

伊立替康联合铂类治疗复发性卵巢癌临床疗效的 Meta 分析

王明琦, 李平, 张梅

(安徽医科大学第一附属医院中西医结合肿瘤中心, 安徽 合肥 230022)

摘要: **目的** 评价伊立替康联合铂类与伊立替康单药治疗复发性卵巢癌的有效性和安全性。 **方法** 计算机检索 Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, EMBASE, National Research Register, Conference Papers Index, Open Grey, 中国知网 (CNKI), 万方数据知识服务平台等数据库, 对符合纳入标准的随机对照试验进行质量评价和 Meta 分析。 **结果** 纳入 6 个随机对照试验, 共计 438 例患者, 联合用药在完全缓解率 ($OR = 0.53, 95\% CI: 0.25 \sim 1.09, P = 0.08$) 方面与单药相当, 在部分缓解率 ($OR = 0.40, 95\% CI: 0.27 \sim 0.60, P < 0.000\ 01$)、临床有效率 ($OR = 0.34, 95\% CI: 0.23 \sim 0.51, P < 0.000\ 01$) 上却表现出明显优于单药伊立替康的疗效, 安全性方面联合用药有较高的白细胞 ($OR = 0.25, 95\% CI: 0.10 \sim 0.65, P = 0.005$)、血小板 ($OR = 0.34, 95\% CI: 0.16 \sim 0.71, P = 0.004$) 骨髓抑制发生风险, 但在贫血 ($OR = 0.71, 95\% CI: 0.37 \sim 1.33, P = 0.28$)、恶心呕吐 ($OR = 0.25, 95\% CI: 0.05 \sim 1.25, P = 0.09$)、腹泻 ($OR = 0.79, 95\% CI: 0.44 \sim 1.43, P = 0.44$)、神经毒性 ($OR = 0.86, 95\% CI: 0.44 \sim 1.06, P = 0.65$) 及肝功能损害 ($OR = 0.60, 95\% CI: 0.27 \sim 1.33, P = 0.21$) 等毒副作用发生率上与单药伊立替康比较差异无统计学意义。 **结论** 对于复发性卵巢癌患者, 在排除化疗禁忌后, 采取伊立替康联合铂类化疗方案能够取得较单药伊立替康更好的疗效; 但对于白细胞、血小板明显降低, 伴有出血倾向或不能应用升白细胞或升血小板药物的患者, 可考虑使用单药伊立替康治疗。

关键词: 复发性卵巢癌; 伊立替康; 铂类; Meta 分析

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2017.12.038

A Meta-analysis of the clinical efficacy of Irinotecan plus Platinum chemotherapy for the treatment of recurrent ovarian cancer

WANG Mingqi, LI Ping, ZHANG Mei

(Tumor Center of Integrated Chinese and Western Medicine, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy and safety of irinotecan plus platinum chemotherapy and irinotecan monotherapy for the treatment of recurrent ovarian cancer. **Method** The databases included Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, EMBASE, National Research Register, Conference Papers Index, Open Grey, CNKI, Wanfang data, etc. Quality assessment and meta-analysis were performed for randomized controlled trials that met the inclusion criteria. **Results** Six randomized controlled trials involving 438 participants were included. Irinotecan plus platinum was equal to irinotecan in complete response rate ($OR = 0.53, 95\% CI: 0.25$ to $1.09, P = 0.08$), but better in partial response rate ($OR = 0.40, 95\% CI: 0.27$ to $0.60, P < 0.000\ 01$) and overall response rate ($OR = 0.34, 95\% CI: 0.23$ to $0.51, P < 0.000\ 01$). In safety, higher incidence rate of WBC ($OR = 0.25, 95\% CI: 0.10$ to $0.65, P = 0.005$) and PLT ($OR = 0.34, 95\% CI: 0.16$ to $0.71, P = 0.004$) myelosuppression and tolerable incidence rate of anemia ($OR = 0.71, 95\% CI: 0.37$ to $1.33, P = 0.28$), nausea and vomiting ($OR = 0.25, 95\% CI: 0.05$ to $1.25, P = 0.09$), diarrhea ($OR = 0.79, 95\% CI: 0.44$ to $1.43, P = 0.44$), neurotoxicity ($OR = 0.86, 95\% CI: 0.44$ to $1.06, P = 0.65$) and hepatic dysfunction ($OR = 0.60, 95\% CI: 0.27$ to $1.33, P = 0.21$) were confirmed for irinotecan plus platinum therapy compared with irinotecan monotherapy. **Conclusions** For recurrent ovarian cancer patients, after eliminating chemotherapy taboo, using irinotecan plus platinum could bring better efficacy. But for those whose white blood cells (WBC) or platelets (PLT) reduce significantly, associated with bleeding tendency, or inability to use drugs which can improve WBC and PLT levels, irinotecan monotherapy would be considered.

