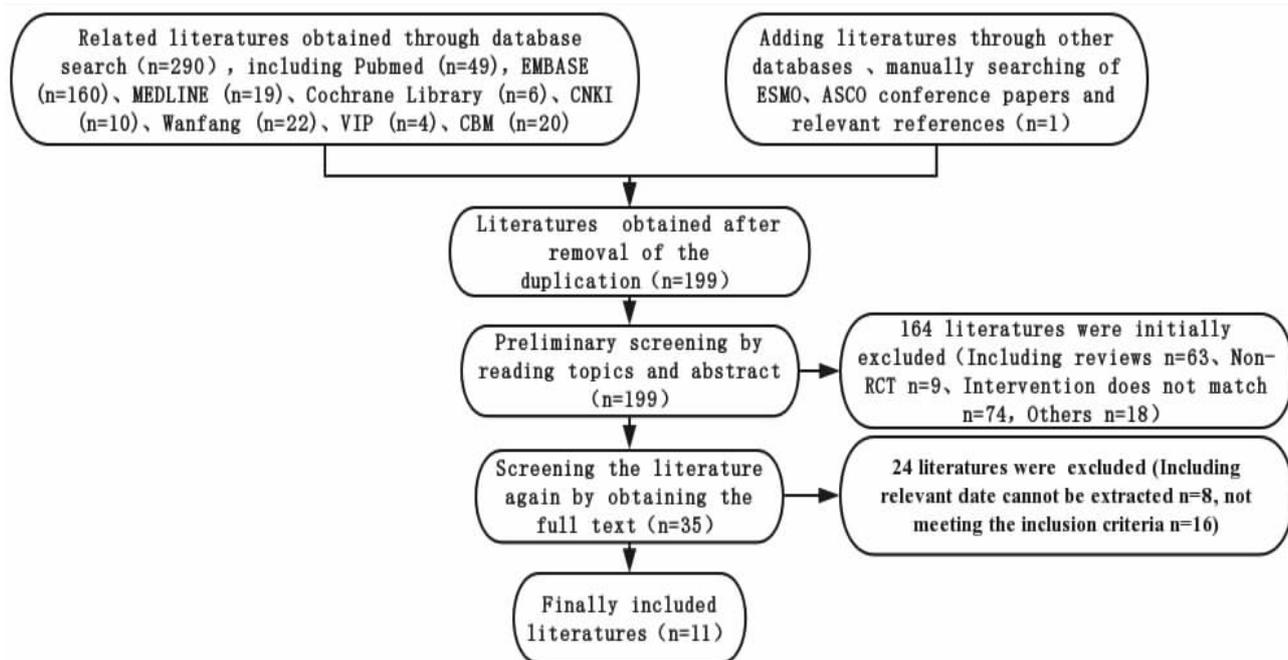


图 2 文献筛选流程图

Figure 2. Literature Screening

2.2 纳入试验基本特征及偏倚风险评价

纳入 11 项试验基本信息见表 1,其中一项研究尚未完成^[17];所纳入文献均为 RCT,因研究本身特

点未能对研究者和患者施盲,增加了偏倚风险,具体偏倚风险评价百分比图见图 3。

表 1 纳入试验基本特征

Table 1. Basic Characteristics of Included Trials

First author/ Year	Country	Study type	FIGO stage	Number of patients (weekly vs. Every 3 weeks)	Chemotherapy regimen	Outcome indicator
A. R. Clamp/ 2017 ^[17]	European	RCT	IC-IV	1, 566 (522; 522:522)	Every 3 weeks: q3W T 175mg/m ² + q3W Car AUC 5/6mg/mL/min Weekly1: q1W T 80mg/m ² + q3W Car AUC 5/ 6mg/mL/min Weekly2: q1W T 80mg/m ² + q1W Car AUC 2mg/mL/min	PFS, Grade 3 or above adverse reactions
J. K. Chan/ 2016 ^[18]	US, Canada, South Korea	RCT	II-IV	692(346;346)	Every 3 weeks: q3W T 175mg/m ² + q3W Car AUC 6mg/mL/min Weekly: q1W T 80mg/m ² + q3W Car AUC 6mg/mL/min Subgroup: Every 3 weeks(57) : without bevacizumab Weekly(55) : without bevacizumab Every 3 weeks (225) : with bevacizumab 15g/ kg Weekly(219) : with bevacizumab 15g/kg	PFS, OS, Survival rate, Grade 3 or above ad- verse reactions
Zhenhua Du/ 2015 ^[19]	China	RCT	II-IV	221(109;112)	Every 3 weeks: q3W T 180mg/m ² + q3W Car AUC 6mg/mL/min Weekly: q1W T 80mg/m ² + q3W Car AUC 6mg/mL/min	CR, PR, SD, PD, Grade 3 or above adverse re- actions
Linyun He/ 2015 ^[20]	China	RCT	III-IV	46(23;23)	Every 3 weeks: q3W T 175mg/m ² + q3W Car AUC unclear Weekly: q1W T 70mg/m ² + q3W Car AUC the same dose as the control group	CR, PR, SD, PD, Sur- vival rate
Sandro Pigna- ta/2014 ^[21]	Italy, France	RCT	IC-IV	810(406;404)	Every 3 weeks: q3W T 175mg/m ² + q3W Car AUC 6mg/mL/min Weekly: q1W T 60mg/m ² + q1W Car AUC 2mg/mL/min	PFS, OS, Survival rate, Grade 3 or above ad- verse reactions
