



· 医学热点研究解读 ·

晚期卵巢癌中间型瘤体减灭术+腹腔热灌注化疗对比单纯中间型瘤体减灭术研究解读



贾慧珣（解读）
上海交通大学附属第一
人民医院眼科



李俊（临床解读）
复旦大学附属妇产科医院
妇科



史庭燕（简评）
复旦大学附属中山医院
妇产科

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2018.10.010

中图分类号: R737.31 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2018)10-0780-07

[简评]

2018年卵巢癌研究受到国际学者热议的重要话题之一，即晚期卵巢癌术中腹腔热灌注化疗（hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC）。该论文之所以能够刊登在2018年*New England Journal of Medicine*（*NEJM*）上，主要因为这是首次真正意义上的随机对照Ⅲ期临床研究报道，在接受新辅助化疗的Ⅲ期上皮性卵巢癌患者中，中间型瘤体减灭术联合HIPEC，可延长无疾病进展生存期与总生存期，这为临床实践提供了重要的参考。但正如主编在本期评论上所说，我们真的需要热一点吗？而之后同刊发表的3篇评论，也对该研究进行了客观的分析。

对该研究，有几点需要注意：

(1) 手术质量均一性：①从随机时间上看，两个中心在术前进行随机分组，即在患者能否达到满意切除尚未知的情况下随机分组，可能造成研究者手术质量的偏倚，这也间接地解释了HIPEC组中存在更多结肠回肠造口术的原因。②入组时间跨度9年，8个中心，平均每个中心每年3例患者，从体量上较难达到手术质量的均一性。

(2) 两组间基线不均衡：相较于HIPEC组（3例），对照组中包括更多非高级别浆液性卵巢癌（13例），这些绝大多数为预后相对较差的病理类型，如黏液性、透明细胞、转移性癌等。

(3) 作为一项Ⅲ期临床研究，样本量偏小（245例），导致两组间死亡人数仅相差15例，难以真正回答临床疗效的问题。因此，HIPEC——需要热一点吗？这一问题尚有待更多的大样本随机对照Ⅲ期临床研究来证实。

[摘要]

背景：新诊断的晚期卵巢癌的治疗通常包括瘤体减灭术和全身化疗。本研究旨在探索中间型瘤体减灭术（interval debulking surgery, IDS）中加腹腔热灌注化疗（hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC）是否会改善接受新辅助化疗的Ⅲ期上皮性卵巢癌患者的预后。**方法：**在一项多中心、开放标签的Ⅲ期临床试验中，我们随机将245例患者分配至IDS联合顺铂HIPEC组（100 mg/m²）或接受单纯IDS组。这些患者都接受了3个疗程的卡铂 [5~6 mg/（mL·min⁻¹）曲线下面积] 和紫杉

醇 (175 mg/m^2 体表面积) 至少达到疾病稳定状态。手术时, 对患者进行评估: 如果能达到无残留病灶(完全瘤体减灭)或残留病灶最大直径小于10 mm(满意瘤体减灭)才进行随机分组。术后再接受3个疗程的卡铂和紫杉醇化疗。主要研究终点是无复发生存期(relapse-free survival, RFS), 次要终点包括总生存期(overall survival, OS)和不良反应。**结果:**在意向性治疗分析中, 123例患者中110例(89%)接受单纯瘤体减灭术(手术组)的患者及99/122(81%)例接受瘤体减灭术联合HIPEC(手术联合HIPEC组)的患者出现了疾病复发或死亡(疾病复发或死亡风险比HR=0.66; 95%CI: 0.50~0.87; $P=0.003$)。手术组的中位RFS为10.7个月, 手术联合HIPEC组中位RFS为14.2个月。中位随访时间为4.7年, 手术组和手术联合HIPEC组分别有76例(62%)和61例(50%)患者死亡(HR=0.67; 95%CI: 0.48~0.94; $P=0.02$)。手术组中位OS为33.9个月, 手术联合HIPEC组中位OS为45.7个月。两组中发生3级或4级不良事件的患者比例相似(手术组为25%, 手术联合HIPEC组27%, $P=0.76$)。**结论:**在Ⅲ期上皮性卵巢癌患者中, 在IDS术中行HIPEC比单纯IDS获得了更长的RFS和OS, 且并未增加不良反应。

