

• 循证医学 •

腹腔化疗联合静脉化疗对卵巢癌患者预后影响的 meta 分析*

赵飞飞, 郭迎雪, 张婷婷, 孙东斌, 李方华[△]

(胜利油田中心医院肿瘤科, 山东 东营 257000)

[摘要] **目的** 系统评价腹腔化疗(IP)联合静脉化疗(IV)对卵巢癌患者预后的影响。**方法** 检索 PubMed、EMBASE、Cochrane Library、中国知网,检索时间为建库至 2023 年 1 月 1 日,收集关于采用 IP、IV 治疗卵巢癌的随机对照临床试验,其中研究组采用 IP 联合 IV 方式,对照组采用单纯 IV 方式,分析 2 组无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)及不良反应发生率。**结果** 共纳入 7 项研究,涉及 4 057 例患者。meta 分析结果显示,研究组 PFS 显著长于对照组,差异有统计学意义($HR=0.86, 95\%CI:0.77\sim0.95, P=0.004$)。亚组分析结果显示,2 组 PFS 比较,差异无统计学意义($HR=0.85, 95\%CI:0.68\sim1.05, P=0.12$)。研究组 OS 长于对照组,差异有统计学意义($HR=0.89, 95\%CI:0.79\sim1.00, P=0.04$)。研究组不良反应(≥ 3 级)发生率低于对照组,差异有统计学意义($HR=1.22, 95\%CI:1.09\sim1.37, P=0.0008$)。亚组分析结果显示,2 组胃肠道不良反应、感染和血栓发生率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),但在血液学毒性和神经毒性发生率方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** IP 联合 IV 可以延长卵巢癌患者生存期,延缓复发时间,但需警惕重度不良反应的发生。

[关键词] 卵巢癌; 腹腔化疗; 静脉化疗; 不良反应

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.08.013

中图法分类号:R737.31

文章编号:1009-5519(2024)08-1317-06

文献标识码:A

Effect of intraperitoneal chemotherapy combined with intravenous chemotherapy on the prognosis of patients with ovarian cancer: a meta-analysis*ZHAO Feifei, GUO Yingxue, ZHANG Tingting, SUN Dongbin, LI Fanghua[△]

(Department of Oncology, Shengli Oilfield Central Hospital,

Dongying, Shandong 257000, China)

[Abstract] **Objective** To systematically evaluate the effect of intraperitoneal chemotherapy(IP) combined with intravenous chemotherapy(IV) on the prognosis of patients with ovarian cancer. **Methods** PubMed, EMBASE, Cochrane Library and CNKI were searched from inception to January 1, 2023. Randomized controlled trials about IP and IV in the treatment of ovarian cancer were collected. The study group was treated with IP combined with IV, and the control group was treated with IV alone. The progression-free survival(PFS), overall survival(OS) and the incidence of adverse reactions were analyzed. **Results** A total of seven studies involving 4 057 patients were included. The results of meta-analysis showed that the PFS of the study group was significantly longer than that of the control group, and the difference was statistically significant($HR=0.86, 95\%CI:0.77-0.95, P=0.004$). The results of subgroup analysis showed that there was no significant difference in PFS between the two groups($HR=0.85, 95\%CI:0.68-1.05, P=0.12$). The OS of the study group was longer than that of the control group, and the difference was statistically significant($HR=0.89, 95\%CI:0.79-1.00, P=0.04$). The incidence of adverse reactions($\geq$ grade 3) in the study group was lower than that in the control group, and the difference was statistically significant($HR=1.22, 95\%CI:1.09-1.37, P=0.0008$). The results of subgroup analysis showed that there were significant differences in the incidence of gastrointestinal adverse reactions, infection and thrombosis between the two groups($P<0.05$). However, there was no significant difference in the incidence of hematological toxicity and neurotoxicity($P>0.05$). **Conclusion** IP combined with IV can prolong the survival time of patients with ovarian cancer and delay the recurrence time, but it is necessary to be alert to the occurrence of severe adverse reactions.