Key words: Recurrent ovarian cancer; Irinotecan; Platinum; Meta-analysis

卵巢癌是最为常见的妇科恶性肿瘤之一, 病死率高居妇科肿瘤首位, 且发病率呈逐年上升趋势^[1]。由于缺乏早期有效的筛查和诊断方法, 70% ~ 80% 的患者就诊时已属晚期, 治疗效果及预

后极差, 5 年生存率低于 30%^[2]。

目前临床治疗卵巢癌多在肿瘤细胞减灭术后采用紫杉醇联合铂类的一线方案进行化疗, 虽然接近半数的 III ~ IV 期上皮性卵巢癌患者病情能够得

到有效控制,但其复发率仍然较高,并且可能发展为耐药^[3]。因此,针对复发性卵巢癌患者,为达到有效的姑息性治疗、提高生活质量并延长生存期的目的,化疗方案的选择极为重要。伊立替康是特异性的 DNA 拓扑异构酶 I 抑制剂,通过与拓扑异构酶 I 形成稳定的复合物,引起 DNA 断裂,导致肿瘤细胞死亡^[4],它是继紫杉醇和铂类之后,研究较为深入的治疗复发性卵巢癌的药物,目前已被广泛用于临床复发性卵巢癌的治疗。但关于伊立替康应用时是否需联合铂类药物,临床上目前尚无统一论。本研究通过 Meta 分析,评价伊立替康联合铂类与伊立替康单药治疗复发性卵巢癌的临床疗效及毒副作用,为临床应用提供循证医学依据。

1 研究方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究类型 本文纳入研究的文献类型为随机对照试验,其他类型的临床试验,如队列研究、病例对照研究、个案报告、综述等不在研究范围。

1.1.2 研究对象 本文的研究对象为复发性卵巢癌患者,且疾病均由病理组织学确诊,患者的年龄、种族、国籍、发病时间、病理组织学类型不受限制。

1.1.3 干预措施 本文对照组采用伊立替康单药化疗,观察组则采用伊立替康联合铂类化疗,其中铂类药物的品种不做限制。

1.1.4 结局指标 本文所采用的结局指标包括两部分,一为疗效判定,所用指标包括完全缓解率、部分缓解率及临床总有效率;二为不良反应评估,所用指标包括骨髓抑制(白细胞减少、血小板减少、贫血)、恶心呕吐、腹泻、神经毒性和肝功能异常。

1.2 文献检索策略

1.2.1 电子数据库检索 本文检索的电子数据库包括: Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, EMBASE, National Research Register, Conference Papers Index, Open Grey, 中国知网(CNKI), 万方数据知识服务平台,检索时间为建库至2016年6月。为纳入最新文献,我们每三周查阅一次上述数据库的更新。同时我们也会通过阅读参考文献,获取其他可能相关的文献。

1.2.2 检索关键词 本文的英文检索词包括: recurrent, recurrence, relapse, refractory, ovary, ovarian, cancer, carcinoma, tumor, neoplasm, irinotecan, CPT-11, camptosar, platinum; 中文检索词包括: 复发, 卵巢癌, 卵巢肿瘤, 伊立替康, CPT-11, 艾力, 开普拓, 铂类等。