van der Burg/ 2014 ^[22]	European	RCT	IIB-IV	267(133;134)	Every 3 weeks: q3W T 175 mg/m ² + q3W Cis 75 mg/m ² , or Car AUC 6mg/mL/min Weekly: q1W T 90 mg/m ² + q1W Cis 70 mg/ m ² , or Car AUC 4mg/mL/min(both with three or six extended q3w cycles therapy)	PFS, OS, CR, PR, SD, PD, Survival rate, Grade 3 or above ad- verse reactions
Noriyuki Kat- sumata/ 2013 ^[23]	Japan	RCT	II-IV	631(312;319)	Every 3 weeks: T 180mg/m ² + Car AUC 6 mg/ mL/min Weekly: q1W T 80mg/m ² + Car q3W AUC 6 mg/mL/min	PFS, OS, Survival rate, CR, PR, SD, PD, Grade 3 or above adverse re- actions
Wei Chen/ 2013 ^[24]	China	RCT	III-IV	78(39;39)	Every 3 weeks: q3W T 175mg/m ² + q3W Car AUC 5mg/mL/min Weekly: q1W T 70mg/m ² + q3W Car AUC 5mg/mL/min	CR, PR, SD, PD, Sur- vival rate
Dongmei Zhang/ 2013 ^[25]	China	RCT	III-IV	89(45;44)	Every 3 weeks: q3W T 180mg/m ² + q3W Car AUC 6mg/mL/min Weekly: q1W T 80mg/m ² + q3W Car AUC 6mg/mL/min	CR, PR, SD, PD, Sur- vival rate, Grade 3 or above adverse reactions
Yunjun Liu/ 2013 ^[26]	China	RCT	III-IV	65(32;33)	Every 3 weeks: q3W T 180mg/m ² + q3W Car AUC 6mg/mL/min Weekly: q1W T 80mg/m ² + q3W Car AUC 6mg/mL/min	CR, PR, SD, PD, Sur- vival rate, Grade 3 or above adverse reactions
Ken Shen/ 2005 ^[27]	China	RCT	III-IV	125(51;74)	Every 3 weeks: q3W T 175mg/m ² + q3W Car AUC 5 mg/mL/min Weekly: q1W T 60 - 80mg/m ² + q3W Car AUC 5 mg/mL/min	Survival rate

T; Taxol; Car; Carboplatin; Cis; Cisplatin; PFS; Progression free survival; OS; Overall survival; CR; Complete response; PR; Partial response; SD; Stable disease; PD; Progressive disease

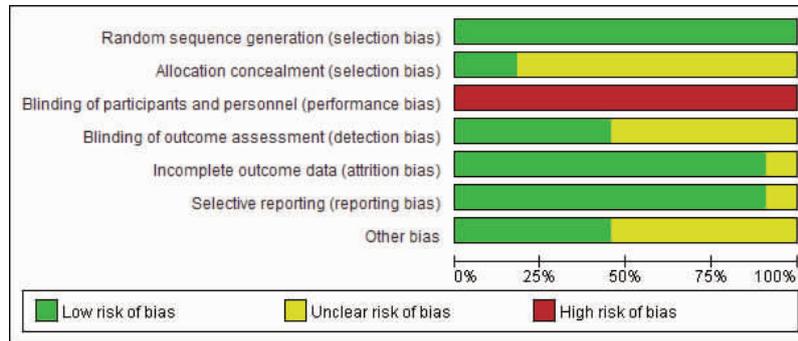


图 3 偏倚风险百分比图

Figure 3. Risk of Bias

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 PFS 有 5 项 RCT 研究^[17-18,21-23]评价了患者 PFS,其中 GOG 0262 试验^[18]仅纳入未接受贝伐单抗亚组进行分析,共 3 607 例患者。各研究存在异质性($I^2 = 64\%$, $P = 0.03$),选用随机效应模型,合并 Meta 分析结果显示两组 PFS 差异无统计学意义

($HR = 0.89$, $95\% CI 0.77 \sim 1.04$, $P = 0.14$),见图 4。分析异质性来源,根据剂量密集化疗铂类药物使用周期、患者年龄、FIGO 分期、残余病灶大小等因素进行亚组分析,结果显示患者年龄 ≥ 60 组及 FIGO 分期 III~IV 组,剂量密集化疗可改善患者 PFS ($P < 0.05$),详见表 2。