[Key words] Ovarian cancer; Intraperitoneal chemotherapy; Intravenous chemotherapy; Adverse reactions

* 基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(202003100189)。

作者简介:赵飞飞(1985—),硕士研究生,主治医师,主要从事妇科肿瘤的研究。 [△] 通信作者, E-mail:fanghua527@163.com。

卵巢恶性肿瘤是全球最常见的女性恶性肿瘤之一,也是妇科癌症患者最主要的死因,其主要类型为上皮性卵巢癌^[1]。目前,卵巢癌的标准治疗方法是肿瘤细胞减灭术联合铂类为基础的综合治疗,但即使手术达到 R0 切除并完成后续所有静脉化疗(IV),大部分患者仍然会复发。由于盆腹膜种植转移是卵巢癌主要的复发形式,腹腔化疗(IP)联合 IV 被认为是晚期卵巢癌患者理想的治疗模式^[2]。2016 年,JAABACK 等^[3]进行的一项包含 2 119 例患者的 meta 分析结果显示,IP 延长了卵巢癌患者总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)。然而,2019 年的 GOG-252 试验数据展示了与以往不同的结果^[4]。当与贝伐单抗联用时,IP 并不能延长卵巢癌患者生存期。本研究探讨了 IP 联合 IV 对卵巢癌患者预后的影响。

1 资料与方法

1.1 检索策略 检索 PubMed、EMBASE、Cochrane Library、中国知网(CNKI)4 个数据库,检索时间为建库至 2023 年 1 月 1 日。英文检索词为:“Ovarian Neoplasms”“intraperitoneal”“Infusions, Parenteral”“chemotherapy”;中文检索词为“卵巢癌”“腹腔化疗”“静脉化疗”。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:(1)随机对照临床试验;(2)已行细胞减灭术的上皮性卵巢癌患者,FIGO 分期不限,病理诊断明确;(3)研究组采用 IP 联合 IV 方式,对照组采用单纯 IV 方式;(4)研究指标包含 PFS、OS、≥3 级不良反应发生率,其中≥3 级不良反应包括胃肠道不良反应、感染、血栓、血液学毒性(血红蛋白、中性粒细胞、血小板减少)和神经毒性。排除标准:回顾性研究、综述、个案报道和评论。

1.3 文献筛选与资料提取 将所有检索得到的文献导入 EndnotX9 软件中,建立文献库,并剔除重复文献。由 2 名研究人员按照纳入和排除标准独立进行检索、筛选、提取数据。提取数据包括作者、发表年

份、各组样本量、化疗方案、随访时间、临床结果、不良反应等。

1.4 文献质量评价 使用 Cochrane 协作网的偏倚风险工具评估纳入文献质量,包括:随机序列生成(选择偏倚),分配隐藏(选择偏倚),实施者和参与者双盲(实施偏倚),结果评估盲法(实施偏倚),不全结局数据(失访偏倚),选择性报告(发表偏倚)和其他偏倚。

1.5 统计学处理 使用 Review Manager5.2 软件进行统计分析。生存资料采用风险比(HR)及 95%CI 表示,二分类资料采用相对危险度(RR)及 95%CI 表示。各纳入研究结果采用 χ^2 检验进行异质性分析,使用 I^2 进行异质性大小判断。若 $I^2 < 50\%$, $P > 0.1$,则选择固定模型;反之,则选择随机效应模型,或基于异质性来源,选择亚组分析,计算合并效应量。

2 结 果

2.1 文献检索结果 共检索获得文献 3 985 篇,剔除重复文献后,其余 2 758 篇。经标题和摘要审查,剔除 2 727 篇,其余 31 篇文献进行全文审查,最后共纳入 7 项研究^[4-10],涉及 4 057 例患者。文献筛选流程图见图 1,纳入文献基本特征见表 1。