1.3 文献的筛选、评估和分析

1.3.1 文献的筛选及评估 根据上述文献的纳入标准,本文由2名研究者单独对检索到的文献进行查阅和筛选。若某些文献产生分歧,则通过讨论或咨询相关专家商议裁决。另外,本文采用 Cochrane 协作组推荐的 Cochrane 偏倚风险评估工具^[5],对纳入本文的随机对照试验(RCT)进行偏倚风险评估。

1.3.2 文献数据分析方法 针对本文的结局指标,若为计数资料,则采用优势比(OR)做为其合并效应量,若为计量资料,则采用均数差(MD)做为合并效应量。各效应量均采用95%置信区间(95% CI)来衡量结果指标,检验水准设定为 $P < 0.05$ 。文章间的异质性检验以 I^2 为标准,若各研究间无统计学异质性,则采用固定效应模型,若各研究间存在异质性,则采用随机效应模型。若异质性较明显,则进一步分析其来源,并行亚组分析或敏感度分析。本文所有数据均通过 RevMan 5.2 软件进行分析。

2 结果

2.1 检索结果 通过 Medline 等10个数据库的检索,我们共获得532篇文献,经层层筛选后,最终纳入6个文献^[6-11],共438例患者。流程图见图1。

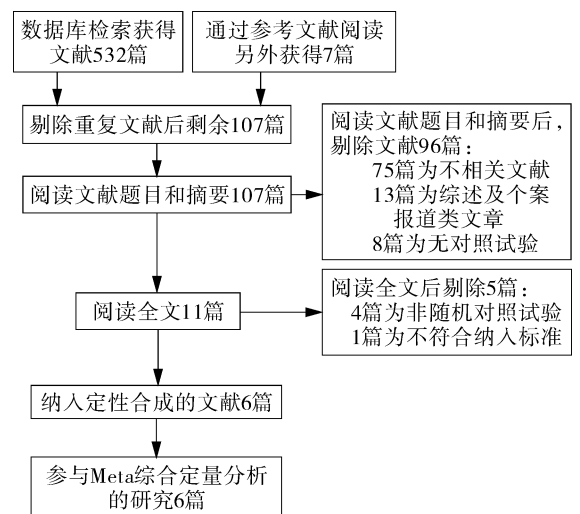


图1 文献筛选流程图

2.2 纳入研究的基本情况及偏倚风险评价 纳入研究的基本情况见表1,偏倚风险评价见图2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 完全缓解率 共纳入6篇文献^[6-11],采用固定效应模型,其 Meta 分析结果示,伊立替康单药组(以下称“单药组”)和伊立替康联合铂类组(以下称“联合用药组”)其临床完全缓解率差异无统计学意义($OR = 0.53, 95\% CI: 0.25 \sim 1.09, P = 0.08$)(见图3)。

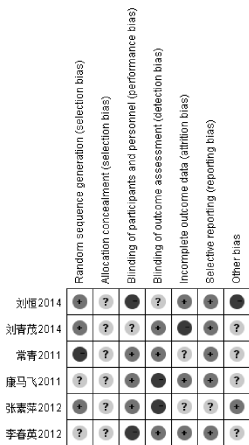


图2 纳入研究的偏倚风险

2.3.2 部分缓解率 共纳入6篇文献^[6-11],采用固定效应模型,其Meta分析结果显示,单药组的临床部分缓解率明显低于联合用药组,且差异有统计学意义($OR = 0.40, 95\% CI: 0.27 \sim 0.60, P < 0.000\ 01$)(见图4)。

2.3.3 临床有效率 共纳入6篇文献^[6-11],采用固

定效应模型,其Meta分析结果示,单药组的临床有效率明显低于联合用药组,且差异有统计学意义($OR = 0.34, 95\% CI: 0.23 \sim 0.51, P < 0.000\ 01$)(见图5)。