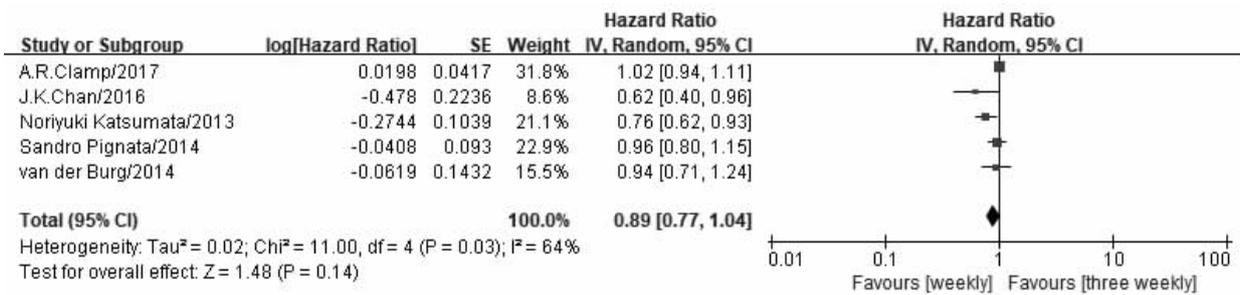


图 4 紫杉醇剂量密集化疗与三周化疗 PFS 比较的 Meta 分析

Figure 4. Meta Analysis of PFS by Dose-dosen Chemotherapy and Three-week Chemotherapy

表 2 紫杉醇剂量密集化疗与三周化疗 PFS 亚组分析比较的 Meta 分析汇总

Table 2. Meta Analysis of PFS by Dose-dosen Chemotherapy and Three-week Chemotherapy: A Comparison between Subgroups

Subgroup	Number of studies included	Number of patients	Result of heterogeneity test		Effect model	Effect size	95% CI	P value
			I^2	P				
Cycle of Car/Cis								
q1W T + q3W Car/Cis	3 ^[21-23]	2,367	80%	<0.01	Random	HR = 0.82	0.63 ~ 1.08	0.16
q1W T + q1W Car/Cis	3 ^[21-23]	2,121	0%	0.70	Fixed	HR = 1.01	0.93 ~ 1.09	0.82
Age								
<60y	3 ^[21-23]	1,171	62%	0.07	Random	HR = 0.94	0.72 ~ 1.22	0.62
$\geq 60y$	3 ^[21-23]	537	0%	0.54	Fixed	HR = 0.78	0.64 ~ 0.96	0.02
FIGO stage								
IC-II	3 ^[21-23]	255	0%	0.67	Fixed	HR = 0.97	0.57 ~ 1.65	0.92
III-IV	3 ^[21-23]	1,453	48%	0.10	Fixed	HR = 0.87	0.77 ~ 0.99	0.03
Residual disease								
$\leq 1cm$	3 ^[21-23]	468	52%	0.12	Random	HR = 0.92	0.63 ~ 1.33	0.64
>1cm	3 ^[21-23]	550	58%	0.09	Random	HR = 0.78	0.60 ~ 1.03	0.08

2.3.2 OS 尚有一项研究^[17] OS 数据未报道, 纳入 4 项 RCT^[18, 21-23] 研究对 OS 进行 Meta 分析。GOG 0262 研究^[18] 未报道未行贝伐单抗治疗亚组 OS 数据, 故选取所有患者合并 OS 数据进行分析, 总计

2 400 例患者。各研究不存在异质性($P=0.17, I^2=40%$), 选择固定效应模型。结果显示剂量密集化疗未改善患者 OS($HR=0.94, 95% CI: 0.82 \sim 1.07, P=0.35$), 见图 5。

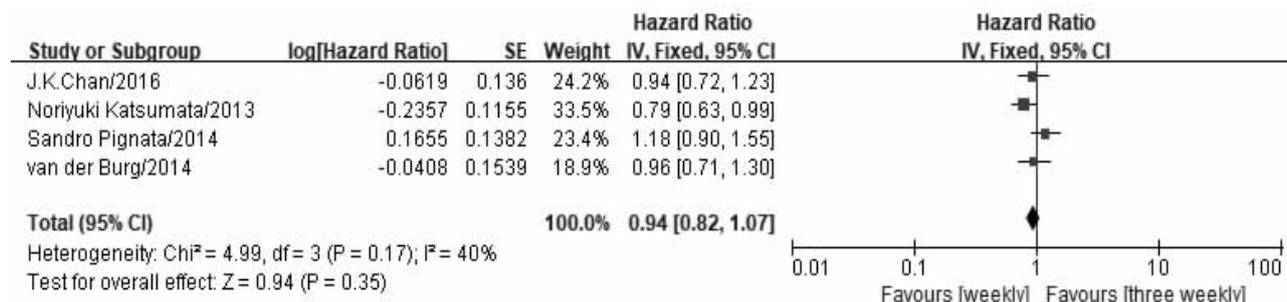


图 5 紫杉醇剂量密集化疗与三周化疗 OS 比较的 Meta 分析

Figure 5. Meta Analysis of OS by Dose-dosen Chemotherapy and Three-week Chemotherapy

2.3.3 临床疗效 有 7 项 RCT 研究^[19-20, 22-26] 报道了实体瘤疗效评价 CR、PR、SD、PD 四项指标, 总计 1 397 例患者。各研究间不存在异质性, 均选用固定效应模型。Meta 分析结果显示, 两组间 ORR (CR + PR) 差异无统计学意义 ($OR=1.12, 95% CI: 0.85 \sim$

