

中国地区局限性晚期宫颈癌动脉介入新辅助化疗有效性与安全性：基于随机对照试验的 Meta 分析与 GRADE 证据评分



赵 丽^{1#}, 彭 磊^{2#}, 张少华^{2#}, 杨春艳¹, 左漫云¹, 杨红梅¹, 别 俊¹

1. 首都医科大学附属北京安贞医院南充医院肿瘤科 (四川南充 637000)
2. 深圳大学附属华南医院马达机器人研究所 (广东深圳 518000)

【摘要】目的 评估新辅助动脉介入化疗 (NAIC) 和新辅助全身静脉化疗 (NIVC) 治疗局部晚期宫颈癌 (LACC) 的有效性与安全性。方法 通过检索 PubMed、Web of Science、Embase、中国知网、万方数据库获取符合主题的随机对照试验 (RCT), 经文献质量评估和数据提取后使用 Stata 17.0 进行统计学分析, 使用 GRADE 质量评价系统对结局进行质量评估。结果 共纳入 14 项 RCT, 合计 1 063 例 LACC 患者。Meta 分析结果表明, NAIC 和 NIVC 在有效性指标方面: 完全缓解 (CR) [RR=1.23, 95%CI (0.91, 1.67), $P=0.174$]、部分缓解 (PR) [RR=1.10, 95%CI (0.86, 1.20), $P=0.874$]、总缓解 (TR) [RR=1.10, 95%CI (0.95, 1.25), $P=0.212$]、无变化 (NC) [RR=0.62, 95%CI (0.33, 1.16), $P=0.137$] 和进展 (PD) [RR=1.43, 95%CI (0.41, 4.99), $P=0.574$] 间的差异无统计学意义; 在安全性指标方面: 胃肠道反应 [RR=0.96, 95%CI (0.76, 1.23), $P=0.755$]、肝肾功 能损害 [RR=0.71, 95%CI (0.41, 1.23), $P=0.226$] 差异无统计学意义, 而在骨髓抑制 [RR=0.62, 95%CI (0.45, 0.86), $P=0.04$] 的发生率方面, NAIC 较 NIVC 更优。此外, GRADE 评分结果显示 CR、PR、TR、NC 为高质量证据。结论 对于 LACC 患者, NAIC 在治疗后骨髓抑制的发生率较 NIVC 更低、更安全, 在其他有效性与安全性指标上两者并未发现显著差异。临床医师根据患者的实际情况综合评估, 选择适宜新辅助化疗方案。

【关键词】 局部晚期宫颈癌; 新辅助化疗; 动脉介入化疗; 静脉全身化疗; Meta 分析

【中图分类号】 R730.1 **【文献标识码】** A

Efficacy and safety of arterial interventional neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer in China: a Meta-analysis of randomized controlled trials and GRADE evidence score

ZHAO Li^{1#}, PENG Lei^{2#}, ZHANG Shaohua^{2#}, YANG Chunyan¹, ZUO Manyun¹, YANG Hongmei¹, BIE Jun¹

1. Department of Oncology, Beijing Anzhen Nanchong Hospital, Capital Medical University & Nanchong Central Hospital, Nanchong 637000, Sichuan Province, China

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202402031

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82102171); 四川省科技厅重点研发项目 (2023YFS0473); 深圳市医学研究专项资金项目 (A2302048); 南充市社科联科研项目 (NC2018B017)

为共同第一作者

通信作者: 别俊, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, Email: biejun23@126.com

2. Motor Robotics Research Institute, South China Hospital, Shenzhen University, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China

[#]Co-first authors

Corresponding author: BIE Jun, Email: biejun23@126.com

【Abstract】Objective To evaluate the efficacy and safety of neoadjuvant arterial interventional chemotherapy (NAIC) and neoadjuvant intravenous chemotherapy (NIVC) for the treatment of locally advanced cervical cancer (LACC). **Methods** Randomized controlled trials (RCTs) which fit the theme were included by searching PubMed, Web of Science, Embase, CNKI, and Wanfang databases. After study quality assessment and data extraction, statistical analysis was performed using Stata 17.0, and outcome quality was assessed using the GRADE system. **Results** A total of 14 RCTs were included, with 1 063 LACC patients. The results of the Meta-analysis showed that NAIC and NIVC had a positive effect on the effectiveness indicators: complete response (CR) [RR=1.23, 95%CI (0.91, 1.67), $P=0.174$], partial response (PR) [RR=1.10, 95%CI (0.86, 1.20), $P=0.874$], total response (TR) [RR=1.10, 95%CI (0.95, 1.25), $P=0.212$], no change (NC) [RR=0.62, 95%CI (0.33, 1.16), $P=0.137$] and progressive disease (PD) [RR=1.43, 95%CI (0.41, 4.99), $P=0.574$] were not statistically significant. Differences in safety indicators: gastrointestinal reactions [RR=0.96, 95%CI (0.76, 1.23), $P=0.755$], hepatic and renal impairment [RR=0.71, 95%CI (0.41, 1.23), $P=0.226$] were not statistically significant. While in the incidence of myelosuppression [RR=0.62, 95%CI (0.45, 0.86), $P=0.04$], NAIC was superior to NIVC. In addition, the GRADE score results showed CR, PR, TR, and NC were high-quality evidence. **Conclusion** For LACC patients, the incidence of myelosuppression after treatment with NAIV is lower and safer than that with NIVC, and no significant difference was found between the two in terms of other efficacy and safety indicators. Clinicians should choose the appropriate neoadjuvant chemotherapy regimen based on a comprehensive assessment of the patient's actual condition.

