

# 紫杉醇联合顺铂辅助治疗中晚期宫颈癌近期疗效与安全性的Meta分析

权丽丽\*(河南科技大学三门峡中心医院妇产科,河南 三门峡 471000)

中图分类号 R737.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)24-3389-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.24.28

**摘要** 目的:系统评价紫杉醇联合顺铂辅助治疗中、晚期宫颈癌的近期疗效和安全性,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索中国期刊全文数据库、万方数据库、中文科技期刊数据库、Cochrane 图书馆、EMBASE,收集紫杉醇联合顺铂+手术治疗(试验组)对比其他方式(对照组)治疗中、晚期宫颈癌的随机对照试验(RCT),提取资料并评价质量后,采用Rev Man 5.0统计软件进行Meta分析。结果:共纳入9项RCT,合计1 097例患者。Meta分析结果显示,试验组患者总有效率[OR=4.12,95%CI(2.91,5.83), $P<0.001$ ]显著高于对照组,胃肠道反应发生率[OR=0.22,95%CI(0.10,0.47), $P<0.001$ ]和脱发发生率[OR=0.48,95%CI(0.24,0.95), $P=0.03$ ]显著低于对照组,两组患者骨髓抑制发生率[OR=1.02,95%CI(0.37,2.79), $P=0.97$ ]和过敏反应发生率[OR=1.87,95%CI(0.18,19.18), $P=0.60$ ]比较,差异无统计学意义。结论:紫杉醇联合顺铂辅助治疗中、晚期宫颈癌具有良好的近期疗效,可以减少患者不良反应的发生,降低并发症,安全性亦较好。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RCT进一步验证。

**关键词** 紫杉醇;顺铂;宫颈癌;近期疗效;并发症;安全性

## Short-term Efficacy and Safety of Paclitaxel Combined with Cisplatin in the Treatment of Advanced Cervix Cancer: a Meta-analysis

QUAN Li-li(Dept. of Obstetrics and Gynecology, Sanmenxia Central Hospital, Henan University of Science and Technology, Henan Sanmenxia 471000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To systematically review the short-term efficacy and safety of paclitaxel combined with cisplatin in the treatment of advanced cervix cancer, and to provide evidence-based reference for clinical treatment. **METHODS:** Retrieved from CJFD, Wanfang database, VIP database, Cochrane library and EMBASE, the randomized controlled trials (RCT) of paclitaxel+cisplatin (test group) versus surgery alone and / or combined with cisplatin (control group) in the treatment of advanced cervix cancer were collected, and Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.0 statistics software after extracting data and evaluating quality. **RESULTS:** A total of 9 RCTs were enrolled, involving 1 097 patients. Results of Meta-analysis showed total effective rate [OR=4.12,95%CI(2.91,5.83), $P<0.001$ ] in test group was significantly higher than control group, incidence of gastrointestinal reactions [OR=0.22,95%CI(0.10,0.47), $P<0.001$ ] and incidence of alopecia [OR=0.48,95%CI(0.24,0.95), $P=0.03$ ] were significantly lower than control group; there were no significant differences in the incidence of myelosuppression [RR=1.02,95%CI(0.37,2.79), $P=0.97$ ] and incidence of allergic reaction[OR=1.87,95%CI(0.18,19.18), $P=0.60$ ] between 2 groups. **CONCLUSIONS:** Paclitaxel combined with cisplatin has good short-term efficacy in the treatment of advanced cervix cancer, can reduce the incidence of adverse reactions and complications, with good safety. Due to the limit of research methodological quality, high quality and large-scale RCTs are required for further validation of the conclusions.

**KEYWORDS** Paclitaxel; Cisplatin; Cervical cancer; Short-term efficacy; Complication; Safety

[10] 陈丹丹.人类有机阳离子转运体2(OCT2)808G>T对健康受试者体内盐酸二甲双胍药代动力学和药理学的影响[D].长沙:中南大学.2008.

[11] Song IS, Shin HJ, Shim EJ, *et al.* Genetic variants of the organic cation transporter 2 influence the disposition of metformin[J]. *Clin Pharmacol Ther.* 2008,84(5),559.