2.3.4 白细胞减少副反应 共纳入2篇文献^[6-7],采用固定效应模型,其Meta分析结果示,单药组的白细胞减少发生率明显低于联合用药组,且差异有统计学意义($OR = 0.25, 95\% CI: 0.10 \sim 0.65, P = 0.005$)(见图6)。

2.3.5 血小板减少副反应 共纳入3篇文献^[6,10-11],采用固定效应模型,其Meta分析结果示,单药组

的血小板减少发生率明显低于联合用药组,且差异有统计学意义($OR = 0.34, 95\% CI: 0.16 \sim 0.71, P = 0.004$)(见图7)。

2.3.6 贫血副反应 共纳入2篇文献^[6,11],采用固定效应模型,其Meta分析结果示,单药组和联合用药组的贫血副反应发生率,差异无统计学意义($OR = 0.71, 95\% CI: 0.37 \sim 1.33, P = 0.28$)(见图8)。

表1 纳入研究的基本情况

第一作者	年份	国家	样本大小/例	治疗方案		结局指标
				伊立替康单药组	伊立替康联合铂类组	
常青 ^[6]	2011	中国	53	伊立替康 60 mg · m ⁻² , 第1、8、15天	伊立替康 60 mg · m ⁻² , 第1、8、15天 + 顺铂 25 mg · m ⁻² , 第1~3天	①②③④⑤⑦⑧⑩
李春英 ^[7]	2012	中国	72	伊立替康 60 mg · m ⁻² , 第1、8、15天	伊立替康 60 mg · m ⁻² , 第1、8、15天 + 顺铂 40 mg · m ⁻² , 第1~2天	①②③④⑦⑧⑨
刘恒 ^[8]	2014	中国	122	伊立替康 60 mg · m ⁻² , 第1、8、15天	伊立替康 60 mg · m ⁻² , 第1、8、15天 + 顺铂 25 mg · m ⁻² , 第1~3天	①②③⑨⑩
刘青茂 ^[9]	2014	中国	45	伊立替康 60 mg · m ⁻² , 第1、8、15天	伊立替康 60 mg · m ⁻² , 第1、8、15天 + 顺铂 40 mg · m ⁻² , 第1~3天	①②③
康马飞 ^[10]	2011	中国	42	伊立替康 125 mg · m ⁻² , 第1、8天	伊立替康 125 mg · m ⁻² , 第1、8天 + 奈达铂 80 mg · m ⁻² , 第1天	①②③⑤⑧
张素萍 ^[11]	2012	中国	104	伊立替康 125 mg · m ⁻² , 第1、8天	伊立替康 125 mg · m ⁻² , 第1、8天 + 奈达铂 80 mg · m ⁻² , 第1天	①②③⑤⑦⑧⑨