【Keywords】 Locally advanced cervical cancer; Neoadjuvant chemotherapy; Arterial interventional chemotherapy; Intravenous chemotherapy; Meta-analysis

宫颈癌 (cervical cancer, CC) 是全世界最常见的妇科恶性肿瘤之一, 也是妇女癌症死亡的主要原因之一^[1]。在过去的 30 年中, 年轻妇女罹患 CC 的比例不断增加, 从 10% 到 40% 不等^[2]。中国人群中, CC 的发病率在女性恶性肿瘤中排名第二。据统计 2018 年全球 CC 新发病例近 57 万, 且 31 万人因此而死亡^[3]。CC 的发病率有着显著的地域特征, 全球约 85% 的 CC 死亡病例发生在不发达或发展中国家, 相较于富裕国家, 中低收入国家的 CC 死亡率要高出 18 倍^[1-3]。

自薄层液基细胞学检测 (thinprep cytologic test, TCT) 的普及和人乳头瘤病毒 (human papilloma virus, HPV) 疫苗接种的陆续开展以

来, CC 的发病率和死亡率虽已明显得到控制, 但经济水平和地区发展程度的差异致使许多浸润性 CC 患者在初次诊断时已处晚期^[4-5]。美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南在 2013 年将术前新辅助化疗 (neoadjuvant chemotherapy, NACT) 作为局部晚期宫颈癌 (localized advanced cervical cancer, LACC) 的标准治疗方案, 该方案用药模式有新辅助动脉介入化疗 (neoadjuvant arterial interventional chemotherapy, NAIC) 和新辅助全身静脉化疗 (neoadjuvant intravenous chemotherapy, NIVC) 两种^[6]。近年来, 已有部分研究者就两者治疗 LACC 的疗效进行了对比研究, 但所得结果尚无定论^[7-8]。

本研究从循证医学角度出发, 纳入国内

外已公开发表的随机对照研究 (randomized controlled trial, RCT) 进行系统评价和 Meta 分析, 并借助 GRADE (the grading of recommendations assessment, development and evaluation) pro 系统对分析结果进行证据质量评价, 旨在评估 NAIC 和 NIVC 治疗 LACC 的有效性与安全性, 辅助临床医师作出更好的决策。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准: ①研究对象: 因 LACC 而接受新辅助化疗的女性患者; ②干预措施: 根据新辅助化疗用药途径分为 NAIC 和 NIVC; ③结局指标包括有效性指标: 完全缓解 (complete response, CR)、部分缓解 (partial response, PR)、总缓解 (total response, TR)、无变化 (no change, NC) 和进展 (progressive disease, PD); 安全性指标: 胃肠道反应、骨髓抑制、肝肾功能损害。

排除标准: ①无法提取详细分类的临床数据; ②非 RCT 研究; ③计算机实验或动物实验研究; ④个案报道、评论、信函、综述或书籍。

1.2 文献检索策略

本文通过计算机检索 PubMed、Web of Science、Embase、中国知网、万方自建库至 2023 年 11 月 10 日所有相关文献。英文采用的检索关键词包括: “limited” “advanced” “Cervical cancer” “cervical malignancy” “neoadjuvant chemotherapy” “arterial intervention” “randomized controlled trial”, 中文检索关键词包括: “局限性” “晚期” “宫颈癌” “宫颈恶性肿瘤” “新辅助化疗” “动脉介入” “随机对照试验”, 文献检索无语言及地区限制。本研究采用主题词与自由词结合检索策略, 以 PubMed 数据库为例, 检索式见框 1。

1.3 纳入文献的数据提取

依据纳入及排除标准由 2 名研究员独立应用 Endnote X9.1 文献管理软件进行文献筛选及纳入, 过程中遇到的分歧通过讨论或与其他研究员协商后解决。资料提取的内容包括: ①纳入研究的基本数据特征数据: 第一作者、发表时间、样本量、年龄、疾病分期、病理类型特点、后续治疗、新辅助治疗方案; ②本研究所涉及的结局指标数据。

```
#1 limited advanced cervical cancer
#2 cervix malignant tumor
#3 advanced cervical malignant tumors
#4 female reproductive system cancer
#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4
#6 neoadjuvant chemotherapy
#7 adjuvant chemotherapy
#8 arterial interventional chemotherapy
#9 intravenous chemotherapy
#10 #6 OR #7 OR #8 OR #9
#11 #5 AND #10
```

框1 PubMed检索式

Box 1. Search strategy of PubMed

1.4 评价纳入文献的质量和证据等级

本文纳入的研究类型均为 RCT, 使用 RCT 偏倚风险评价工具 RoB 2.0 (2019 修订版) 对文献质量进行评分, 量表共分为随机化过程中的偏倚、偏离既定干预措施的偏倚、结局数据缺失的偏倚、结局测量的偏倚、选择性报告结果的偏倚 5 个评分领域, 每个领域下有多个不同信号问题, 根据原始研究的实际情况对每个信号问题进行回答, 每个领域的偏倚风险可分为:

“低风险” “有一定风险” “高风险” 3 个等级^[9]。此外, 使用 GRADE pro 3.2 对 Meta 分析的结果进行证据质量等级评分, 评分标准包括风险偏倚、不精确性、不一致性、间接性和其他因素, 初始 RCT 为高质量等级, 不满足某一评价条件则降级, ●●●●表示高质量的证据等级, 而●○○○表示极低质量的证据等级^[10]。

1.5 统计学分析

本研究使用 Stata 17.0 (StataCorp LP, University City, Texas, US) 软件进行数据合并。所提取数据仅有二分类变量, 使用相对危险度 (risk ratio, RR) 和 95% 置信区间 (confidence interval, 95%CI) 作为效应量以评估结局。卡方检验和 Higgins I^2 检验探究纳入试验间的异质性。 P 用于判断有无统计学异质性, I^2 用于评估异质性大小, $P \geq 0.1$ 则认为组间无异质性。 $I^2 < 25\%$ 、 $25\% \sim 50\%$ 和 $> 50\%$ 分别认为存在轻度、中度和重度异质性^[11]。考虑到临床治疗间异质性较高, 对 Meta 分析的结果均使用随机效应模型进行结果的合并。采用敏感性分析评估结果稳定性

同时对纳入文献数量超过 10 篇的结局指标进行 Begg 检验评估发表偏倚^[12]。

2 结果

2.1 一般情况

对选择的公共数据库进行检索得到 377 篇研究，使用既定的纳排标准对所检索的研究进行筛选排除并质量评估，14 篇 RCT 研究最终被纳入此项 Meta 分析^[7-8, 13-24]，其中 1 篇为英文研究^[7]，另外 13 篇为中文研究^[8, 13-24]。文献检索流程图见图 1。