[12] Wang ZJ, Yin OQ, Tomlinson B, *et al.* OCT2 polymorphisms and in-vivo renal functional consequence: studies with metformin and cimetidine[J]. *Pharmacogenet Ge-*

*nom*,2008,18(7),637.

[13] Chen Y, Li S, Brown C, *et al.* Effect of genetic variation in the organic cation transporter 2 (OCT2), on the renal elimination of metformin[J]. *Pharmacogenet Genom*, 2009,9(7):497.

[14] Yoon H, Cho HY, Yoo HD, *et al.* Influences of organic cation transporter polymorphisms on the population pharmacokinetics of metformin in healthy subjects[J]. *Aaps J*, 2013,15(2): 571.

(收稿日期:2014-09-08 修回日期:2015-07-06)

(编辑:申琳琳)

\*副主任医师。研究方向:妇科肿瘤和妇科内分泌疾病。电话:0398-3118415。E-mail:419068819@qq.com

宫颈癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,初潮年龄小、早育、多胎、性生活频繁或紊乱、人类乳头瘤病毒感染等都是造成女性宫颈部位癌变的独立危险因素<sup>[1-2]</sup>。中、晚期宫颈癌治疗效果差,5年生存率为40%~50%<sup>[3]</sup>。宫颈癌的早期和发展阶段无明显临床症状,后期至阴道流血时,已经发展为宫颈癌晚期。局部晚期宫颈癌患者术前需要进行化疗、放疗等辅助治疗,以此提高患者的生存率并减少术后复发率<sup>[4-6]</sup>。目前,化疗联合放疗治疗宫颈癌已经受到了众多学者重视,然而由于化疗药物及化疗方案的种类繁多,至今医学界对于宫颈癌根治术前的最佳化疗方案尚未形成统一认识<sup>[7]</sup>。研究表明,紫杉醇联合顺铂治疗中、晚期宫颈癌临床疗效较好,并能够降低不良反应的发生,但各研究较为分散,且样本量偏小,临床参考价值有限。因此,本研究采用Meta分析的方法系统评价紫杉醇联合顺铂辅助治疗中、晚期宫颈癌的疗效和安全性,以为临床合理治疗提供循证依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT),无论是否采用盲法和分配隐藏,人数大于10人。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 临床诊断为中、晚期宫颈癌<sup>[8]</sup>的病例,年龄不限。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予紫杉醇或脂质紫杉醇联合顺铂化疗(TP方案),对照组患者给予顺铂或顺铂联合5-氟尿嘧啶化疗(FP方案)或采用单纯放疗。

1.1.4 观察指标 疗效指标为总有效率。采用世界卫生组织(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为总有效;安全性指标为不良反应发生率。采用WHO抗癌药物不良反应分级标准<sup>[9]</sup>,观察骨髓抑制(I、II、III、IV级)和消化道反应(I、II、III、IV级)情况,同时注意并发症发生情况。

### 1.2 文献检索

以“紫杉醇”“顺铂”“中、晚期宫颈癌”为中文检索词检索中国期刊全文数据库(1987年1月-2014年8月)、万方数据库(1998年1月-2014年8月)、中文科技期刊数据库(1989年1

月-2014年8月);以“Paclitaxel”“Cisplatin”“Medium and advanced stage cervical cancer”为英文检索词检索Cochrane图书馆(建库起-2014年8月)、EMBase(建库起-2014年8月),并辅以手工检索,尽可能降低漏检文献机率,检索方式为主题词、自由词联合检索。

### 1.3 文献筛选与资料提取

通过阅读文题与摘要,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向,资料提取过程中,隐去作者姓名、刊物名称、年份等信息,对每一篇符合纳入标准的文献进行质量评价和资料提取。