注:①完全缓解;②部分缓解;③临床有效率;④白细胞减少;⑤血小板减少;⑥贫血;⑦恶心呕吐;⑧腹泻;⑨神经毒性;⑩肝功能损害。

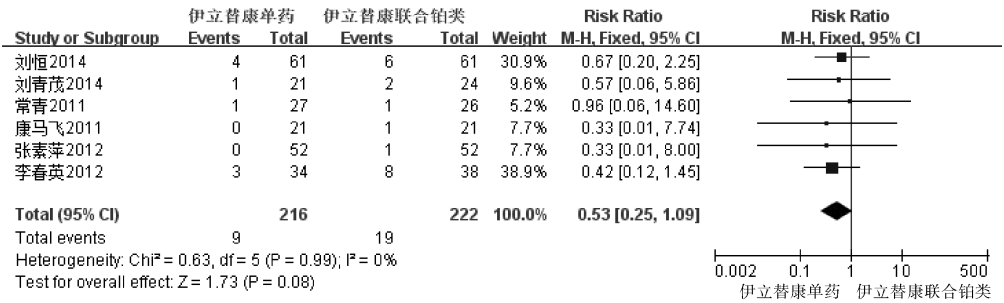


图3 伊立替康单药与伊立替康联合铂类完全缓解率的森林图

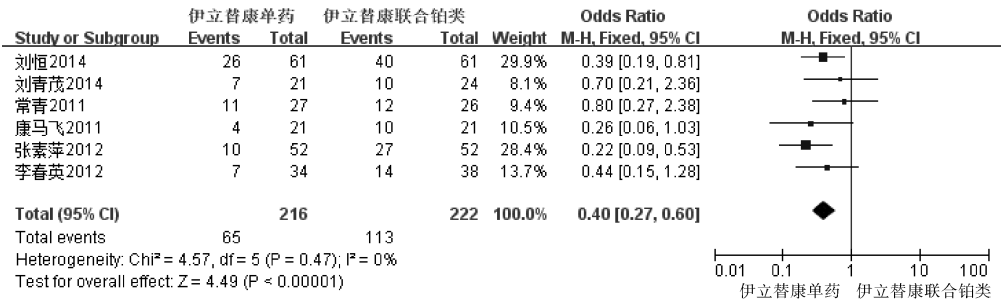


图 4 伊立替康单药与伊立替康联合铂类部分缓解率的森林图

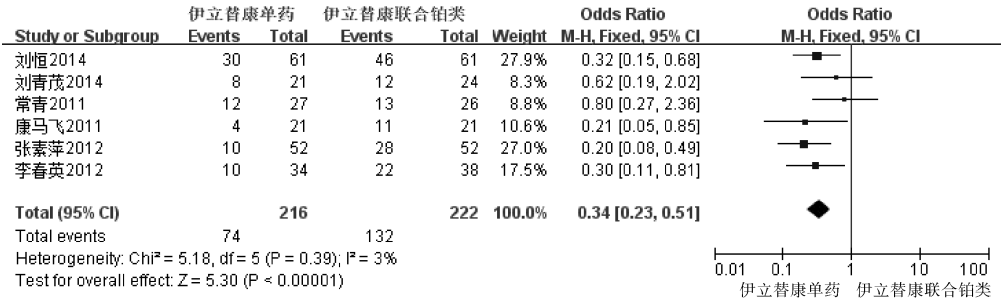


图 5 伊立替康单药与伊立替康联合铂类临床有效率的森林图

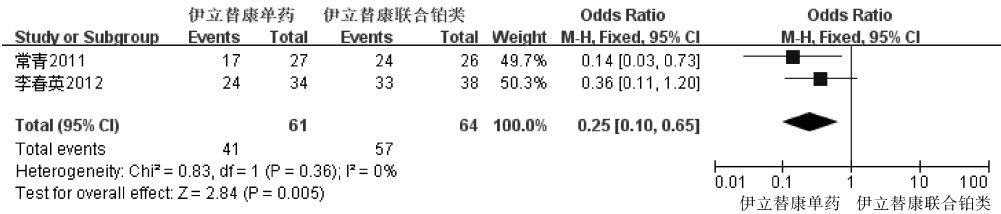


图 6 伊立替康单药与伊立替康联合铂类白细胞减少副反应的森林图

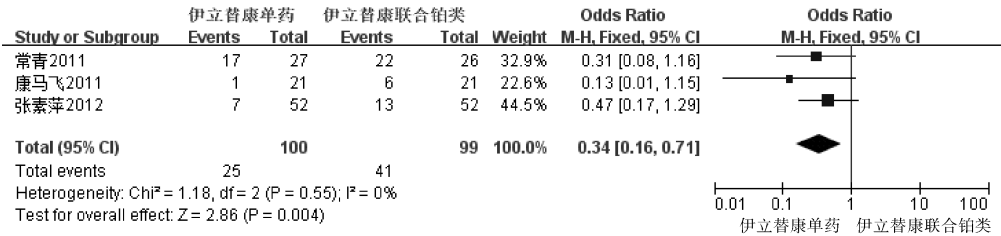


图 7 伊立替康单药与伊立替康联合铂类血小板减少副反应的森林图

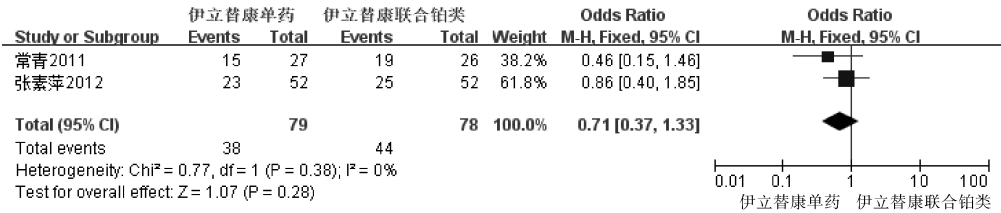


图 8 伊立替康单药与伊立替康联合铂类贫血副反应的森林图

2.3.7 恶心呕吐副反应 共纳入 3 篇文献^[6-7,11]，采用随机效应模型，其 Meta 分析结果示，单药组和联合用药组的恶心呕吐副反应发生率，差异无统计学意义 (OR = 0.25, 95% CI: 0.05 ~ 1.25, P = 0.09)