$1.47, P=0.42$) (见图 6), 剂量密集化疗也未提升患者 DCR (CR + PR + SD) ($OR=1.22, 95% CI: 0.82 \sim 1.81, P=0.32$) (见图 7), 但剂量密集化疗降低了患者 PD 发生率, 差异有统计学意义 ($OR=0.54, 95% CI: 0.29 \sim 0.99, P=0.05$) (见图 8)。

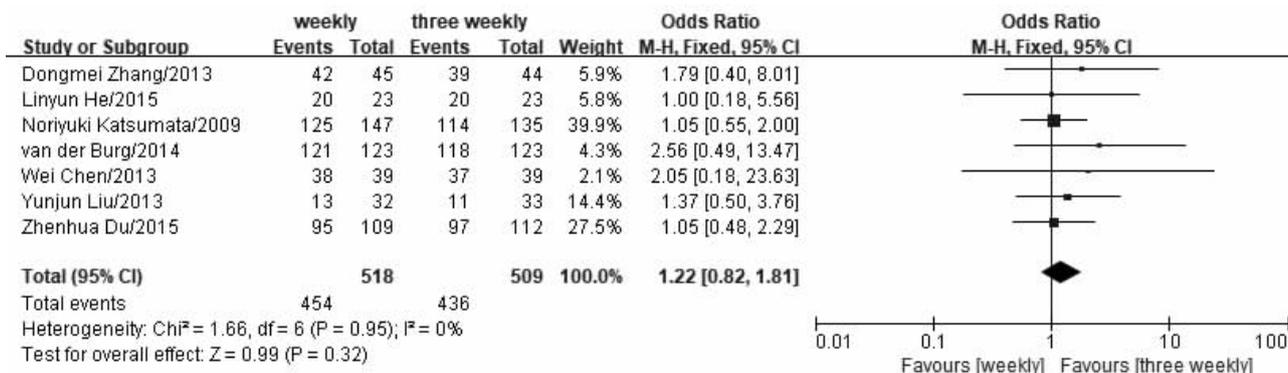


图 6 紫杉醇剂量密集化疗与三周化疗 ORR (CR + PR) 比较的 Meta 分析

Figure 6. Meta Analysis of ORR (CR + PR) by Dose-dosen Chemotherapy and Three-week Chemotherapy

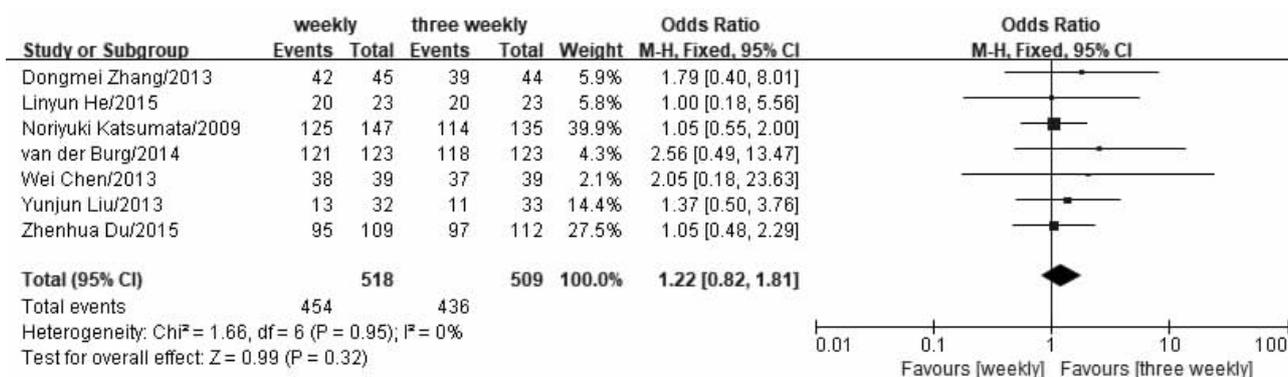


图 7 紫杉醇剂量密集化疗与三周化疗 DCR (CR + PR + SD) 比较的 Meta 分析

Figure 7. Meta Analysis of DCR (CR + PR + SD) by Dose-dosen Chemotherapy and Three-week Chemotherapy