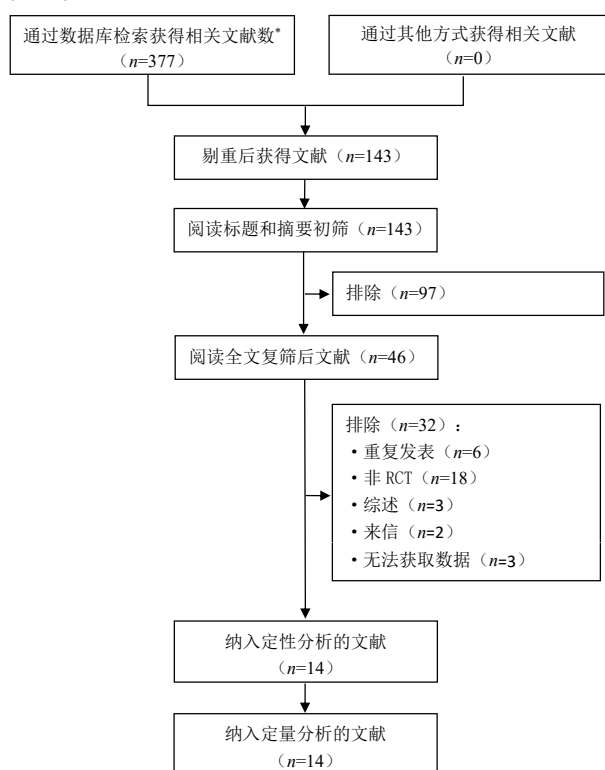


图1 文献检索流程图

Figure 1. Flowchart of the literature screening

注：*检索的数据及检出文献数量具体为中国知网 (n=51)、万方 (n=48)、PubMed (n=85)、Web of Science (n=105)、Embase (n=88)。

2.2 纳入研究的基线特征数据

累计纳入的 14 篇 RCT 研究，共计 1 063 例患者，其中 NAIC 组 514 例，NIVC 组 549 例。各研究的基线数据特征见表 1，基于 RCT 偏倚风险评估工具 RoB 2.0 (2019 修订版) 质量评估结果见图 2。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 CR

14 项研究报道了接受 NAIC 和 NIVC 的 LACC

患者的 CR，累计纳入患者样本 1 063 例^[7-8, 13-24]。结果显示，两组 CR 差异无统计学意义 [RR=1.23, 95%CI (0.91, 1.67), P=0.174] (图 3A)。

2.3.2 PR

14 项研究报道了接受 NAIC 和 NIVC 的 LACC 患者的 PR，累计纳入患者样本 1 063 例^[7-8, 13-24]。结果显示，两组 PR 差异无统计学意义 [RR=1.10, 95%CI (0.86, 1.20), P=0.874] (图 3B)。

2.3.3 TR

14 项研究报道了接受 NAIC 和 NIVC 的 LACC 患者的 TR，累计纳入患者样本 1 063 例^[7-8, 13-24]。结果提示，两组 TR 差异无统计学意义 [RR=1.09, 95%CI (0.95, 1.25), P=0.212] (图 3C)。

2.3.4 NC

14 项研究报道了接受 NAIC 和 NIVC 的 LACC 患者的 NC，累计纳入患者样本 1 063 例^[7-8, 13-24]。结果提示，两组 NC 差异无统计学意义 [RR=0.62, 95%CI (0.33, 1.16), P=0.137] (图 3D)。

2.3.5 PD

6 项研究报道了接受 NAIC 和 NIVC 的 LACC 患者的 PD，累计纳入患者样本 568 例^[8, 15, 17, 19-20, 23]。结果提示，两组 PD 差异无统计学意义 [RR=1.43, 95%CI (0.41, 4.99), P=0.574] (图 4A)。

2.3.6 胃肠道反应

7 项研究报道了两组患者接受治疗后发生的胃肠道反应不良事件，累计纳入患者样本 682 例^[15-17, 20, 22-24]。结果显示，两组在胃肠道反应发生上差异无统计学意义 [RR=0.96, 95%CI (0.76, 1.23), P=0.755] (图 4B)。

2.3.7 骨髓抑制

7 项研究报道了患者治疗后发生的骨髓抑制不良事件，累计纳入患者样本 682 例^[15-17, 20, 22-24]。结果显示，NAIC 组较 NIVC 组在骨髓抑制发生上的风险更低 [RR=0.62, 95%CI (0.45, 0.86), P=0.04] (图 4C)。

2.3.8 肝肾功能损害

4 项研究报道了患者治疗后发生的肝肾功能损害不良事件，累计纳入患者样本 240 例^[16-17, 22-23]。Meta 分析结果显示，NAIC 组与 NIVC 组在胃肠道反应发生差异无统计学意义 [RR=0.71, 95%CI (0.41, 1.23), P=0.226] (图 4D)。