### 1.4 文献质量评价

按Cochrane系统评价员手册5.0对RCT的质量评价标准进行文献质量评价<sup>[10]</sup>,采用Jadad评分标准<sup>[11]</sup>评价纳入研究质量,主要包括随机方法、是否采用盲法及其方案、随机分配方案是否隐藏以及意向分析等内容。每个项目为1分,如果纳入文献总分>3分,则为高质量文献;反之,则为低质量文献。

### 1.5 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.0统计软件进行系统评价,二分类变量采用优势比(OR)或相对危险度(RR);计量资料采用加权均数差(WMD)或标准化均数差(SMD),各效应量均以95%可信区间(CI)表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。首先,对纳入的各项研究进行临床异质性检验,如果各研究结果间无异质性( $P \geq 0.10, I^2 < 50\%$ ),则采用固定效应模型进行Meta分析;反之,则分析产生异质性的原因。如果两个研究组之间存在统计学异质性而无临床异质性或差异无统计学意义,采用随机效应模型进行Meta分析;如果存在临床和方法学的异质性,则采用Meta回归、亚组分析或者敏感性分析<sup>[12]</sup>。如果各研究间存在明显异质性时,仅作描述性研究。

## 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2408篇中文文献,未检出外文文献,根据纳入与排除标准,通过阅读文献标题与摘要,并作进一步阅读后,最终纳入9篇(项)RCT,合计1097例患者<sup>[13-21]</sup>。纳入研究基本信息详见表1。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	例数 试验组/对照组	平均年龄,岁	干预措施		疗程,周	结局指标	不良反应
			试验组	对照组			
单 莺(2008) <sup>[13]</sup>	26/21	52.1	TP方案+手术治疗	铂60放疗+腔内治疗	7~8	临床疗效、不良反应、并发症	骨髓抑制、消化道反应
肖正华(2014) <sup>[14]</sup>	39/39	65.3±4.9	TP方案+手术治疗	FP方案+手术治疗	4	临床疗效、不良反应、生存率	骨髓抑制、消化道反应、过敏反应
禹莲香(2014) <sup>[15]</sup>	21/21	49.87±5.42	TP方案+手术治疗	顺铂+手术治疗	5~6	临床疗效、生存率	骨髓抑制、消化道反应、过敏反应
陈小玲(2013) <sup>[16]</sup>	40/40	46.32±8.67	TP方案+手术治疗	FP方案+手术治疗	8	临床疗效、不良反应、并发症	骨髓抑制、胃肠道反应
闵钦威(2011) <sup>[17]</sup>	46/46	45.27±10.63	TP方案+手术治疗	手术治疗	6	临床疗效、不良反应	骨髓抑制、胃肠道反应
龙申美(2012) <sup>[18]</sup>	20/20	41.2	TP方案+手术治疗	手术治疗	6	临床疗效、不良反应	骨髓抑制、胃肠道反应
张文先(2013) <sup>[19]</sup>	82/74	40.24±2.13	TP方案+手术治疗	手术治疗	6	临床疗效、不良反应	胃肠道反应、肾功能损伤、发烧
郭 毅(2013) <sup>[20]</sup>	41/32	54.56±5.68	TP方案+手术治疗	FP方案+手术治疗	4	临床疗效、不良反应	骨髓抑制、胃肠道反应
曹向明(2010) <sup>[21]</sup>	30/30	43	TP方案+手术治疗	FP方案+手术治疗	6	临床疗效、不良反应	胃肠道反应、造血系统抑制

## 2.2 纳入研究质量评价结果

纳入的9项RCT中,3项研究报道了随机方法<sup>[14,20-21]</sup>,3项研究报道了失访情况<sup>[14-15,19]</sup>,2项研究提及了选择性报道结果<sup>[14,20]</sup>,所有研究均未提及隐藏分组和盲法。除肖正华<sup>[14]</sup>、郭毅<sup>[20]</sup>等的研究得分为3分,属高质量研究外,其余研究得分均为2分或1分,为低质量研究。

## 2.3 Meta分析结果

2.3.1 近期疗效评价 纳入的9项研究均以总有效率(CR+PR)评价近期临床疗效<sup>[13-21]</sup>,各研究间无统计学异质性( $P=0.14, I^2=35\%$ ),采用固定效应模型进行分析,详见图1。Meta分析结果显示,试验组患者总有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义[OR=4.12, 95% CI (2.91, 5.83),  $P<0.001$ ]。