本期分享的是发表在*New England Journal of Medicine (NEJM)*上的关于卵巢癌腹腔热灌注化疗的文献^[1]。卵巢癌是妇科致死率最高的恶性肿瘤, 其主要特点是多数患者就诊时已处于侵袭转移的晚期阶段, 预后往往也非常差。目前, 卵巢癌的治疗原则以手术治疗为主, 早期行全面的分期手术, 晚期行彻底的肿瘤细胞减灭术。对于经过评估, 估测初次手术无法达到满意瘤体减灭效果的患者, 则可选择3个疗程的新辅助化疗后, 再行IDS。

1 背景

该文章入组的患者均为Ⅲ期卵巢癌患者, 术前接受3个疗程的新辅助化疗(IV TC方案), 再行中间型瘤体减灭术(interval debulking surgery, IDS), 术后再辅以3个疗程的化疗(IV TC方案), 满意瘤体减灭率达到98%。

卵巢癌化疗的给药途径有静脉或腹腔给药。目前, 多个临床试验证实腹腔联合静脉的给药方式其疗效优于单纯静脉给药, 如GOG114和GOG172、OV21试验等。2006年发表在*NEJM*上的GOG172试验证实静脉联合腹腔化疗较单纯静脉化疗, 其总生存期(overall survival, OS)延长了16个月。2015年, *JCO*的一篇文献, 更新分析了GOG114和GOG172两项随机对照研究: 在随访了约10年左右的时间(GOG114随访13.8年; GOG172随访9.7年), 证实静脉联合腹腔化疗组较静脉化疗组仍有明显的生存获益, 且随着腹腔化疗疗程的增加, 生存获益也逐渐增加。2018年发表在*Annals Oncology*杂志上的OV21试验证实, 腹腔联合静脉化疗较静脉化疗组其9个月疾病进展率明显下降。虽然, 腹腔化疗能延长患者的

OS, 但也有其劣势如不良反应增加、导管相关并发症发生率增加、给药不便等。因此, 研究者也在不断地寻找新的方法。例如, 在手术结束时给予腹腔化疗既能保留腹腔化疗的优势, 又能明显减少其劣势(如导管相关并发症)。腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)是指在精准恒温、循环灌注、充盈腹腔的基础上给予腹腔化疗。本篇*NEJM*文献所用的方法就是在IDS中给予HIPEC。HIPEC的优势包括增加化疗药物的局部浓度、增加肿瘤细胞对化疗药物的敏感性、诱导凋亡、抑制肿瘤血管生成以及热效应对肿瘤细胞的直接杀伤作用。其实, 腹腔热灌注化疗最初主要是用于腹膜假黏液性瘤、结肠癌等, 后来逐渐应用于卵巢癌等妇科肿瘤。国内在2017年也达成了妇科恶性肿瘤腹腔热灌注化疗的专家共识。

2 研究设计

该文献的主要研究目的是在接受新辅助治疗的Ⅲ期卵巢癌患者中, 探索IDS联合HIPEC与单纯IDS相比, 是否会改善患者的预后。主要研究终点为无复发生存期(relapse-free survival, RFS), 在意向性分析(intention-to-treat, ITT)集分析中, IDS联合HIPEC组为122例患者, 单纯IDS组为123例患者; 安全性分析中, IDS联合HIPEC组为118例患者, 单纯性IDS组为122例患者。

3 统计设计

3.1 最小化分层随机将受试者以较高的概率分配至能够缩小组间差异的组别, 以控制组间均衡分布

临床试验设计的四大原则是“随机、对照、盲法、重复”, 研究者尤其需要注意随机分组

方法的操作。此试验随机分组的时间点是在术中, 当达到完全或理想的细胞减灭后, 才随机给予HIPEC, 但是在8个中心中, 有两个中心的时间点是在术前, 术前腹腔镜判断是否能达到完全或理想的细胞减灭。那么问题是, 术前通过的判断并不能完全代表术中的情况, 这种随机是否会导致这两个中心事先已经分组的患者完全切除率增高? 可能一些本来达不到完全切除条件的患者, 也入组而导致暴露在不必要的处理中, 这是否涉及伦理学的问题呢?