2.4 敏感性分析

对 NC 和 TR 的分析结果进行敏感性分析，

表1 所纳入研究的基线数据
Table 1. Base line data for included studies

第一作者	样本量		年龄 (岁)		病理分期		病理类型特点	后续治疗	新辅助治疗方案	
	NAIC/NIVC		I b	II a	II b	及以上			NAIC	NIVC
Wen 2012 ^[7]	29/28	45.77 ± 8.62/ 44.53 ± 9.10	10/8	21/22	NA	鳞癌29/28, 腺癌、 鳞腺癌2/2	RH+PLND/ 放疗/放疗	DDP 50 mg/m ² +5-FU 750 mg/m ²	DDP 50 mg/m ² +5-FU 750 mg/m ²	DDP 50 mg/m ² +5-FU 750 mg/m ²
翟建军 2007 ^[8]	25/21	42.8 ± 3.27	17/13	8/8	NA	鳞癌38, 腺癌6, 鳞腺癌2	RH+PLND	DDP 50 mg/m ² + BLM 30 mg/m ²	DDP 50 mg/m ² +VCR 1 mg/m ² +BLM 30 mg/m ²	DDP 50 mg/m ² +VCR PTX+TP
姬红 2010 ^[13]	28/16	47.3 (27~63)	16	7	21	NA	RH+PLND	DDP 50 mg/m ² +5-FU 1 g/m ² +MMC 20 mg/m ²	DDP 50 mg/m ² +5-FU PTX+TP	DDP 50 mg/m ² +5-FU PTX+TP
卢宗杰 2012 ^[14]	16/14	48.2 (25~66)	12	8	10	NA	RH+PLND/放疗	DDP 50 mg/m ² +MMC 20 mg/m ² +5-FU 1 g/m ²	DDP 50 mg/m ² +MMC 20 mg/m ² +5-FU 1 g/m ²	DDP 50 mg/m ² +MMC 20 mg/m ² +5-FU 1 g/m ²
司天斌 2013 ^[15]	100/100	45.25 (25~64)	56	82	62	均为鳞癌	RH+PLND	DDP 50 mg/m ² +BLM 15 mg/m ²	DDP 50 mg/m ² +BLM 15 mg/m ²	DDP 50 mg/m ² +BLM 15 mg/m ²
谭丽霞 2010 ^[16]	42/44	29~61	8/10	25/23	5/6	鳞癌38/39, 腺癌4/5	随访15~60个月	DDP 60~80 mg/m ² +5-FU 750~1 000 mg/m ²	DDP 60~80 mg/m ² +5-FU 750~1 000 mg/m ²	DDP 20 mg/m ² +VCR 1 mg/m ² +BLM 30 mg/m ²
王芝英 2011 ^[17]	26/28	45 (26~65)	6/7	18/19	2/2	鳞癌23/26, 腺癌3/2	RH+PLND	DDP 70~80 mg/m ² +VCR 1 mg/m ² +BLM 20 mg/m ²	DDP 70~80 mg/m ² +VCR 1 mg/m ² +BLM 20 mg/m ²	DDP 20 mg/m ² +VCR 1 mg/m ² +BLM 20 mg/m ²
夏利花 2010 ^[18]	50/50	45 (34~66) / 46 (32~60)	34/36	6/6	16/14	NA	RH+PLND	DDP 50 mg/m ² +BLM 25 mg/m ² +VCR 1 mg/m ²	DDP 50 mg/m ² +BLM 25 mg/m ² +VCR 1 mg/m ²	DDP 50 mg/m ² +BLM 20 mg/m ² +VCR 1 mg/m ²
熊琼英 2012 ^[19]	20/22	NA	6/6	14/12	14/12	鳞癌16/18, 腺癌4/4	RH+PLND/ 放疗/放疗	5-FU 1 g/m ² +DDD 60~80 mg/m ² +500~700 聚氨酯颗粒+明胶海绵颗粒	5-FU 1 g/m ² +DDD 60~80 mg/m ² +500~700 聚氨酯颗粒+明胶海绵颗粒	DXT 75 mg/m ² +DDP 40 mg/m ²
杨秋花 2016 ^[20]	69/105	38.5 ± 2.4/ 37.9 ± 1.9	NA	NA	NA	鳞癌与腺癌	NA	5-FU+MMC+DDP+聚乙稀醇 树脂颗粒	5-FU+MMC+DDP+聚乙稀醇 树脂颗粒	5-FU+MMC+DDP
张丽武 2008 ^[21]	29/33	44.2 (28~65)	5/5	12/14	12/14	鳞癌27/30, 鳞腺癌 2/3	RH+PLND	DDP+VCR+BLM+5-FU	DDP+VCR+BLM	DDP+VCR+BLM
张璇 2009 ^[22]	22/26	NA	6/7	14/15	2/4	鳞癌20/24, 腺癌2/2	RH+PLND/放疗	DDP 50 mg/m ² + BLM 30 mg/m ²	DDP 50 mg/m ² +VCR 1 mg/m ² +BLM 30 mg/m ²	DDP 50 mg/m ² +VCR 1 mg/m ² +BLM 30 mg/m ²
赵珍 2013 ^[23]	24/28	29~61	NA	NA	NA	NA	RH+PLND	DDP 70 mg/m ² +PTX 135~175mg/m ²	DDP 70 mg/m ² +PTX 135~175mg/m ²	DDP 70 mg/m ² +PTX 135~175mg/m ²
郑建军 2011 ^[24]	34/34	54.2 ± 6.2/ 54.5 ± 6	6/7	20/21	8/6	鳞癌31/30, 腺癌3/4	RH+PLND/放疗	DDP 50 mg/m ² +BLM 30 mg/m ²	DDP 50 mg/m ² +BLM 30 mg/m ²	VCR 1 mg/m ² +BLM 30 mg/m ²

注: DDP+VCR+BLM+5-FU; 顺铂+长春新碱+博来霉素+5-氟尿嘧啶; MMC; 丝裂霉素; PTX+TP; 紫杉醇+卡铂; DXT; 多西他赛; NA: 未报告。

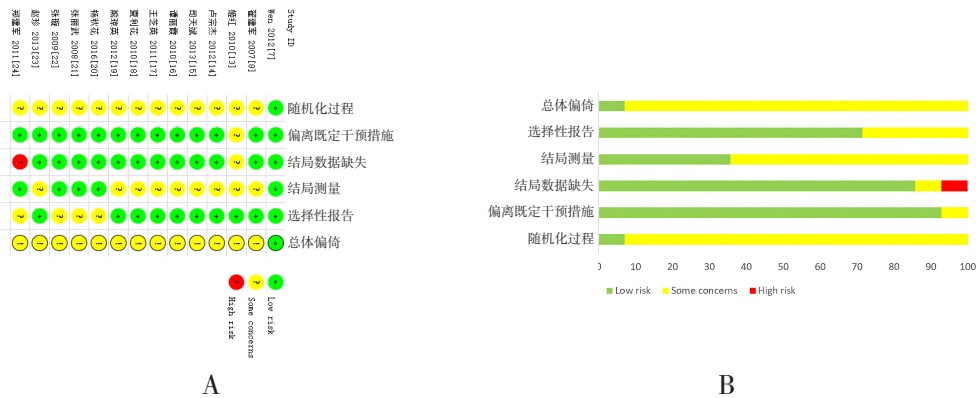


图2 基于RCT偏倚风险评价工具的文献质量评分

Figure 2. Study quality scores based on the evaluation tools of risk of bias in RCT