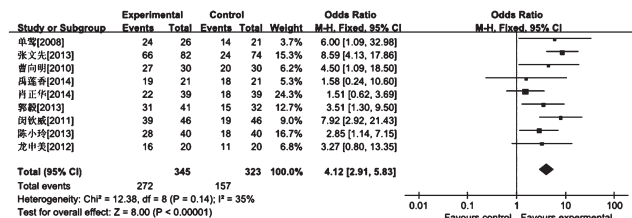


图1 两组患者总有效率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of total effective rates in 2 groups

2.3.2 安全性评价 6项研究报道了不良反应发生情况,具体包括骨髓抑制、胃肠道反应、脱发和过敏,各不良反应发生率的Meta分析结果详见表2。

表2 各不良反应发生率的Meta分析结果

Tab 2 Meta-analysis results of ADR incidence

不良反应	纳入研究数	统计效应模型	OR(95%CI)	P
骨髓抑制发生率	5 <sup>[13-14,16-17,20]</sup>	随机效应模型	1.02(0.37,2.79)	0.97
胃肠道反应发生率	3 <sup>[14,16,20]</sup>	固定效应模型	0.22(0.10,0.47)	<0.001
脱发发生率	2 <sup>[14,20]</sup>	固定效应模型	0.48(0.24,0.95)	0.03
过敏发生率	2 <sup>[14,20]</sup>	随机效应模型	1.87(0.18,19.18)	0.60

## 2.4 发表偏倚分析

以总有效率为指标绘制倒漏斗图,结果见图2。由图2可知,纳入研究均在95%CI线之内,基本呈现倒漏斗状,各研究结果基本集中于倒漏斗图的中部分,分布略显不对称,提示可能存在潜在的发表偏倚,但发表偏倚较小。

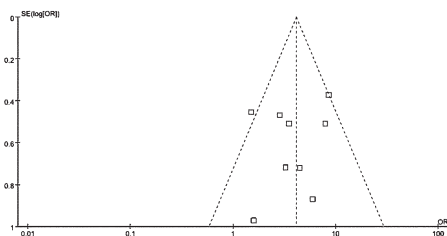


图2 总有效率的倒漏斗图

Fig 2 Inverted funnel plot of total effective rates

## 3 讨论

宫颈癌早期症状轻,患者不宜主观察觉,由于其潜伏时间

较长,晚期会造成大出血、压迫性病痛,严重时可导致尿毒症,患者常因肿瘤压迫神经导致下肢肿胀疼痛<sup>[22-24]</sup>。单纯手术切除治疗术后患者容易复发,癌细胞不能全部清除<sup>[25]</sup>。紫杉醇、 $\beta$ -榄香烯<sup>[26]</sup>、人参皂苷<sup>[27]</sup>、华蟾素<sup>[28]</sup>、蛇莓<sup>[29]</sup>等有效成分能够有效抑制肿瘤细胞生长,常与其他药物配合治疗多种癌症,在宫颈癌、肝癌、胃癌等肿瘤化疗治疗过程中起着重要的作用。医学界目前对于宫颈癌患者术前的最佳化疗方案依然缺乏共识,化疗效果不明显、不良反应严重、有效剂量安全阈值把控困难等都是制约化疗方案的主要原因<sup>[30-32]</sup>。紫杉醇联合顺铂是临床上常用的宫颈癌化疗方案。赵淑萍等<sup>[33]</sup>报道,TP方案对局部晚期宫颈癌的临床近期有效率为83.3%,而国外研究报告为91%,完全缓解率为40%<sup>[34]</sup>。