此研究使用了最小化分层随机, 分层因素包括: 先前是否接受过手术(是或否)、切除部位涉及脏器数目(0~5和6~8)、之前接受手术的医院或中心。

最小化分层随机是指每增加1例新的受试者都计算一下各组影响因素分布的不均衡性, 然后以不同的概率决定该受试者的组别, 以保证影响因素分布的不均衡性达到最小。

最小化法确定新病例的分组时应兼顾以下3个方面: ①影响因素在各组间的差别; ②各治疗组已有病例数; ③新病例分配到目标组的概率。

在随机化分组过程中, 第1例受试者采用完全随机化分组, 随后入组的受试者采用最小化法。组间不均衡性的分布一般采用全距或方差来衡量。例如表1中已入组的16例患者进行随机分组, 之后每增加1例新的受试者都计算一下各组影响因素分布的不均衡性, 然后以不同的概率决定该受试者的组别, 注意避免任何入组错误影响后面的入组。

表1 已入组的16例患者的随机结果

Tab. 1 The randomized results of 16 patients enrolled

Stratified factors	HIPEC	Control group
Previous operation		
Yes	2	3
No	6	5
Local lymph node		
0-5	3	1
6-8	5	7

3.2 样本量

该研究的样本量是比较常规的计算, 预期试验组和对照组的主要研究终点中位RFS分别是27个月和18个月, HR=0.67。在招募3年随访

2年的情况下需要245例样本, 达到事件数是192例。并在样本量达到一半时预设了期中分析, 此期中分析的目的只是预估数据趋势, 并不是基于中期分析结果做提前的优效终止或者劣效终止。正是出于期中分析的这个目的, 所以研究者并没有在期中分析上过多地消耗检验水准($\alpha=0.002$), 而是把更多的检验水准留在了最后的一次统计分析当中(图1)。

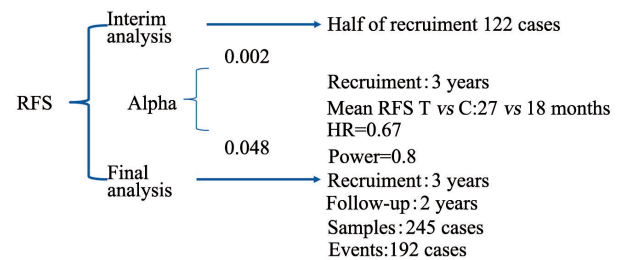


图1 样本量计算

Tab. 1 Sample calculation

3.3 分层分析有利于提高检验效能

ICH E9中明确规定分层随机虽然已经控制了可能对结局产生影响的因素在组间均衡分布, 但仍要求在分析的时候做分层分析或调整。因为即使随机时设置了分层, 在样本量较小的研究也不能保证分层因素在组间完全均匀分布, 如果在分析时不矫正, 则会使误差项增大。此试验采用ITT集进行主要分析, 对主要研究终点RFS以及次要研究终点OS均采用分层分析, 最后得到的结果是在Ⅲ期上皮性卵巢癌患者中, 手术联合HIPEC组比手术组获得了更长的RFS和OS。有分层因素时, 建议临床研究者尽可能采用分层分析, 能更好地减小误差项, 提高检验效能。