注：A.偏倚风险图；B.偏倚风险总结图。

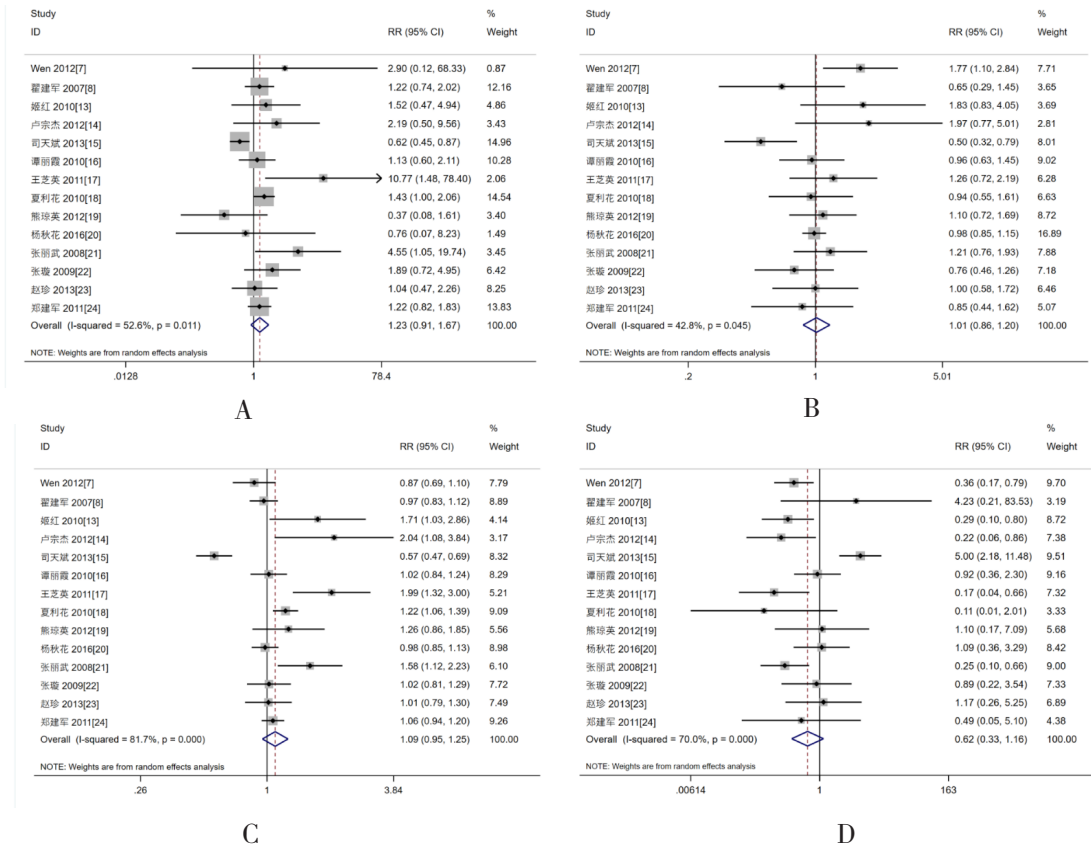


图3 接受NAIC和NIVC的CR (A)、PR (B)、TR (C)、NC (D) 的森林图

Figure 3. Forest plots of CR (A), PR (B), TR (C), and NC (D) for patients receiving NAIC and NIVC

逐项剔除所纳入的研究并重新对结果进行合并，可发现各 Meta 分析研究间的异质性有所下降，但最终结果方向未发生改变（图 5）。

2.5 发表偏倚

对纳入文献数量超过 10 篇的结局指标进行 Begg 检验评估发表偏倚分析，TR 结果显示轻微发表偏倚 (P=0.049)，其余结局未发现发表偏倚。

2.6 GRADE pro证据分级系统对Meta分析结果的评价

把 Meta 分析的结果导入到 GRADE pro 软件中进行证据等级评价，结果显示 CR、PR、TR、NC 为高质量证据；PD、胃肠道反应、骨髓抑制均因不精确性为阳性评估为中等质量证据；肝肾功功能损害因便宜风险和间接性阳性评估为低质量证据（表 2）。

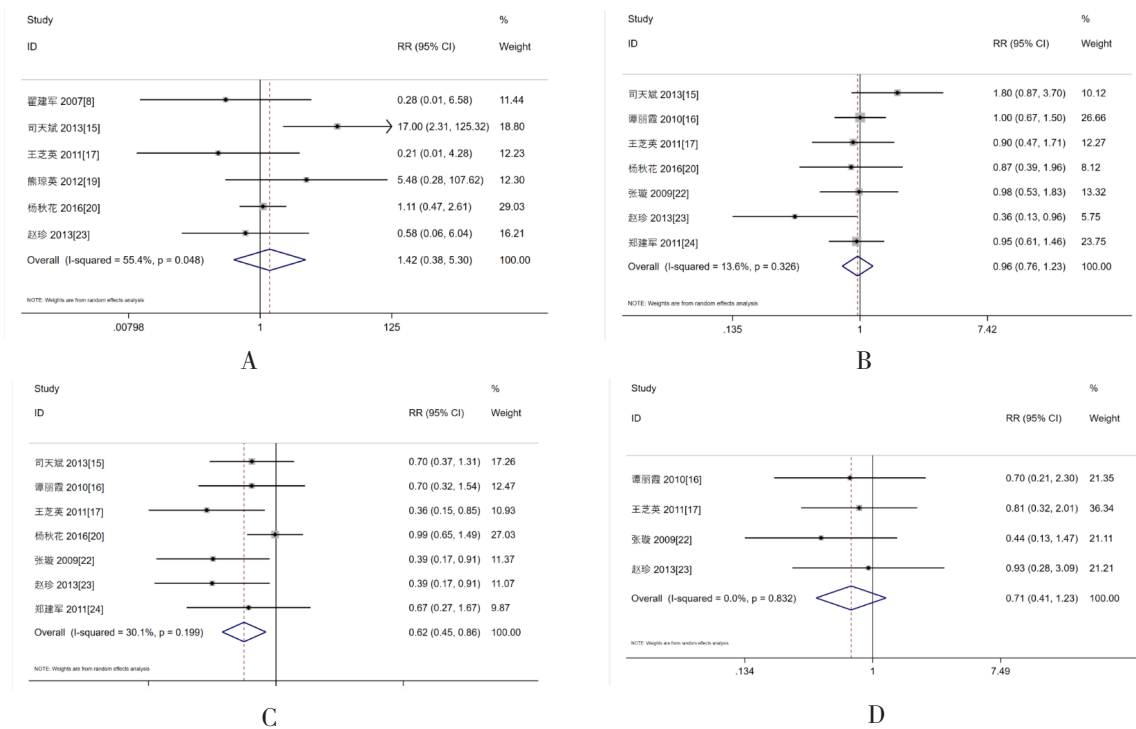


图4 接受NAIC和NIVC的PD (A)、胃肠道反应 (B)、骨髓抑制 (C)、肝肾功能损害 (D) 的森林图
 Figure 4. Forest plots of PD (A), gastrointestinal reactions (B), bone marrow suppression (C), and hepatorenal damage (D) for patients receiving NAIC and NIVC