本研究对纳入的文献进行Meta分析,评价紫杉醇联合顺铂辅助治疗中、晚期宫颈癌的近期疗效及安全性,对临床用药具有一定的指导意义。结果显示,紫杉醇联合顺铂治疗中、晚期宫颈癌的总有效率高于对照组,差异有统计学意义。此外,纳入研究报道了骨髓抑制、胃肠道反应、脱发、过敏反应等不良不良反应发生情况。结果显示,试验组患者骨髓抑制、过敏反应发生率与对照组比较,差异无统计学意义;胃肠道反应、脱发发生率显著低于对照组,提示紫杉醇联合顺铂治疗中、晚期宫颈癌安全性较好。

本研究的局限性包括:(1)纳入文献的质量、异质性等因素对系统评价的影响较大;(2)纳入研究的临床试验缺乏相关长期随访结局指标(如眩晕症状的改善及复发情况),无法判定整体疗效;(3)本研究纳入的文献中提及不良反应发生情况有限,且未深入分析其发生原因,使得这些研究的真实性存疑,这也导致了本研究评价结论的应用受到限制;(4)纳入文献普遍仅提及“随机”字样,并未具体描述随机方法、隐藏方案、意向性分析等,这些潜在因素给疗效评价的结果带来了较大的测量偏倚可能,从而降低了本次系统评价的证据力度。

综上所述,紫杉醇联合顺铂辅助治疗中、晚期宫颈癌具有良好的近期疗效,可以减少患者不良反应的发生,降低并发症,安全性亦较好。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RCT进一步验证。

## 参考文献

- [1] Huang L, Zheng M, Zhou QM, et al. Identification of a 7-gene signature that predicts relapse and survival for early stage patients with cervical carcinoma[J]. *Med Oncol*, 2012,29(4):2 911.
- [2] Beriwal S, Kannan N, Sukumvanich P, et al. Complete metabolic response after definitive radiation therapy for cervical cancer: patterns and factors predicting for recurrence[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 127(2):303
- [3] Philip J, Di Saia, William T, et al. 临床妇科肿瘤学[M]. 朗景和,沈铿,向阳,译.北京:人民卫生出版社,2003:81.
- [4] 韩冰,冯凤芝.宫颈癌的治疗进展[J]. *中华全科医学*, 2010,