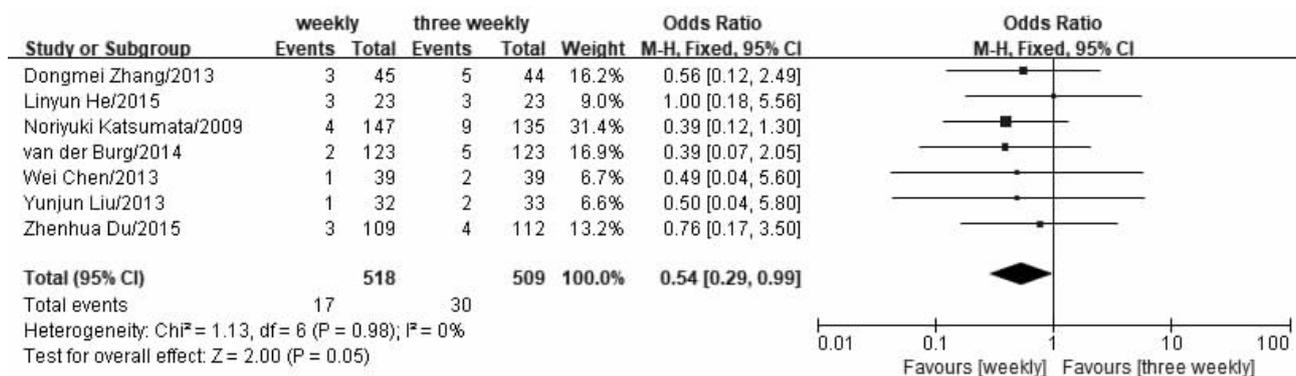


图 8 紫杉醇剂量密集化疗与三周化疗 PD 比较的 Meta 分析

Figure 8. Meta Analysis of PD by Dose-dosen Chemotherapy and Three-week Chemotherapy

2.3.4 生存率 共 9 项 RCT^[18,20-27] 研究分别对 1 年、2 年、3 年、4 年及 5 年生存率进行报道,各研究间无异质性,均采用固定效应模型。Meta 分析结果显示剂量密集化疗均未提升患者不同时间段生存率 ($P > 0.05$),见表 3。

表 3 紫杉醇剂量密集化疗与三周化疗生存率比较的 Meta 分析汇总

Table 3. Meta Analysis of Survival Rate by Dose-dosen Chemotherapy and Three-week Chemotherapy

Survival rate	Number of studies included	Number of patients (weekly vs Every 3 weeks)	Result of heterogeneity test		Effect model	Effect size	95% CI	P value
			I ²	P				
1-year survival rate	6 ^[18,20-21,23-24,27]	1,177/1,205	0%	0.85	Fixed	OR = 1.05	0.83 ~ 1.33	0.70
2-year survival rate	6 ^[18,21-24,27]	1,287/1,316	7%	0.37	Fixed	OR = 1.10	0.93 ~ 1.31	0.27
3-year survival rate	6 ^[18,20-21,23,25-26]	1,164/1,169	0%	0.28	Fixed	OR = 1.10	0.91 ~ 1.33	0.34
4-year survival rate	4 ^[18,21-23]	1,197/1,103	0%	0.87	Fixed	OR = 1.23	0.95 ~ 1.59	0.12
5-year survival rate	2 ^[20,22]	335/342	0%	0.36	Fixed	OR = 1.18	0.87 ~ 1.60	0.30

2.3.5 3 级以上不良反应 8 项研究^[17-19,21-23,25-26] 对 3 级以上不良反应进行了报道,共 4 341 名患者。除发热性中性粒细胞减少和腹泻 2 项结局指标外,各研究间不存在异质性,选用固定效应模型,其余各研究指标因存在异质性,选用随机效应模型。Meta 分析结果显示剂量密集化疗增加 3 级以上贫血 (OR = 2.35, 95% CI 1.38 ~ 3.99, $P = 0.002$)、腹泻 (OR = 1.74, 95% CI 1.01 ~ 2.74, $P = 0.02$) 发生率,差异有统计学意义。其他 3 级以上不良反应如发热性中性粒细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少、恶心、呕吐、周围神经病变两组差异没有统计学意义 ($P > 0.05$),见表 4。

表 4 紫杉醇剂量密集化疗与三周化疗 3 级以上不良反应比较的 Meta 分析汇总

Table 4. Meta Analysis of Grade 3 or above Adverse Reactions by Dose-dosen Chemotherapy and Three-week Chemotherapy

Grade 3 or above adverse reaction	Number of studies included	Number of patients (weekly vs Every 3 weeks)	Result of heterogeneity test		Effect model	Effect size	95% CI	P value
			I ²	P				
Anemia	6 ^[18,21-23,25,26]	1,261/1,268	77%	<0.01	Random	OR = 2.35	1.38 ~ 3.99	<0.01
Febrile neutropenia	7 ^[17-19,21-23,26]	2,371/1,858	16%	0.31	Fixed	OR = 0.95	0.71 ~ 1.26	0.71
Neutropenia	4 ^[18,21,23,26]	1,083/1,090	72%	0.01	Random	OR = 0.81	0.51 ~ 1.29	0.37
Thrombocytopenia	5 ^[18,21-23,26]	1,216/1,224	79%	<0.01	Random	OR = 1.03	0.53 ~ 2.01	0.93
Peripheral sensory neuropathy	4 ^[17-18,23,26]	1,728/1,212	71%	0.02	Random	OR = 0.79	0.39 ~ 1.57	0.49
Nausea	6 ^[18-19,21-23,26]	1,325/1,336	64%	0.02	Random	OR = 1.39	0.73 ~ 2.64	0.31
Vomiting	6 ^[18-19,21-23,26]	1,325/1,336	55%	0.05	Random	OR = 1.50	0.69 ~ 3.24	0.30
Diarrhea	6 ^[18-19,21-23,26]	1,325/1,336	29%	0.22	Fixed	OR = 1.74	1.10 ~ 2.74	0.02

2.3.6 发表偏倚评估 用 Egger's 检验对 PFS, OS 结局指标发表偏倚进行评估, P 值分别为 0.112 和 0.182 ($P > 0.05$), 均不存在发表偏倚(见图 9A、B)。