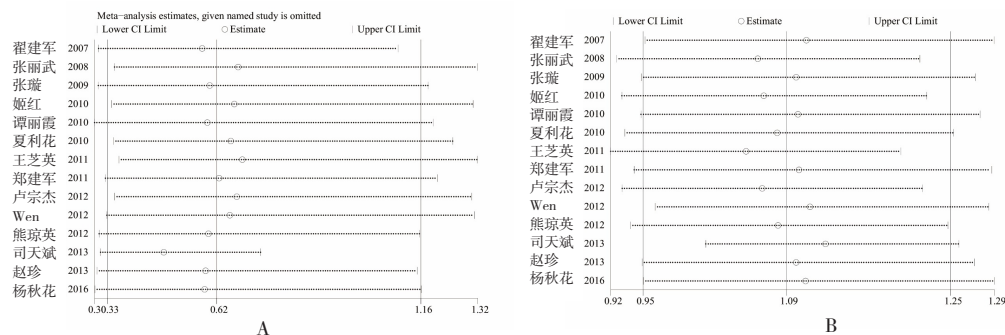


图5 NC (A) 和TR (B) 的敏感性分析森林图
 Figure 5. Sensitivity analysis forest plots for NC (A) and TR (B)

表2 基于GRADEpro系统的meta分析结果证据级别

Table 2. Level of evidence of Meta-analysis results based on GRADEpro system

结局指标	纳入研究	设计类型	证据质量评估				其他因素	样本量 (例)		效应值 RR (95%CI)	证据等级
			偏倚风险	不一致性	间接性	不精确性		NAIC	NIVC		
CR	14	RCT	N	N	N	N	NA	514	549	1.23 (0.91, 1.67)	●●●●●
PR	14	RCT	N	N	N	N	NA	514	549	1.10 (0.86, 1.20)	●●●●●
TR	14	RCT	N	N	N	N	NA	514	543	1.09 (0.95, 1.25)	●●●●●
NC	14	RCT	N	N	N	N	NA	514	543	0.62 (0.33, 1.16)	●●●●●
PD	6	RCT	N	N	N	S	NA	264	304	1.42 (0.38, 5.30)	●●●●○
胃肠道反应	7	RCT	S	N	N	S	NA	317	365	0.96 (0.76, 1.23)	●●●●○
骨髓抑制	7	RCT	S	N	N	S	NA	317	365	0.62 (0.45, 0.86)	●●●●○
肝肾功能损害	4	RCT	S	N	S	N	NA	114	126	0.71 (0.41, 1.23)	●●○○○

注: N=阴性; S=阳性; NA=不适用。

3 讨论

放化疗被认为是分期 II B~IV A 的 CC 患者的标准治疗方法，同时多项研究也表明在增加铂类治疗后，CC 患者的总生存率（over survival, OS）得到了显著的改善，但胃肠道反应、骨髓抑制及肝肾功能损害等不良反应的发生几率也相应增加^[3]。考虑到肿瘤的直接减小对患者的积极影响，手术治疗对于 I B3~II A2 的患者有着明确的正向作用。目前，在接受 NACT 后得到降期和减瘤效果再继续接受肿瘤切除术已经成为 LACC 及时有效的治疗方法。换言之，NACT 为那些不能手术的患者增加了手术机会，同时更小肿瘤的淋巴结转移和复发风险也相应降低^[25]。

本研究仅纳入 RCT 研究来进行 Meta 分析，以期用最高的循证医学质量来评估 NAIC 和 NIVC 之于 LACC 的有效性与安全性。Meta 分析的结果提示 NAIC 除在骨髓抑制的发生率方面较 NIVC 更低外，在 CR、PR、TR、NC、PD、胃肠道反应和肝肾功能损害方面，NAIC 与 NIVC 的疗效差异并无统计学意义。

既往已发表的研究大都认为 NAIC 所带来的 CR 和 TR 要明显优于 NIVC。多数学者认为通过动脉介入灌注的方法，化疗药物可以被直接并引入到肿瘤组织细胞中，对子宫和子宫旁的病变有着更直接的效果，从而达到更高的临床反应率并获得更好的预后。肿瘤的血管微环境决定了其生长需要更多的血管以提供养分，NAIC 可以使肿瘤组织达到更高的药物浓度，同时对原发性肿瘤产生更强的抗肿瘤作用，铂类的化疗药物之于组织的高亲和力也会加强这一效应^[26-27]。①临床反应率的对比分析：在本研究中 CR 和 TR 在两种给药途径的 NACT 中并未展现出统计学差异，就各自 RR 的数值而言还是更加倾向于 NAIC 效果更佳，这可能是由于所纳入的样本量较小所致。当前的 NACT 主要以铂类为基础同时辅以其他药物，由此产生的化疗方案和给药途径的异质性可能也是影响 CR 和 TR 的重要因素。在一项纳入了 3 项对照研究的 Meta 分析中，研究者报道 NAIC 和 NIVC 的反应率分别为 83.1% 和 58.5%，这可能是由于所纳入的研究数量较少而造成了一定偏差，结果不具有代表性^[25]。在韦羽梅等^[28]进行的 RCT Meta 分析中，研究者虽然得出了 NAIC