(见图 9)。I² 为 73% 提示各观察组间有较明显的异质性，为分析异质性的来源，本文针对联合用药组铂类药物的不同进行亚组分析。其 Meta 分析结果显示，顺铂组恶心呕吐的发生率要高于奈达铂

组,且差异有统计学意义(OR 0.11 vs 0.79, $P = 0.008$),提示联合用药组铂类药物的不同是恶心呕吐副反应异质性的主要来源(见图10)。

2.3.8 腹泻副反应 共纳入4篇文献^[6-7,10-11],采用固定效应模型,其Meta分析结果示,单药组和联合用药组的腹泻副反应发生率,差异无统计学意义(OR = 0.79, 95% CI: 0.44 ~ 1.43, $P = 0.44$) (见图11)。

2.3.9 神经毒性副反应 共纳入3篇文献^[7-8,11],

采用固定效应模型,其Meta分析结果示,单药组和联合用药组的神经毒性副反应发生率,差异无统计学意义(OR = 0.86, 95% CI: 0.44 ~ 1.06, $P = 0.65$) (见图12)。

2.3.10 肝功能损害副反应 共纳入2篇文献^[6,8],采用固定效应模型,其Meta分析结果示,单药组和联合用药组的肝功能损害副反应发生率,差异无统计学意义(OR = 0.60, 95% CI: 0.27 ~ 1.33, $P = 0.21$) (见图13)。