临床疗效及生存率漏斗图均显示对称良好, 其中 ORR 漏斗图见图 9C。

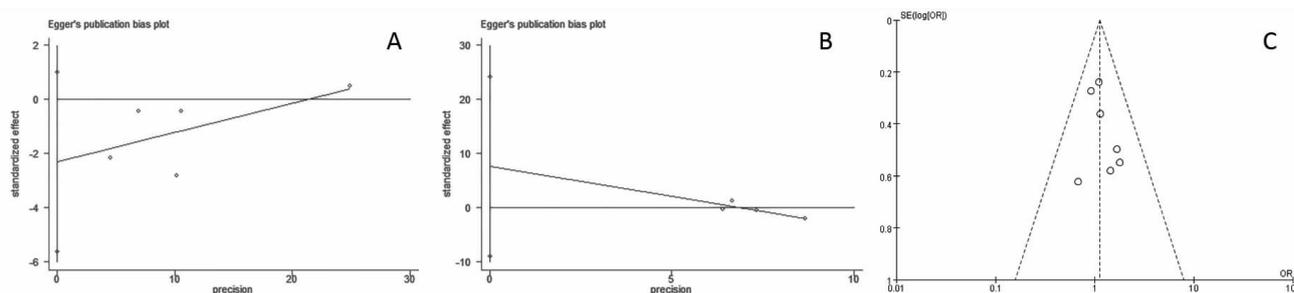


图 9 PFS 和 OS 的 Egger's 检验以及 ORR 的漏斗图
Figure 9. Egger's Test for PFS and OS and Funnel Plot of ORR

A: PFS Egger's test; B: OS Egger's test; C: Funnel plot of ORR

2.3.7 敏感性分析 PFS 合并研究间存在异质性, 对其进行敏感性分析, 分别剔除含顺铂化疗的一项研究^[22]及纳入各组样本量小于 100 的研究^[18]后, 异质性均不变, 两组 PFS 差异仍无统计学意义, 说明所得分析结果较为稳健。

而最新纳入 1 566 名欧洲患者的三臂试验 ICON 8^[17]并没有得出此结论; 该试验发现, 紫杉醇每周一次的给药方案虽然耐受性良好, 但并没有提高患者 PFS。2018 NCCN 指南^[29]也因此修改了剂量密集化疗方案推荐等级, 即从 1 类推荐变为 2A 类推荐。ICON 8 试验的研究者认为, 两项研究均是设计良好研究, 出现相反结论可能是由于种族差异造成。同样, MITO 7 研究^[21]和 Burg 等^[22]研究也认为剂量密集化疗可提高患者生活质量, 不良反应相对较小, 但不延长 PFS 和 OS。

3 讨论

卵巢癌患者发病隐匿, 死亡率高, 仅 15% 患者发现时为 I 期^[28]。治疗仍以手术结合化疗为主。上皮性卵巢癌对化疗敏感, 近几十年来标准一线化疗为紫杉醇加卡铂。卡铂和顺铂化疗效果相似, 但是卡铂不良反应要小于顺铂, 2018 NCCN 指南推荐初次化疗及新辅助化疗改为以铂类为基础的方案, 已不再强调传统的紫杉醇加卡铂方案^[29], 故本系统评价纳入紫杉醇联合顺铂的相应研究。

剂量密集化疗能否使原发上皮性卵巢癌患者受益增加仍有争议, 本系统评价排除复发性卵巢癌患者, 不限制铂类药物种类, 并纳入了近几年新增的大型 RCT 进行更为深入全面系统评价。本研究结果显示剂量密集化疗与三周化疗相比, PFS ($HR = 0.89, 95\% CI 0.77 \sim 1.04, P = 0.14$)、OS ($HR = 0.94, 95\% CI 0.82 \sim 1.07, P = 0.35$) 未见明显优势, 同样未提升患者生存率 ($P > 0.05$); PFS 亚组分析显示剂量密集化疗延长老年患者 (≥ 60 岁)、FIGO 分期 III ~ IV 期患者 PFS, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。ORR ($OR = 1.12, 95\% CI 0.85 \sim 1.47, P = 0.42$) 和 DCR ($OR = 1.22, 95\% CI 0.82 \sim 1.81, P = 0.32$) 实验组也未优于对照组, 但剂量密集化疗降低了患者 PD 发生率, 差异有统计学意义 ($OR = 0.54, 95\% CI 0.29 \sim 0.99, P = 0.05$); 安全性分析显示, 除实验组 3 级以上贫血 ($OR = 2.35, 95\% CI 1.38 \sim 3.99, P = 0.002$)、腹泻 ($OR = 1.74, 95\% CI 1.01 \sim 2.74, P = 0.02$) 发生率高于对照组, 其他 3 级以上不良反应均未见统计学差异 ($P > 0.05$)。

目前认为, 剂量密集化疗可提高化疗有效性, 并减少耐药肿瘤细胞出现, 其理论基础源自 Norton-Simon 模型^[5]。剂量密集化疗疗效在乳腺癌疗效及安全性已证实, 并为 NCCN 指南^[30]所推荐。同时剂量密集化疗在其他肿瘤中应用研究也广泛开展, 如宫颈癌^[31]、子宫内膜癌^[32]、胶质瘤^[33]、泌尿系肿瘤^[34]等。