较 NIVC 拥有更好的 CR 和 TR，但其分析中掺杂了回顾性研究，结果的循证医学等级因不具有足够的优先级而引人担忧。杨秋花^[20]在纳入了 174 例 LACC 患者后进行了 NAIC 和 NIVC 的疗效对比，结果表明两种给药途径的疗效不存在统计学差异，这对本研究结果也进行了支撑。②疾病稳定性和进展分析：在分析 NC 和 PD 指标中，所纳入的研究存在较高异质性，可能与不同研究的基线特征和治疗执行标准差异有关。Meta 分析中使用随机效应模型来尽可能消除这些差异，并尝试提供一个整体估计。然而，这些结果的解释需谨慎，因为方法学上的不一致可能导致结论的波动。③安全性指标的对比分析：在安全性方面，尤其是骨髓抑制的发生情况上，NAIC 展现出了明显的优势。NACT 的主要不良反应是以中性粒细胞减少、贫血和血小板减少为主的骨髓抑制，本研究结果表明 NAIC 较 NIVC 导致患者发生骨髓抑制的概率更低 [RR=0.62, 95%CI (0.45, 0.86), P=0.03]，这与多数研究结果一致^[17, 22-23]。另外，在胃肠道反应和肝肾功能损害的发生方面，两种给药途径的结果并无统计学差异且发生率较为相近，这证明了两者为较安全的治疗 LACC 的 NACT 手段^[16-17, 20, 22]。④未来的研究方向：未来的研究需要采用更严格的设计和执行标准，包括使用更精确的随机化技术、改进盲法措施和确保跟踪完整性的方法来帮助减少偏倚并提高结果可信度；鉴于不同患者对治疗的响应存在显著差异，未来研究可将患者的基因型、肿瘤生物标志物和预后因子作为亚组来分层患者，个体化的治疗策略不仅可以提高治疗的精确性，还有助于避免对不太可能受益的患者进行过度治疗。

本研究严格遵循了系统评价和 Meta 分析的优先报告条目（Preferred Reporting Items for Systems Reviews and Meta-Analyses, PRISMA）原则并根据完善的纳排标准仅纳入了 RCT 研究以进行循证医学分析，通过广泛的数据库搜索和精确的纳入标准，确保了文献的全面性和数据的高质量。使用随机效应模型处理异质性和通过 GRADE 系统评估证据质量，增强了结果的科学性和适用性^[29]。但研究仍存在以下几点不足：一是所纳入的研究数量缺少生存资料而无法进一步进行生存分析；二是所纳入的研究集中于单一国家的研究，结果不具有外推性；三是各研究中 NACT 的方案虽有异

质性但研究数量较少,无法进一步进行亚组分析。

综上所述,对于 LACC 患者,NAIC 在治疗后骨髓抑制的发生率较 NIVC 更低、更安全,在其他有效性与安全性指标上两者并未发现显著统计学差异。临床医师根据患者的实际情况综合评估,选择适宜新辅助化疗方案。这项研究的结论有待于更精密的设计、更长时间的随访和更大样本量的 RCT 来验证。

参考文献

- 1 Zhang S, Xu H, Zhang L, et al. Cervical cancer: epidemiology, risk factors and screening[J]. *Chin J Cancer Res*, 2020, 32(6): 720–728. DOI: [10.21147/j.issn.1000-9604.2020.06.05](https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2020.06.05).
- 2 National Health Commission of The People's Republic of China. National guidelines for diagnosis and treatment of cervical cancer 2022 in China (English version)[J]. *Chin J Cancer Res*, 2022, 34(3): 256–269. DOI: [10.21147/j.issn.1000-9604.2022.03.06](https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2022.03.06).
- 3 Dyer BA, Zamarin D, Eskandar RN, et al. Role of immunotherapy in the management of locally advanced and recurrent/metastatic cervical cancer[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(1): 91–97. DOI: [10.6004/jncn.2018.7108](https://doi.org/10.6004/jncn.2018.7108).
- 4 孙笑非, 顾依群, 王爱春, 等. 高危型人乳头瘤病毒检测结合薄层细胞学检查在宫颈癌筛查中的价值评估 [J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2013, 27(4): 273–276. [Sun XF, Gu YQ, Wang AC, et al. Value assessment of high-risk HPV test and TCT in the screening of cervical carcinoma[J]. *Chinese Journal of Experimental and Clinical Virology*, 2013, 27(4): 273–276.] DOI: [10.3760/ema.j.issn.1003-9279.2013.04.011](https://doi.org/10.3760/ema.j.issn.1003-9279.2013.04.011).
- 5 O'Leary K. HPV vaccines beat cervical cancer[J]. *Nat Med*, 2021, DOI: [10.1038/d41591-021-00068-8](https://doi.org/10.1038/d41591-021-00068-8).
- 6 Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, et al. Cervical cancer, version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(1): 64–84. DOI: [10.6004/jncn.2019.0001](https://doi.org/10.6004/jncn.2019.0001).
- 7 Wen H, Wu X, Li Z, et al. A prospective randomized controlled study on multiple neoadjuvant treatments for patients with stage IB2 to IIA cervical cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2012, 22(2): 296–302. DOI: [10.1097/IGC.0b013e31823610a1](https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e31823610a1).
- 8 翟建军, 战媛, 闻静, 等. 局部晚期宫颈癌应用新辅助化疗的探讨 [J]. *中国医刊*, 2007, 42(10): 56–58. [Zhai JJ, Zhan Y, Wen J, et al. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer[J]. *Chinese Journal of Medicine*, 2007, 42(10): 56–58.] DOI: [1008-1070\(2007\)10-0056-03](https://doi.org/1008-1070(2007)10-0056-03).
- 9 刘津池, 刘畅, 华成舸. 随机对照试验偏倚风险评估工具 RoB2(2019 修订版) 解读 [J]. *中国循证医学杂志*, 2021, 21(6): 737–744. [Liu JC, Liu C, Hua CK. Interpretation of the risk of bias evaluation tool for randomized controlled trials RoB2 (2019 Revision)[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*, 2021, 21(6): 737–744.] DOI: [10.7507/1672-2531.202011144](https://doi.org/10.7507/1672-2531.202011144).
- 10 Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. *BMJ*, 2008, 336(7650): 924–926. DOI: [10.1136/bmj.39489.470347.AD](https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD).
- 11 Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in Meta-analyses[J]. *BMJ*, 2003, 327(7414): 557–560. DOI: [10.1136/bmj.327.7414.557](https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557).
- 12 Egger M, Davey Smith G, Schneider M, et al. Bias in Meta-analysis detected by a simple, graphical test[J]. *BMJ*, 1997, 315(7109): 629–634. DOI: [10.1136/bmj.315.7109.629](https://doi.org/10.1136/bmj.315.7109.629).
- 13 姬红, 姚安梅. 两种新辅助化疗治疗局部晚期宫颈癌的疗效比较 [J]. *现代肿瘤医学*, 2010, 18(10): 2040–2042. [Ji H, Yao AM. Comparison of the efficacy of two neoadjuvant chemotherapy treatments for locally advanced cervical cancer[J]. *Modern Oncology*, 2010, 18(10): 2040–2042.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-4992.2010.10.56](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-4992.2010.10.56).
- 14 卢宗杰. 两组新辅助化疗方案对局部晚期宫颈癌的临床疗效比较 [J]. *肿瘤药学*, 2012, 2(1): 48–49. [Lu ZJ. Comparison of clinical efficacy of two neoadjuvant chemotherapy regimens for locally advanced cervical cancer[J]. *Oncology Pharmacology*, 2012, 2(1): 48–49.] DOI: [10.3969/j.issn.2095-1264.2012.01.014](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-1264.2012.01.014).
- 15 司天斌. 不同新辅助化疗对局部晚期宫颈鳞癌治疗的探讨 [J]. *甘肃医药*, 2013, 32(6): 403–406. [Si TB. Exploration of different neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical squamous carcinoma[J]. *Gansu Medicine*, 2013, 32(6): 403–406.] DOI: [10.3969/j.issn.1004-2725.2013.06.002](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-2725.2013.06.002).
- 16 谭丽霞. 两种用药途径对局部晚期宫颈癌新辅助化疗的疗效及安全性比较 [J]. *中国医药指南*, 2010, 8(35): 70–72. [Tan LX. Comparison of the efficacy and safety of

- neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer by two routes of administration[J]. *China Medical Guide*, 2010, 8(35): 70–72.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-8194.2010.35.050](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-8194.2010.35.050).
- 17 王芝英. 动脉介入和全身静脉化疗新辅助化疗 54 例 Ib~IIb 期巨块型宫颈癌的疗效比较 [J]. *肿瘤学杂志*, 2011, 17(1): 56–58. [Wang ZY. Comparison of the efficacy of arterial intervention and systemic intravenous chemotherapy neoadjuvant chemotherapy in 54 cases of stage Ib~IIb giant cervical cancer[J]. *Journal of Oncology*, 2011, 17(1): 56–58.] DOI: [1671-170X\(2011\)01-0056-03](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-170X(2011)01-0056-03).
- 18 夏利花, 江朝根, 汪锡耀. 晚期宫颈癌术前新辅助化疗 50 例临床疗效分析 [J]. *中国初级卫生保健*, 2010, 24(10): 47–48. [Xia LH, Jiang CG, Wang XY. Clinical efficacy analysis of 50 cases of preoperative neoadjuvant chemotherapy for advanced cervical cancer[J]. *China Primary Health Care*, 2010, 24(10): 47–48]. DOI: [10.3969/j.issn.1001-568X.2010.10.020](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-568X.2010.10.020).
- 19 熊琼英, 广怡, 刘成. 宫颈癌新辅助化学疗法不同途径的疗效评价 [J]. *现代妇产科进展*, 2012, 21(1): 55–57. DOI: [1004-7379\(2012\)01-0055-03](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-7379(2012)01-0055-03).
- 20 杨秋花. 子宫颈癌新辅助化疗中不同化疗途径的疗效比较 [J]. *当代医学*, 2016, 22(25): 59–60. DOI: [10.3969/j.issn.1009-4393.2016.25.037](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-4393.2016.25.037).
- 21 张丽武, 马秋英. 宫颈癌血管栓塞介入治疗 29 例分析 [J]. *实用医学杂志*, 2008, 24(4): 638–639. DOI: [10.3969/j.issn.1006-5725.2008.04.060](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-5725.2008.04.060).
- 22 张璇, 邓敏端, 舒慧芳, 等. 新辅助化疗的两种用药途径对局部晚期宫颈癌的疗效比较 [J]. *广东医学*, 2009, 30(8): 1120–1121. DOI: [10.3969/j.issn.1001-9448.2009.08.045](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-9448.2009.08.045).
- 23 赵珍. 两种途径的新辅助化疗在宫颈癌治疗中的疗效观察 [J]. *中国医药指南*, 2013, 11(12): 53, 55. [Zhao Z. Observations on the efficacy of two routes of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of cervical cancer[J]. *China Medical Guide*, 2013, 11(12): 53, 55.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-8194.2013.12.035](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-8194.2013.12.035).
- 24 郑建军, 胡志芳. 两种用药途径在局部晚期宫颈癌新辅助化疗中的疗效探讨 [J]. *海南医学院学报*, 2011, 17(10): 1387–1389. [Zheng JJ, Hu ZF. The efficacy of two routes of administration in neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer[J]. *Journal of Hainan Medical College*, 2011, 17(10): 1387–1389.] DOI: [1049-1049.R.20110812.1303.008](https://doi.org/10.3969/j.issn.1049-1049.R.20110812.1303.008).
- 25 Liu C, Cui R, Li M, et al. The safety and efficacy of intra-arterial versus intravenous neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer: a Meta-analysis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 5023405. DOI: [10.1155/2020/5023405](https://doi.org/10.1155/2020/5023405).
- 26 De Palma M, Biziato D, Petrova TV. Microenvironmental regulation of tumour angiogenesis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(8): 457–474. DOI: [10.1038/nrc.2017.51](https://doi.org/10.1038/nrc.2017.51).
- 27 Lamplugh Z, Fan Y. Vascular microenvironment, tumor immunity and immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 811485. DOI: [10.3389/fimmu.2021.811485](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.811485).
- 28 韦羽梅, 姚德生, 卢艳. 两种用药途径在局部晚期宫颈癌新辅助化疗中疗效比较的 Meta 分析 [J]. *肿瘤防治研究*, 2013, 40(8): 793–797. [Wei YM, Yao DS, Lu Y. Meta-analysis of the comparative efficacy of two routes of administration in neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer[J]. *Cancer Prevention and Control Research*, 2013, 40(8): 793–797.] DOI: [10.3971/j.issn.1000-8578.2013.08.016](https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2013.08.016).
- 29 Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and Meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration[J]. *BMJ*, 2009, 339: b2700. DOI: [10.1136/bmj.b2700](https://doi.org/10.1136/bmj.b2700).

收稿日期: 2024 年 02 月 07 日 修回日期: 2024 年 05 月 14 日
本文编辑: 李 阳 钟巧妮