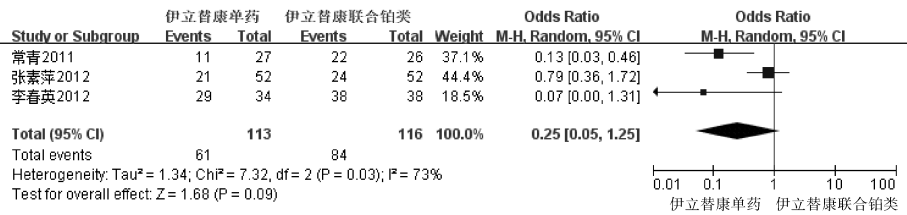


图9 伊立替康单药与伊立替康联合铂类恶心呕吐副反应的森林图

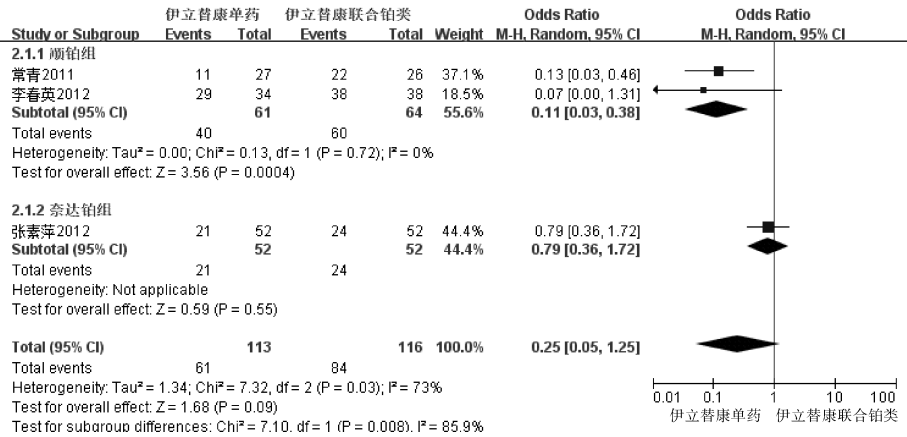


图10 不同铂类药物恶心呕吐副反应亚组分析的森林图

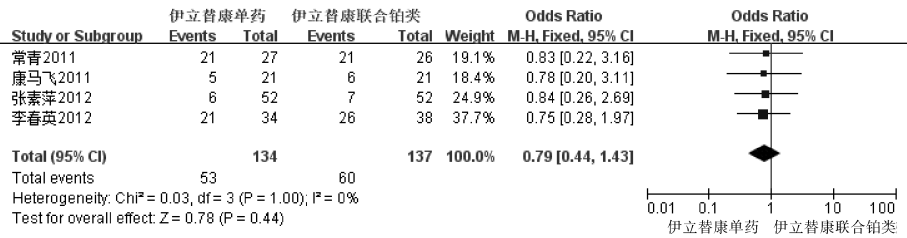


图11 伊立替康单药与伊立替康联合铂类腹泻副反应的森林图

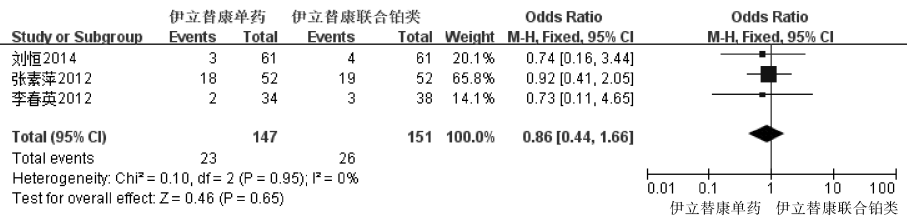


图12 伊立替康单药与伊立替康联合铂类神经毒性副反应的森林图

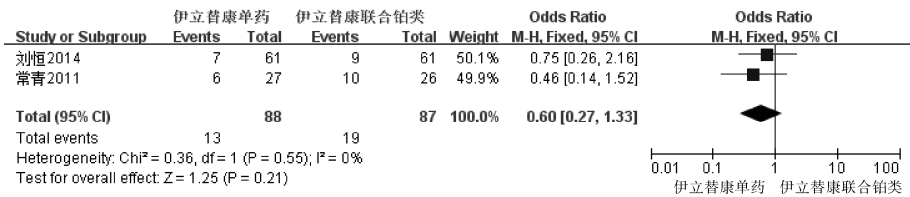


图 13 伊立替康单药与伊立替康联合铂类肝功损害副反应的森林图

3 讨论

目前国内外关于伊立替康治疗复发性卵巢癌是否需要联合铂类药物仍有较大的争议,有观点认为复发性卵巢癌患者体质较弱,临床应主要以姑息治疗为原则,治疗目的以提高患者生活质量更为重要,单药伊立替康可带来令人满意的疗效,且不良反应可耐受,因此临床上普遍认可单纯应用伊立替康进行化疗^[12-13]。

本研究结果显示,伊立替康联合铂类治疗复发性卵巢癌在完全缓解率上与伊立替康单药相似,但在部分缓解率和总有效率方面明显优于伊立替康单药。对伊立替康联合铂类和伊立替康单药所引起的不良反应的评价结果显示,采用联合用药方案的患者白细胞、血小板骨髓抑制发生率明显高于采用单药方案的患者,且两种方案中患者在贫血、恶心呕吐、腹泻、神经毒性反应、肝功能损害等发生率方面差异无统计学意义。