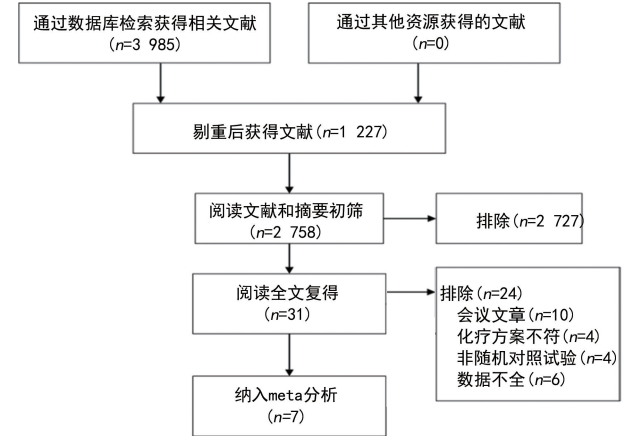


图 1 文献筛选流程图

表 1 纳入文献基本特征

作者	发表时间	n		分期	化疗方案		残留病灶大小(cm)
		研究组	对照组		研究组	对照组	
WALKER 等 ^{[4]①}	2019 年	521	521	Ⅱ~Ⅳ	紫杉醇 135 mg/m ² (IV)+顺铂 75 mg/m ² (IP)+紫杉醇 60 mg/m ² (IV)+贝伐单抗 15 mg/kg (IV)	紫杉醇 80 mg/m ² +卡铂 AUC 6+贝伐单抗 15 mg/kg	≤1
WALKER 等 ^{[4]②}	2019 年	518	521	Ⅱ~Ⅳ	紫杉醇 80 mg/m ² (IV)+卡铂 AUC 6 (IP)+贝伐单抗 15 mg/kg (IV)	紫杉醇 80 mg/m ² +卡铂 AUC 6+贝伐单抗 15 mg/kg	≤1
ALBERTS 等 ^[5]	1996 年	267	279	Ⅲ	环磷酰胺 600 mg/m ² (IV)+顺铂 100 mg/m ² (IP)	环磷酰胺 600 mg/m ² +顺铂 100 mg/m ²	≤2
YEN 等 ^[6]	2001 年	63	55	Ⅲ	环磷酰胺 500 mg/m ² (IV)+阿霉素 50 mg/m ² (IV)+顺铂 100 mg/m ² (IP)	环磷酰胺 500 mg/m ² +阿霉素 50 mg/m ² +顺铂 50 mg/m ²	≤1
MARKMAN 等 ^[7]	2001 年	235	227	Ⅲ	紫杉醇 135 mg/m ² (IV)+顺铂 100 mg/m ² (IP)	紫杉醇 135 mg/m ² +顺铂 75 mg/m ²	≤1
DEBORAH 等 ^[8]	2006 年	214	215	Ⅲ	紫杉醇 35 mg/m ² (IV)+顺铂 100 mg/m ² (IP)+紫杉醇 60mg/m ² (IP)	紫杉醇 135 mg/m ² +顺铂 75 mg/m ²	≤1

续表 1 纳入文献基本特征

作者	发表时间	n		分期	化疗方案		残留病灶大小(cm)
		研究组	对照组		研究组	对照组	
SHI 等 ^[9]	2018 年	109	109	ⅢC~Ⅳ	顺铂 50 mg/m ² (IP)+ 依托泊苷 100 mg/m ² (IP)+ 序贯卡铂 AUC 5 (IV)+ 紫杉醇 175 mg/m ² (IV)	卡铂 AUC 5+ 紫杉醇 175 mg/m ² 或多西他赛 60~75 mg/m ²	≤1
PROVENCHER 等 ^[10]	2018 年	102	101	ⅡB~ⅣA	紫杉醇 135 mg/m ² (IV)+ 卡铂 AUC 5/6 (IP)+ 紫杉醇 60 mg/m ² (IP)	紫杉醇 135 mg/m ² + 卡铂 AUC 5/6 + 紫杉醇 60 mg/m ²	≤1