- 13(29):3 248.
- [ 5 ] 任锦霞,王小虎,赵林,等.紫杉醇+顺铂同步放化疗局部中晚期宫颈癌的临床观察[J].兰州大学学报:医学版,2009,35(2):54.
- [ 6 ] 钟晓阳.顺铂与紫杉醇同步放化疗治疗中晚期宫颈癌疗效观察[J].现代医院,2009,9(5):67.
- [ 7 ] Moreno-Acosta P, Gamboa O, Sanchez de Gomez M, *et al.* IGF1R gene expression as a predictive marker of response to ionizing radiation for patients with locally advanced HPV16-positive cervical cancer[J]. *Anticancer Res*,2012,32(10):4 319.
- [ 8 ] 米建峰.迟博.局部晚期宫颈癌介入治疗的现状及进展[J].医学综述,2010,16(13):1 977.
- [ 9 ] Bjelic-Radisic V, Jensen PT, Vlastic KK, *et al.* Quality of life characteristics inpatients with cervical cancer [J]. *Eur J Cancer*,2012,48(16):3 009.
- [10] Higgins JPT, Altman DG. Chapter 8:Assessing risk of bias in included studies[EB/OL]. (2011-03) [2014-09-10]. <http://www.cochrane-handbook.org>.
- [11] Jadad AR, Moore A, Carroll D, *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?[J]. *Control Clin Trials*,1996,17(1):1.
- [12] Petitti DB. Approaches to heterogeneity in Meta-analysis [J]. *Stat Med*,2001,20(23):3 625.
- [13] 单莺.小剂量紫杉醇联合顺铂同步放化疗治疗中、晚期宫颈癌的临床观察[J].中国实用医药,2008,3(34):161.
- [14] 肖正华,张晓静,林英,等.脂质体紫杉醇联合顺铂对晚期宫颈癌术前化疗的疗效观察[J].局解手术学杂志,2014,23(2):140.
- [15] 禹莲香.紫杉醇、顺铂、紫杉醇联合顺铂同步放化疗治疗中晚期宫颈癌的疗效观察[J].当代医学,2014,20(10):147.
- [16] 陈小玲,韦妙成.紫杉醇联合铂类药物对局部晚期宫颈癌的近期疗效[J].江苏医药,2013,39(10):1 184.
- [17] 闵钦威.紫杉醇联合顺铂对局部晚期宫颈癌新辅助化疗的近期疗效观察[J].现代预防医学,2011,38(13):2 610.
- [18] 龙申美.紫杉醇联合顺铂新辅助化疗治疗局部晚期宫颈癌近期疗效观察[J].四川医学,2012,33(6):983.
- [19] 张文先.紫杉醇联合顺铂治疗局部晚期宫颈癌近期疗效观察[J].中国医药导刊,2013,15(11):1 862.
- [20] 郭毅,朱锦贤.紫杉醇脂质体联合顺铂方案在晚期宫颈癌诱导化疗中的应用[J].中国临床新医学,2013,6(12):1 187.
- [21] 曹向明.紫杉醇联合顺铂及氟尿嘧啶在中晚期宫颈癌的临床应用[J].中国误诊学杂志,2010,10(27):6 626.
- [22] 叶冬云.紫杉醇联合顺铂新辅助化疗治疗局部晚期宫颈癌的疗效观察[J].临床和实验医学杂志,2014,13(7):557.
- [23] 黄健,叶劲军,陆谔梅.化疗和放疗联合治疗中晚期宫颈癌的疗效分析[J].癌症进展杂志,2010,6(2):181.
- [24] 张蓉,李斌,白萍,等.紫杉醇联合铂类在局部晚期宫颈癌新辅助化疗中的应用[J].中华肿瘤杂志,2011,33(8):616.
- [25] 吴良芝,李春梅,刘雯雯,等.局部晚期宫颈癌新辅助化疗分子疗效研究[J].中国实验诊断学,2010,14(5):738.
- [26] 陆玥琳,沈洪,倪菲菲,等. $\beta$ -榄香烯对肝癌细胞BNL增殖及凋亡的影响[J].世界科学技术中医药现代化,2014,16(3):625.
- [27] 姜卫卫,刘嘉.人参皂苷Rb<sub>1</sub>、Rg<sub>3</sub>、Rh<sub>2</sub>抗肿瘤作用机制概况[J].世界科学技术中医药现代化,2013,15(7):1 634.
- [28] 刘鲁明.华蟾素抗肿瘤作用的临床研究[J].世界科学技术中医药现代化,2008,10(4):126.
- [29] 王子祺,常琪,唐劲天.蛇莓化学成分和药理作用的研究进展[J].世界科学技术中医药现代化,2007,9(2):107.
- [30] Furusaka T, Asakawa T, Tanaka A, *et al.* Efficacy of multidrug superselective intra-arterial chemotherapy (docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil) using the Seldinger technique for tongue cancer[J]. *Acta Otolaryngol*,2012,132(10):1 108.
- [31] Mabuchi S, Okazawa M, Matsuo K, *et al.* Impact of histological subtype on survival of patients with surgically-treated stage I<sub>A2</sub>- II<sub>B</sub> cervical cancer: adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma [J]. *Gynecol Oncol*,2012,127(1):114.
- [32] Morice P, Uzan C, Leary A. Are the outcomes of neoadjuvant chemotherapy for stage IB2 cervical cancer similar in pregnant and nonpregnantpatient[J]. *Gynecol Oncol*,2012,127(1):257.
- [33] 赵淑萍,王泽华.紫杉醇联合顺铂用于局部晚期宫颈癌新辅助化疗近期疗效观察[J].华中华医学杂志,2006,30(1):43.
- [34] Park DC, Kim JH, Lew YO, *et al.* Phase trial of neoadjuvant paclitaxel and cisplatin in uterine cervical cancer[J]. *Gynecol Oncol*,2004,92(1):59.

(收稿日期:2014-10-21 修回日期:2015-06-29)

(编辑:申琳琳)