4 结果

表2详细列出了两组患者的基本信息, 其基本是一致的。两组患者满意瘤体减灭率均在98%以上。

中位RFS(图2): IDS联合HIPEC组较单纯IDS组延长了3.5个月; 中位OS(图3): IDS联合HIPEC组较单纯IDS组延长了近12.0个月。

各亚组分析也提示IDS联合HIPEC组较单纯IDS获得了生存获益(图4)。

而在不良反应方面, 两组差异无统计学意义(表3)。

表 2 两组患者的基线特征及手术相关信息

Tab. 2 Demographic and baseline disease characteristics and surgery information

Variable	Surgery (N=123)	Surgery plus HIPEC (N=122)
Baseline characteristics		
Median age (IQR)/year	63 (56-66)	61 (55-66)
Tumor histologic type [n(%)]		
High-grade serous	107 (87)	112 (92)
High-grade endometrioid	1 (1)	1 (1)
Carcinosarcoma	4 (3)	1 (1)
Mucinous	2 (2)	1 (1)
Clear-cell carcinoma	5 (4)	0
Low-grade serous	2 (2)	4 (3)
Low-grade endometrioid	0	2 (2)
Metastasis of gastrointestinal tumor	1 (1)	0
Unknown	1 (1)	1 (1)
Previous surgery [n(%)]		
Yes	12 (10)	12 (10)
No	111 (90)	110 (90)
Number of regions affected at start of interval cytoreductive surgery [n(%)]		
0-5	83 (67)	83 (68)
6-8	40 (33)	39 (32)
Treatment characteristics		
Residual disease after surgery [n(%)]		
R1, no visible tumor, complete cytoreduction	82 (67)	84 (69)
R2a, tumor nodules ≤ 2.5 mm	24 (20)	22 (18)
R2b, tumor nodules > 2.5 mm, and ≤ 10 mm	14 (11)	13 (11)
Tumor nodules > 10.0 mm, incomplete cytoreduction	1 (1)	0
No resections	1 (1)	2 (2)
No surgery performed	1 (1)	1 (1)
Bowel resection [n(%)]		
No bowel resection performed	93 (76)	93 (76)
Bowel resection with ileostomy or colostomy	13 (11)	21 (17)
Bowel resection without ileostomy or colostomy	17 (14)	8 (7)
Median duration of surgery (IQR) t/min	192 (153-231)	338 (299-426)
Median duration of hospitalization (IQR) t/d	8 (7-10)	10 (8-12)
Median time between surgery and start of first cycle of adjuvant chemotherapy (IQR) t/d	30 (25-41)	33 (28-41)
Number of completed cycles of adjuvant chemotherapy after surgery [n(%)]		
0	7 (6)	5 (4)
1	2 (2)	0
2	3 (2)	2 (2)
3	111 (90)	115 (94)