注: AUC 为浓度-时间曲线下面积。

2.2 纳入文献质量评价 纳入文献质量评价见图 2。

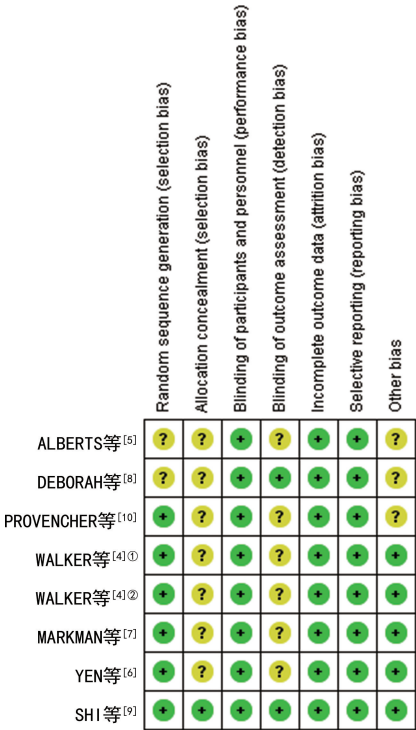


图 2 纳入文献质量评价

2.3 meta 分析

2.3.1 PFS 5 篇文献[4,6,8-10]报道了 PFS,各文献间无显著异质性($I^2=37\%$, $P=0.16$),故采用固定

效应模型分析。meta 分析结果显示,研究组 PFS 显著长于对照组,差异有统计学意义($HR=0.86$,95% $CI:0.77\sim0.95$, $P=0.004$)。进一步对减瘤术后残留病灶肉眼可见的患者进行亚组分析,结果显示,2 组 PFS 比较,差异无统计学意义($HR=0.85$,95% $CI:0.68\sim1.05$, $P=0.12$)。见图 3、4。

2.3.2 OS 6 篇文献[4-8,10]报道了 OS,各文献间无显著异质性($I^2=35\%$, $P=0.16$),故采用固定效应模型分析。meta 分析结果显示,研究组 OS 长于对照组,差异有统计学意义($HR=0.89$,95% $CI:0.79\sim1.00$, $P=0.04$)。见图 5。

2.3.3 不良反应及生活质量 报道不良反应的文献存在显著异质性($I^2=86\%$, $P<0.0001$),故采用随机效应模型分析。meta 分析结果显示,研究组不良反应(≥ 3 级)发生率低于对照组,差异有统计学意义($HR=1.22$,95% $CI:1.09\sim1.37$, $P=0.0008$)。亚组分析结果显示,2 组胃肠道不良反应、感染和血栓发生率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),但在血液学毒性和神经毒性发生率方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见图 6。只有 2 篇文献[8,10]评估了患者生活质量,无法进行 meta 分析,但 2 项研究结果显示,研究组治疗时前 4 个周期生活质量差于对照组,且 2 组神经毒性症状在治疗结束后 6 个月仍不能恢复到基线水平,对生活质量产生影响。