在纳入研究的 6 个 RCT 中,联合用药组有 4 个为伊立替康联合顺铂,2 个为伊立替康联合奈达铂,本文原拟据铂类药物的不同对所纳入的研究进行亚组分析,但其 Meta 分析结果示顺铂组和奈达铂组在临床疗效方面无明显异质性,在副反应方面顺铂组恶心呕吐的发生率明显高于奈达铂组,其他毒副反应方面未见明显异质性。

由于本研究纳入的试验质量高低不等,可能存在选择性偏倚、实施偏倚和测量偏倚,且只收集到中文文献,导致本研究具有一定的局限性。希望在后续的研究中能纳入更多大样本、高质量的 RCT 进行循证评价。

综上所述,对于复发性卵巢癌患者,在排除化疗禁忌后,采取伊立替康联合铂类化疗方案能够取得较单药伊立替康更好的疗效,且联合奈达铂较联合顺铂毒副反应小;但对于白细胞、血小板明显降低,伴有出血倾向或不能应用升白细胞或升血小板药物的患者,可考虑单药方案治疗。

参考文献

[1] TORRE LA,BRAY F,SIEGEL RL,et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin,2015,65(2):87-108.

[2] CHOU JL,SU HY,CHEN LY,et al. Promoter hypermethylation of FBXO32,a novel TGF- β /SMAD4 target gene and tumor suppressor,is associated with poor prognosis in human ovarian cancer[J]. Laboratory Investigation,2010,90(3):414-425.

[3] ALBERTS DS,HANNIGAN EV,LIU PY,et al. Randomized trial of adjuvant intraperitoneal alpha-interferon in stage III ovarian cancer patients who have no evidence of disease after primary surgery and chemotherapy:an intergroup study[J]. Gynecol Oncol,2006,100(1):133-138.

[4] GERSHENSON DM. Irinotecan in epithelial ovarian cancer[J]. Oncology (Williston Park,NY),2002,16(5 Suppl 5):29-31.

[5] HIGGINS JPT,ALTMAN DG,STER JAC,et al. Assessing risk of bias in included studies[M]. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions;Cochrane Book Series,2008:187-241.

[6] 常青,王淑伟. 伊立替康单药与伊立替康联合顺铂二线治疗卵巢癌的疗效比较[J]. 吉林医学,2011,32(32):6822-6823.

[7] 李春英,钱其河. 应用伊立替康联合顺铂治疗复发卵巢癌的临床疗效分析[J]. 求医问药(学术版),2012,10(8):719-720.

[8] 刘恒,陈英杰,孙红戈,等. 伊立替康联合顺铂治疗复发性卵巢癌的临床研究[J]. 医学综述,2014,20(11):2107-2108.

[9] 刘青茂. 伊立替康联合顺铂治疗卵巢癌复发临床效果分析[J]. 当代医学,2014,20(28):137.

[10] 康马飞,卜庆,刘瑛,等. 伊立替康联合奈达铂治疗复发耐药晚期上皮性卵巢癌的疗效研究[J]. 中国全科医学,2011,14(33):3859-3860.

[11] 张素萍,周冰侠,王杏芹. 伊立替康联合奈达铂治疗复发耐药晚期上皮卵巢癌的疗效和毒副作用[J]. 临床和实验医学杂志,2012,11(19):1559-1560,1562.

[12] 刘娜,马天江,史磊,等. 伊立替康单药治疗铂类耐药的复发卵巢癌疗效观察[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2013,27(2):176-177.

[13] NOMURA H,TSUDA H,KATAOKA F,et al. Retrospective study comparing irinotecan and pegylated liposomal doxorubicin in treatment of recurrent platinum-refractory/resistant epithelial ovarian cancer[J]. Eur J Gynaecol Oncol,2012,33(1):86-89.

(收稿日期:2016-10-21,修回日期:2016-11-04)