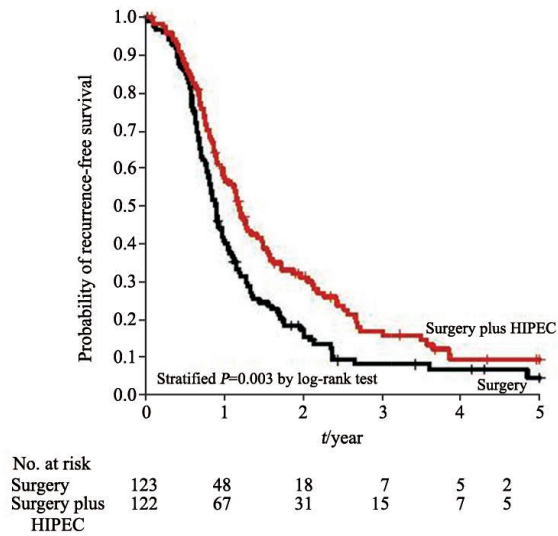


图 2 RFS曲线

Fig. 2 Relapse-free survival curves

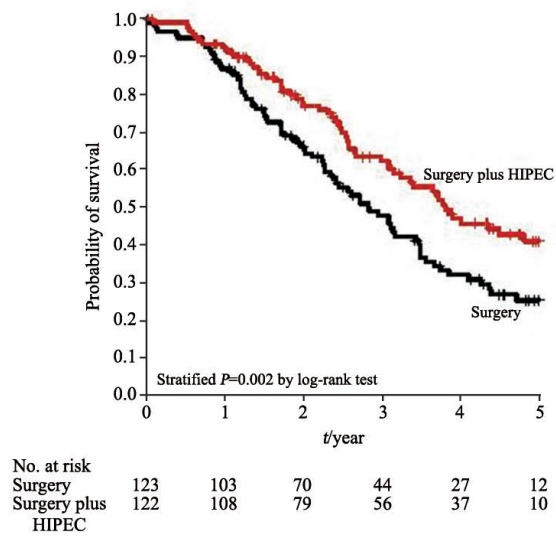


图 3 OS曲线

Fig. 2 Overall survival curves

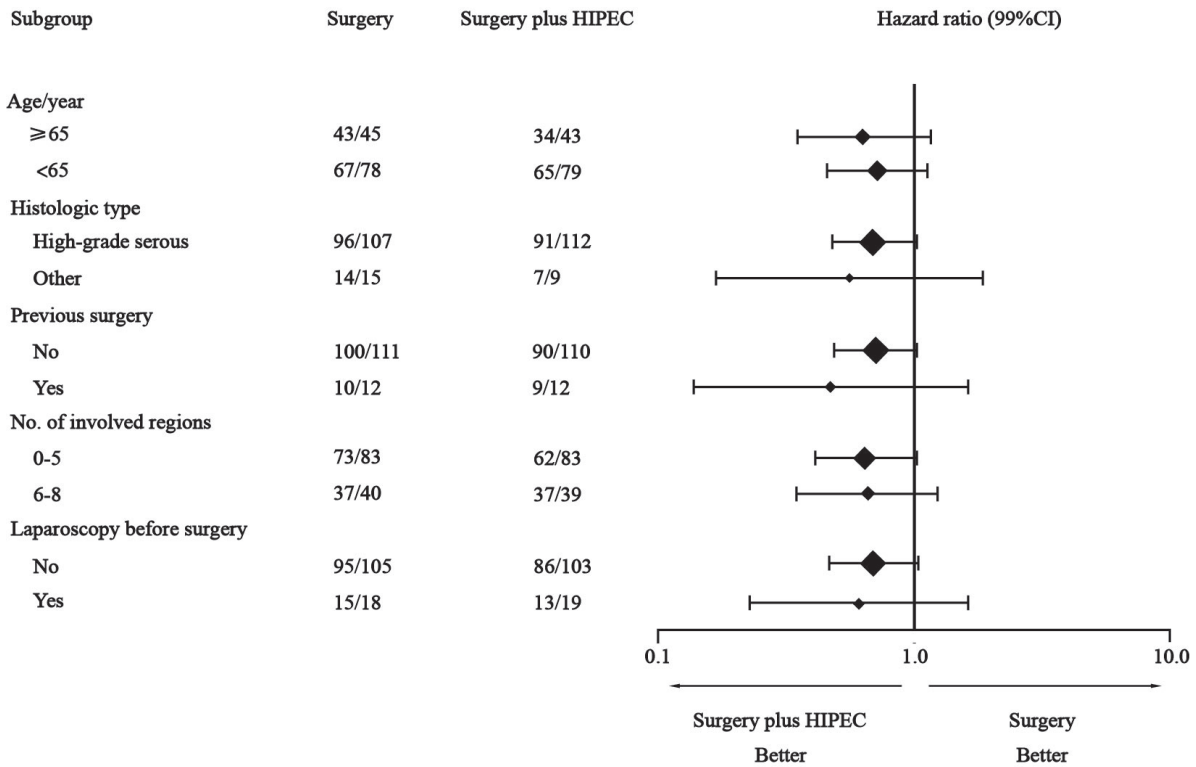


图 3 亚组分析图

Fig. 3 Prespecified subgroup analysis of recurrence-free survival

Histologic data were missing (no tumor sample was available for review) for one patient in each group. Histologic type was determined on the basis of centrally reviewed pathological assessment. Previous surgery and the number of involved regions in the abdominal cavity were used as stratification factors at randomization. All the patients had received neoadjuvant chemotherapy. The size of each diamond is proportional to the amount of data available

表3 安全性分析

Tab. 3 Adverse events from randomization to 6 weeks after completion of last cycle of chemotherapy

[n(%)]

Adverse events	Surgery (N=122)		Surgery plus HIPEC (N=118)	
	Any grade	Grade 3 or 4	Any grade	Grade 3 or 4
Infection	14 (11.5)	3 (2.5)	21 (17.8)	7 (5.9)
Abdominal pain	70 (57.4)	7 (5.7)	71 (60.2)	6 (5.1)
Ileus	4 (3.3)	2 (1.6)	9 (7.6)	5 (4.2)
Pain	28 (23.0)	2 (1.6)	39 (33.1)	4 (3.4)
Thromboembolic event	2 (1.6)	2 (1.6)	7 (5.9)	4 (3.4)
Pulmonary event	8 (6.6)	1 (0.8)	11 (9.3)	3 (2.5)
Dyspnea	13 (10.7)	0 (0)	8 (6.8)	3 (2.5)
Electrolyte disturbance	6 (4.9)	1 (0.8)	7 (5.9)	3 (2.5)
Gastrointestinal anastomotic leak	3 (2.5)	2 (1.6)	3 (2.5)	3 (2.5)
Nausea	70 (57.4)	3 (2.5)	74 (62.7)	2 (1.7)
Fatigue	37 (30.3)	0 (0)	44 (37.3)	2 (1.7)
Cardiac, not otherwise specified	6 (4.9)	2 (1.6)	8 (6.8)	2 (1.7)
Neuropathy	33 (27.0)	1 (0.8)	37 (31.4)	1 (0.8)
Vomiting	47 (38.5)	1 (0.8)	32 (27.1)	1 (0.8)
Anemia	7 (5.7)	6 (4.9)	5 (4.2)	1 (0.8)
Pneumonia	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.7)	1 (0.8)
Postoperative hemorrhage	4 (3.3)	1 (0.8)	2 (1.7)	1 (0.8)
Hypotension	11 (9.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
Sepsis	2 (1.6)	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)
Constipation	32 (26.2)	1 (0.8)	23 (19.5)	0 (0)
Alopecia	19 (15.6)	0 (0)	22 (18.6)	0 (0)
Diarrhea	11 (9.0)	0 (0)	16 (13.6)	0 (0)
Fever	10 (8.2)	0 (0)	14 (11.9)	0 (0)
Dizziness	15 (12.3)	0 (0)	9 (7.6)	0 (0)
Gastroparesis	2 (1.6)	2 (1.6)	1 (0.8)	0 (0)
Intestinal perforation	2 (1.6)	2 (1.6)	0 (0)	0 (0)