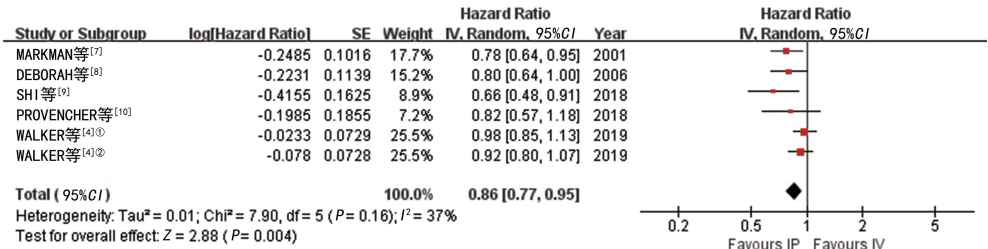


图 3 研究组和对照组 PFS 森林图

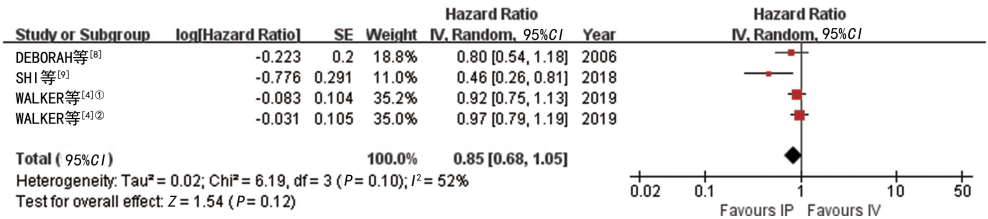


图 4 术后残留病灶肉眼可见的患者 PFS 森林图

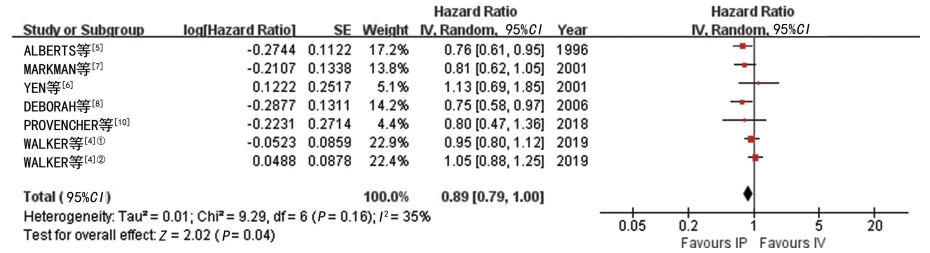


图 5 研究组和对照组 OS 森林图

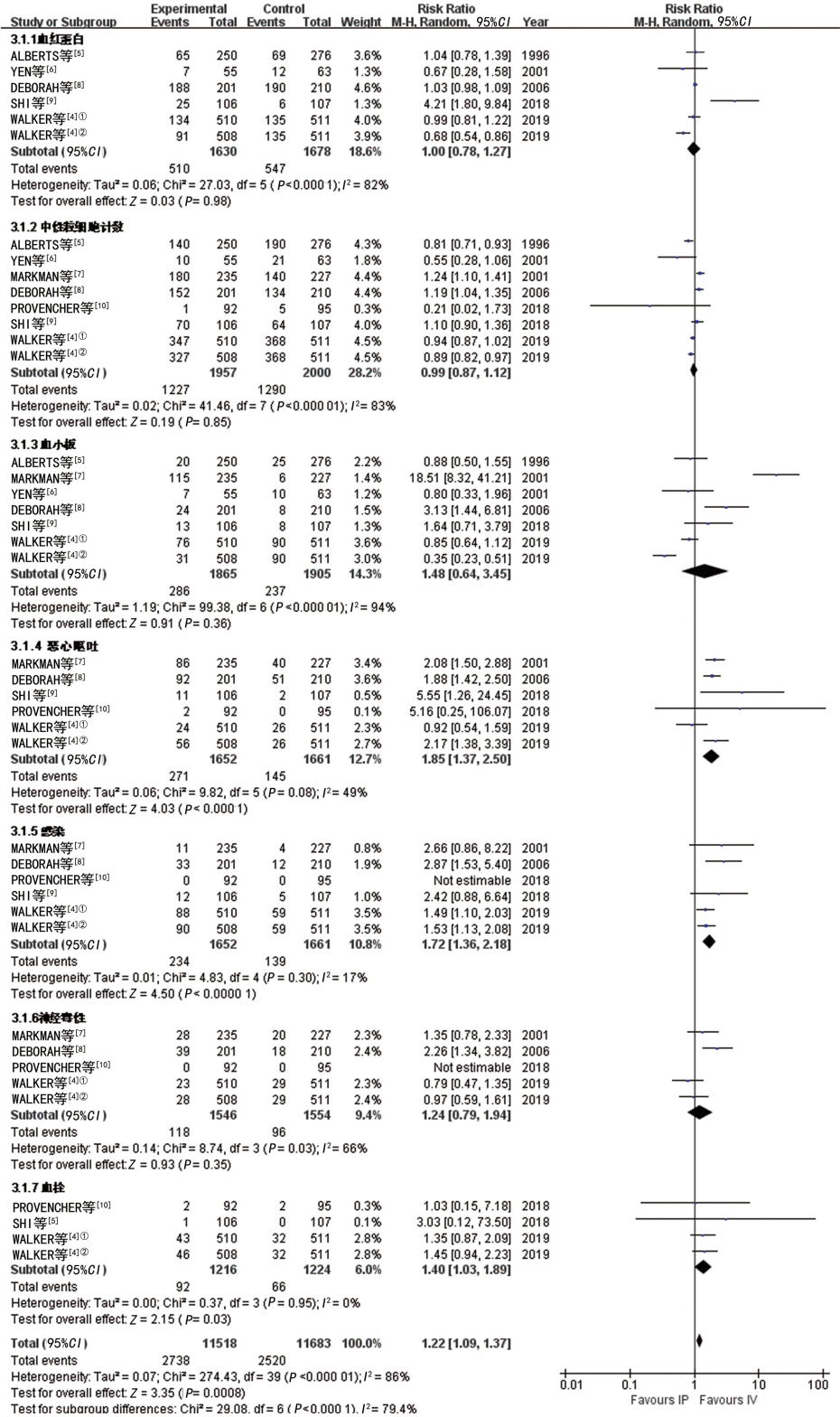


图 6 研究组和对照组不良反应森林图

3 讨 论

卵巢癌起病隐匿,临床诊断时有 75%~80% 的患者已属疾病晚期,表现为盆腹腔局部浸润和广泛种植转移。标准的治疗模式为肿瘤细胞减灭术及术后辅以铂类为基础的 IV^[12-13]。IP 可以直接作用于腹腔表面,保持腹腔内药物的高浓度,研究发现,某些药物如顺铂从腹腔中清除缓慢,这意味着高浓度的药物可以作用于腹腔,而不会导致全身性药物过量^[14]。多项关于 IP 和 IV 在卵巢癌中的临床试验结果显示,相比单纯 IV,IP 联合 IV 不良反应多,但患者生存率更高。然而,这些研究使用的化疗药物并不相同。在大型随机临床试验 GOG-252 中,IP 组的获益并不明显^[10]。

本研究结果显示,研究组 PFS 和 OS 显著优于对照组,但 OS 只有轻微获益趋势。贝伐单抗作为抗血管生成药物之一,已写入卵巢癌治疗指南。到目前为止,所有关于 IP 的临床研究中,只有 GOG-252 纳入贝伐单抗用于治疗,这是一项关于减瘤术后卵巢癌患者的前瞻性随机对照临床试验。该研究中入组患者分别接受紫杉醇+卡铂(IV)+贝伐单抗、紫杉醇+卡铂(IP)+贝伐单抗、紫杉醇+顺铂(IP)+贝伐单抗,结果显示,3 组患者 PFS 和 OS 均无显著差异,但 IP 反而增加了毒性。研究者分析,贝伐单抗的加入可能增加了患者的临床获益,掩盖了 IP 的可能获益。化疗药物在腹腔内的穿透深度仅限于 1~2 mm,提示 IP 的益处可能仅限于减瘤术后微小残留病灶患者。