剂量密集化疗在卵巢癌中疗效及安全性探索也从未停止, 2013 年在日本群体中进行的 III 期临床研究 JGOG 3016^[23]结果表明剂量密集化疗优于传统 3 周化疗, PFS 显著延长(中位 PFS 28.2 月 vs 17.5 月, $HR = 0.76, 95\% CI 0.62 \sim 0.91, P = 0.0037$), 差异有统计学意义。在 GOG 0262 III 期临床试验中, 未接受贝伐单抗治疗组也得出同样结果, 剂量密集化疗延长 PFS 3.9 个月, 差异有统计学意义 ($HR = 0.62, 95\% CI 0.40 \sim 0.95, P = 0.63$)。然

本系统评价根据严格的纳入排除标准最终纳入 11 项 RCT 研究, 且样本量大, 但仍存在如下缺陷:

(1)虽然制定了严格的检索式并在多个数据库进行检索,但仍不能排除对一些灰色文献、会议摘要等漏检;(2)所纳入研究紫杉醇和铂类化疗剂量及化疗疗程不完全一致,可能对 Meta 分析的结果产生影响;(3)GOG 0262 研究^[18]未报道未行贝伐单抗治疗组 OS 数据及不良反应,故选取所有患者的 OS 及不良反应数据进行了分析,降低了分析结果的可信度;(4)因纳入研究数目有限,未能对种族这一重要因素进行亚组分析。

综上所述,本系统评价认为剂量密集化疗方案并没有提高原发上皮性卵巢癌患者的 PFS、OS、ORR、DCR 和生存率,并增加了患者 3 级以上贫血、腹泻的发生率,但 PFS 亚组分析显示老年患者(≥ 60 岁)、FIGO 分期 III~IV 期患者可从剂量密集化疗方案获益,且剂量密集化疗降低了 PD 发生率。但是由于本系统评价存在的缺陷,我们对此系统评价结果持审慎态度,期待更多的试验数据来证实剂量密集化疗方案在原发上皮性卵巢癌中的具体疗效。

作者声明:本文第一作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;

利益冲突:本文全部作者均认同文章无相关利益冲突;

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统学术不端检测;

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

[参考文献]

- [1] Henderson JT, Webber EM, Sawaya GF. Screening for ovarian cancer: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force[J]. JAMA, 2018, 319(6):595-606.
- [2] Stewart SL, Harewood R, Matz M, et al. Disparities in ovarian cancer survival in the United States (2001-2009): findings from the CONCORD-2 study[J]. Cancer, 2017, 123(S24):5100.
- [3] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.
- [4] Orr B, Edwards RP. Diagnosis and treatment of ovarian cancer [J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2018, 32(6):943-964.
- [5] Norton L, Simon R. The Norton-Simon hypothesis revisited[J]. Cancer Treat Rep, 1986, 70(1):163-169.
- [6] Liu MC, Pitcher BN, Mardis ER, et al. PAM50 gene signatures and breast cancer prognosis with adjuvant anthracycline- and taxane-based chemotherapy: correlative analysis of C9741 (Alliance)[J]. NPJ Breast Cancer, 2016, 2:15023.
- [7] Zhu T, Liu CL, Zhang YF, et al. A phase II trial of dose-dense (biweekly) paclitaxel plus carboplatin as neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2016, 156(1):117-124.
- [8] Takabatake D, Kajiwara Y, Ohtani S, et al. The efficacy and feasibility of dose-dense sequential chemotherapy for Japanese patients with breast cancer[J]. Breast cancer, 2018, 25(6):717-722.
- [9] Zhou W, Chen S, Xu F. Survival benefit of pure dose-dense chemotherapy in breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. World J Surg Oncol., 2018, 16(1):144-152.
- [10] Goldvaser H, Majeed H, Ribnikar D, et al. Influence of control group therapy on the benefit from dose-dense chemotherapy in early breast cancer: a systemic review and meta-analysis[J]. Breast Cancer Res Treat, 2018, 169(3):413-425.
- [11] Möbus V, Jackisch C, Lück HJ, et al. Ten-year results of intense dose-dense chemotherapy show superior survival compared with a conventional schedule in high-risk primary breast cancer: final results of AGO phase III iddEPC trial[J]. Ann Oncol, 2018, 29(1):178-185.
- [12] 梁江红, 冷小飞, 程萍, 等. 紫杉醇剂量密度方案化疗在上皮性卵巢癌应用的疗效及安全性 meta 分析[J]. 现代妇产科进展, 2015, 24(6):416-420.
- [13] 范淑英, 王健, 刘芸, 等. 紫杉醇联合卡铂周疗和三周疗法治疗卵巢癌的 Meta 分析[J]. 解放军医学杂志, 2016, 41(7):589-597.
- [14] Miller AB, Hongstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment[J]. Cancer, 1981, 47(1):207-214.
- [15] National Institutes of Health, National Cancer Institute, Cancer Therapy Evaluation Program. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, version 2.0. [EB/OL]. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm/, 1999-4-30.
- [16] Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, et al. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis [J]. Trials, 2007, 8(1):16.
- [17] Clamp AR, McNeish I, Dean A, et al. ICON8: a GCIG phase III randomised trial evaluating weekly dose-dense chemotherapy integration in firstline epithelial ovarian/fallopian tube/primary peritoneal carcinoma (EOC) treatment: results of primary progression free survival (PFS) analysis [C]. Ann Oncol (Meeting Abstracts), 2017, 28(S5):v605 - v649.
- [18] Chan JK, Brady MF, Penson RT, et al. Weekly vs. every-3-Week paclitaxel and carboplatin for ovarian cancer[J]. N Engl J Med, 2016, 71(8):738-748.
- [19] Du ZH, Ma XL. Dose-dense weekly paclitaxel and carboplatin compared with conventional paclitaxel and carboplatin treatment for stage II-IV ovarian cancer patients [J]. Bangladesh J Pharmacol, 2015, 10(3):489-493.
- [20] 贺凌云, 朱炜, 罗君玲, 等. 单周与 3 周紫杉醇联合卡铂方案治疗卵巢癌临床疗效分析[J]. 中国现代医药杂志, 2015, 17