5 讨论

该项研究的前期证据非常有限。之前第一项关于HIPEC的随机对照研究来源于希腊^[2]，但该研究的质量却不高^[3]：① 研究没有伦理备案和临床注册（一项极具侵袭性操作的前瞻性随机对照研究）。② 随机流程模糊不清。③ 没有按照正式流程（CONSORT）报告结果。④ 方案无主要研究终点定义，OS起点是从随机开始，诊断开始，还是手术开始？⑤ 样本量计算依据（纳入120例的依据），结论的得出有多大把握度不得而知。⑥ 研究的方法学和统计学语焉不详，非常

简略。⑦ 文章结尾总结“patient outcomes in terms of survival and recurrence”，但全文没有任何有关PFS的数据。根据第一作者在其他场合报道过此临床试验的PFS，结果是两组差异无统计学意义（HIPEC组 vs 对照组为11.5个月 vs 11.8个月）。问题是，没有差异的PFS是如何转化为OS巨大获益的？⑧ 没有展示两组术后系统治疗的数据，不排除两组差异来自后续的治疗。⑨ 对于一项Ⅲ期临床研究，无安全性（术后合并症和死亡率）相关内容。⑩ 对铂类耐药和敏感的亚组分析，不仅没有明确统计方法，铂类耐药的患者长期生存率

超过70%，而既往报道这部分患者低于15%，是否铂类敏感的定义不同？

所以可能本研究才是第一个真正意义上的卵巢癌腹腔热灌注随机对照研究。

本研究无论PFS还是OS都显示HIPEC有显著获益，但腹腔热灌注化疗主要影响因素（铂类化疗药物大剂量使用、腹膜内的给药方式以及高温条件）对研究的影响并不明确。

其次，HIPEC表面上仅仅是手术时间（对照组3.2 h，HIPEC组5.7 h）以及住院时间（对照组8 d，HIPEC组10 d）的延长，在中国更会涉及经济学因素以及医疗资源分配的问题。此外，虽然HIPEC疗效好，但是会带来更多的结肠、回肠造口术，造成患者生活质量下降，尚需卫生经济学进一步评价。

再次，该项试验终点指标无论RFS（10.7个月 vs 14.2个月）还是OS（33.9个月 vs 45.7个月）均比NEJM发表的最佳肿瘤细胞减灭术后对比腹腔内化疗和静脉化疗的研究结果差（PFS：18.3个月 vs 23.8个月；OS：49.7个月 vs 65.6个月），

这提示以后的HIPEC试验设计应该关注适合的亚组人群，将只进行腹腔化疗就有很好预后的人群排除掉。

最后，这项研究是在肿瘤细胞减灭术背景下评论HIPEC，疗效很大程度上会受手术医师水平和中心级别的影响，如何推广到其他条件和中心，此项试验并未给出更多有用的信息。

[参 考 文 献]

- [1] VAN DRIEL W J, KOOLE S N, SIKORSKA K, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(3): 230–240.
- [2] SPILIOTIS J, HALKIA E, LIANOS E, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(5): 1570–1575.
- [3] HARTER P, REUSS A, SEHOULI J, et al. Brief report about the role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in a prospective randomized phase 3 study in recurrent ovarian cancer from spiliotis [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2017, 27(2): 246–247.

（收稿日期：2018-09-20 修回日期：2018-09-30）