本研究对减瘤术后残留病灶肉眼可见的患者进行亚组分析时发现,2 组 PFS 比较,差异无统计学意义($HR=0.85,95\%CI:0.68\sim1.05,P=0.12$),但各研究间存在显著异质性。既往多项研究显示,IP 增加了药物不良反应发生率及腹腔置管相关并发症发生风险^[15-19]。本研究结果显示,研究组不良反应(≥ 3 级)发生率高于对照组,主要表现为胃肠道不良反应、感染和血栓,而 2 组在血液学毒性和感觉神经病变方面无显著差异。但需要指出的是,纳入 meta 分析的文献在血液学毒性和神经毒性方面存在很大异质性,由此得出的结论并不完全可靠,而造成这种异质性的原因包括药物选择、药物剂量、时间间隔、疗程等。

本研究尚存在不足之处。首先,纳入文献的化疗方案存在差异。基于紫杉醇联合铂类的化疗方案是目前治疗卵巢癌的标准方案,而在纳入的 7 篇文献中,只有 4 篇使用了这一标准方案。其次,纳入文献的药物剂量和腹腔灌注时间不相同。最后,只有 2 篇文献提供了生活质量数据,无法针对生活质量进行 meta 分析,而生活质量对于肿瘤患者,尤其是晚期患者具有重要意义^[20-21]。尽管存在以上局限性,但本次 meta 分析的结果对于减瘤术后卵巢癌患者初始治疗

方案的选择仍具有重要意义。在联用贝伐单抗治疗的卵巢癌患者中,IP 的获益并不明确。近些年,奥拉帕利等聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PAPR)抑制剂在卵巢癌患者中显示了巨大潜力,并已获批用于卵巢癌维持治疗^[22],而在使用 PAPR 抑制剂维持治疗的卵巢癌患者中,IP 是否仍有获益目前尚无相关研究。未来需要进一步寻找不良反应发生率低的 IP 方案,探索 IP 对联用贝伐单抗或 PAPR 抑制剂患者的作用。

综上所述,IP 联合 IV 可以延长卵巢癌患者 OS,延缓复发时间,但需警惕重度不良反应的发生,临床使用时需合理选择化疗药物种类及剂量,最大限度地减少和避免并发症的发生,从而提高患者生存质量。当与贝伐单抗或 PAPR 抑制剂联用时,IP 的作用并不明确,需要后续高质量临床随机对照研究进一步探索。