- (9) : 12-15.
- [21] Pignata S, Scambia G, Katsaros D, et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7) : a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(4) : 396-405.
- [22] Burg MEL, Onstenk W, Boere IA, et al. Long-term results of a randomised phase III trial of weekly versus three-weekly paclitaxel/platinum induction therapy followed by standard or extended three-weekly paclitaxel/platinum in European patients with advanced epithelial ovarian cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(15) : 2592-2601.
- [23] Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, et al. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016) : a randomised, controlled, open-label trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(10) : 1020-1026.
- [24] 陈为, 王善林, 周龙书, 等. 紫杉醇联合卡铂周疗和三周疗法治疗上皮性卵巢癌的疗效比较[J]. *中国现代医生*, 2013, 51(17) : 37-39.
- [25] 张冬梅, 闫玉兰, 王英, 等. 剂量密集化疗治疗晚期上皮性卵巢癌疗效观察[J]. *国际妇产科学杂志*, 2013, 40(5) : 472-474.
- [26] 刘云军, 何志江, 黄毅超, 等. 单周紫杉醇化疗方案在晚期卵巢癌的临床应用[J]. *中华全科医学*, 2013, 11(8) : 1231-1232.
- [27] 沈铿, 李孟达, 丰有吉, 等. 泰素周疗和三周疗法作为卵巢癌一线化疗的多中心对照研究[J]. *中华医学杂志*, 2005, 85(30) : 2099-2103.
- [28] Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer : a review[J]. *Cancer Biol Med*, 2017, 14(1) : 9-32.
- [29] National Comprehensive Cancer Network Guidelines Version 2. 2018 Ovarian Cancer. [EB/OL]. <http://www.nccn.org>.
- [30] National Comprehensive Cancer Network Guidelines Version 3. 2018 Breast Cancer. [EB/OL]. <http://www.nccn.org/patients>.
- [31] Loizzi V, Del Vecchio V, Crupano FM, et al. A phase II study : dose-dense carboplatin and paclitaxel as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer[J]. *J Chemother*, 2018, 30(4) : 247-252.
- [32] Kogan L, Laskov I, Amajoud Z, et al. Dose dense carboplatin paclitaxel improves progression free survival in patients with endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 147(1) : 30-35.
- [33] Garcia CR, Slone SA, Morgan RM, et al. Dose-dense temozolomide for recurrent high-grade gliomas : a single-center retrospective study[J]. *Med Oncol*, 2018, 35(10) : 136-144.
- [34] Zhu C, Liu J, Zhang J, et al. Efficacy and safety of dose-dense chemotherapy in urothelial carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(41) : 71117-71127.



· 读者 · 作者 · 编者 ·

《肿瘤预防与治疗》文章荐读:放射肿瘤学的进展与未来

恶性肿瘤已成为严重危害世界和我国人民身体健康和生命安全的重大疾病。据 2018 年中国癌症统计数据显示,2014 年我国有 380.4 万例恶性肿瘤新发病例和 229.6 万例死亡病例。放疗是恶性肿瘤最重要的治疗手段之一。70% 的恶性肿瘤患者在治疗的不同阶段需要接受放疗,其中 70% 为根治性放疗,而在接受根治性放疗的患者中,有 70% 的患者最后能够被根治。在可以治愈的恶性肿瘤中,放疗的贡献为 40%。对于晚期或复发恶性肿瘤,放疗也是缓解患者症状,延长生存时间,提高生活质量最有效的治疗手段之一。随着放疗技术的不断进步,放疗理念的不断更新,放射肿瘤学学科已经取得长足进步。《放射肿瘤学的进展与未来》一文从放疗临床、放射物理和放射生物三个方面,评述了放射肿瘤学的新进展与发展前景,以期放射肿瘤学专业的从业人员提供指导。阅读本文请登录本刊网站 www.zlyfyzl.cn 或点击文章链接:http://125.71.214.100:801/Jwk_zlyf/CN/abstract/abstract172.shtml 查看。