参考文献

- [1] TORRE L A, TRABERT B, DESANTIS C E, et al. Ovarian cancer statistics, 2018 [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(4): 284-296.
- [2] LOS G, MUTSAERS P H, LENGLET W J, et al. Platinum distribution in intraperitoneal tumors after intraperitoneal cisplatin treatment [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 1990, 25(6): 389-394.
- [3] JAABACK K, JOHNSON N, LAWRIE T A. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 12(1): 324-328.
- [4] WALKER J L, BRADY M F, WENZEL L, et al. Randomized trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy plus bevacizumab in advanced ovarian carcinoma: An NRG oncology/gynecologic oncology group study [J]. J Clin Oncol, 2019, 37: 1380-1390.
- [5] ALBERTS D S, LIU P Y, HANNIGAN E V, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer [J]. N Engl J Med, 1996, 335(26): 1950-1955.
- [6] YEN M S, JUANG C M, LAI C R, et al. Intraperitoneal cisplatin-based chemotherapy vs. intravenous cisplatin-based chemotherapy for stage III optimally cytoreduced epithelial ovar-

an cancer[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2001, 72 (1):55-60.

[7] MARKMAN M, BUNDY B N, ALBERTS D S, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: An intergroup study of the gynecologic oncology group, southwestern oncology group, and eastern cooperative oncology group [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(4):1001-1007.

[8] DEBORAH K, BUNDY B, WENZEL L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354 (1): 34-43.

[9] SHI T, JIANG R, YU J, et al. Addition of intraperitoneal cisplatin and etoposide to first-line chemotherapy for advanced ovarian cancer: A randomised, phase 2 trial[J]. *Br J Cancer*, 2018, 119(1):12-18.

[10] PROVENCHER D M, GALLAGHER C J, PARULEKAR W R, et al. OV21/PETROC: A randomized gynecologic cancer intergroup phase II study of intraperitoneal versus intravenous chemotherapy following neoadjuvant chemotherapy and optimal debulking surgery in epithelial ovarian cancer[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(2):431-438.

[11] CANNISTRA S A. Cancer of the ovary[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(24):2519-2529.

[12] THIGPEN T. The if and when of surgical debulking for ovarian carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(24):2544-2546.

[13] COLEMAN R L, MONK B J, SOOD A K, et al. Latest research and treatment of advanced-stage epithelial ovarian cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2013, 10(4):211-224.

[14] SCHNEIDER J G. Intraperitoneal chemotherapy[J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 1994, 1 (21):195-212.

[15] LOS G, MUTSAERS P H, LENGLET W J, et al. Platinum distribution in intraperitoneal tumors after intraperitoneal cisplatin treatment [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1990, 25 (6):389-394.

[16] MARKMAN M. Chemotherapy: Limited use of the intraperitoneal route for ovarian cancer-why? [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2015, 12(11): 628-630.

[17] MAURIE M, JOAN L W. Intraperitoneal chemotherapy of ovarian cancer: A review, with a focus on practical aspects of treatment [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(6):988-994.

[18] WALKER J L, ARMSTRONG D K, HUANG H Q, et al. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase 3 trial of intravenous vs. intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: A Gynecologic Oncology Group study [J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 100(1):27-32.

[19] 邱彩虹, 邱丽华. 腹腔化疗治疗上皮性卵巢癌 meta 分析[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2013, 12(29):956-961.

[20] MESSNER D A. Evaluating the comparative effectiveness of treatment sequences in oncology: A new approach[J]. *J Comp Eff Res*, 2015, 4(6):537-540.

[21] OSOBA D, BEZJAK A, BRUNDAGE M, et al. Analysis and interpretation of health-related quality-of-life data from clinical trials: Basic approach of the national cancer institute of canada clinical trials group [J]. *Eur J Cancer*, 2005, 41 (2):280-287.

[22] ASHWORTH A, LORD C J. Synthetic lethal therapies for cancer: What is next after PARP inhibitors? [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15 (9):564-576.

(收稿日期:2023-11-06 修回日期:2024-01-15)