



· 医学热点研究解读 ·

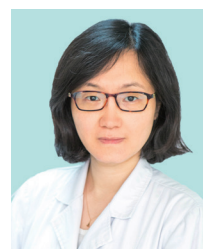
# 探究卡培他滨在可切除胆道癌术后辅助化疗中的作用——BILCAP研究解读



梁 斐 (统计解读)  
复旦大学附属肿瘤医院肿  
瘤预防部, 复旦大学上海  
医学院肿瘤学系



王靖雯 (临床解读)  
复旦大学附属肿瘤医院放  
疗科, 复旦大学上海医学  
院肿瘤学系



邱 萌 (简评)  
四川大学华西医院腹部肿  
瘤科

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.07.011

中图分类号: R735.8 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2019)07-0545-08

## 【简评】

胆道肿瘤 (biliary tract cancer, BTC) 的辅助治疗一直缺乏公认的标准方案, 既往研究多混杂纳入胰腺癌、壶腹部癌及 BTC 患者, 因此各指南推荐的 BTC 辅助治疗方案与胰腺癌相似, 主要包括 5-FU 为基础的术后放化疗、吉西他滨为基础的辅助化疗等。BILCAP 研究是首个显示辅助化疗有望改善胆道癌根治术后患者总生存期 (overall survival, OS) 的 III 期临床研究, 其结果在 2017 年美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 年会报道后备受关注, 目前已被 2019 年《美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南》纳入参考。此研究既具重要临床意义, 也有很多值得思考之处:

(1) BILCAP 研究是目前报道样本量最大的 BTC 辅助治疗随机对照试验, 主要研究终点 OS 虽为阴性结果, 但从 OS 的绝对值上, 辅助化疗组较单纯观察组延长了近 15 个月 (观察组中位 OS 仅为 36.4 个月), 且预设的敏感性分析表明辅助化疗可以显著延长术后无复发生存期 (recurrence-free survival, RFS) 近 7 个月, 提示辅助化疗可以作为 BTC 根治术后减少复发、延长生存期的重要治疗手段。

(2) 该研究采用的辅助化疗方案为单药卡培他滨化疗 6 个月的方案, 与既往胰腺胆管癌辅助化疗中常用的吉西他滨为基础的方案截然不同, 这可能和研究设计的年代相关。基于目前晚期 BTC 一线姑息化疗推荐为 GP 方案, 近期也有 III 期非劣效性研究表明, XELOX 与 GEMOX 方案疗效相似, 如何优化 BTC 辅助化疗方案 (Gem vs Cap, 双药 vs 单药, 疗程优化等) 将是未来的研究方向。

(3) 值得注意的是, 该研究预设亚组分析仅提示男性和低分化者更能从卡培他滨辅助化疗中获益, 一些公认重要的临床病理学预后因素如肿瘤部位、N 分期/美国癌症联合会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 分期、肿瘤大小及 R0/R1 切除情况并未提示获益, 与既往研究存在差异, 此外一些新的病理学因素如脉管/神经侵犯/卫星灶也未加入分析中, 如何筛选高复发转移风险患者接受辅助化疗即细化获益人群值得进一步探究。

(4) 安全性方面, 该研究显示, 辅助化疗组仅 55% 的患者最终完成了 6 个月的卡培他滨 ( $1\ 250\ \text{mg}/\text{m}^2$ ) 治疗。与肠癌患者相比, BTC 患者接受卡培他滨治疗的耐受性似乎更差, 可能与手术方式、营养状态及人种代谢差异相关, 能否通过降低剂量如  $1\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2$  来提高辅助化疗的完成率也是值得实践的方向。

(5) 不同部位的BTC生物学行为和复发转移模式存在异质性, 例如, 肝门胆管癌或胆囊癌更易出现局部复发, 单纯辅助化疗是否足够降低高局部复发率也是未来BTC细化治疗策略需要考量的。

总之, 在多个BTC辅助化疗试验失败之后, BILCAP研究在BTC辅助探索道路上迈出了非常重要的一步, 不仅会改变临床实践, 卡培他滨也成为BTC辅助化疗的标准方案, 也必将增添BTC研究领域的热度, 加快临床研究的步伐。

本期分享的是2019年4月发表在*Lancet Oncol*上的BILCAP研究<sup>[1]</sup>, 是一项探究卡培他滨 (capecitabine) 在可切除胆道肿瘤 (biliary tract cancer, BTC) 术后辅助化疗中作用的随机Ⅲ期临床研究。部分内容参考2017年美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 年会中关于该研究的报道。

## 1 背景

BTC是一大类肿瘤的总称, 包括胆囊癌 (40%)、肝外胆管细胞癌 (35%)、肝内胆管细胞癌 (8%)、壶腹部癌 (13%) 及部分未分类肿瘤 (4%)。BTC有以下特点: ① 发病率低, 仅占全球消化道肿瘤的3%; ② 生存率低, BTC 1年的总生存 (overall survival, OS) 率为22%, 5年的OS率为9% (英格兰和威尔士, 1971—1995年)<sup>[2]</sup>; ③ 可切除率低, 手术是胆道癌唯一的根治机会, 但仅有15%~20%的患者可以手术切除; ④ 术后复发风险高。

对于BTC的治疗一直存在两个疑问: 第1个问题是可切除BTC患者术后辅助化疗能否获益, 辅助治疗或许可以提高局控率, 防止远处转移, 提高患者的OS率; 第2个问题则是选择何种方案辅助化疗更合适。众所周知, 晚期BTC的标准化疗方案是GP方案, 然而对于早期BTC尚未确立标准方案。

2012年发表在*J Clin Oncol*上的Meta分析<sup>[3]</sup>纳入了1960—2010年的20项研究, 共6 712例患者纳入, 该分析旨在探索辅助化疗相比单纯手术能否提高生存率。该研究在总人群中并未发现显著差异 (OR=0.74,  $P=0.060$ ), 但在进行亚组分析时发现, 淋巴结阳性患者 (OR=0.49,  $P=0.004$ ) 和R1切除患者 (OR=0.36,  $P=0.002$ ) 接受辅助治疗均有明显获益。此外, 2002年报道了一项随机对照试验 (1986年4月—1992年6月), 共入组508例, 其中胰腺癌173例, 胆管癌139例,

胆囊癌140例, 壶腹部癌56例<sup>[4]</sup>。该研究采取的是MF (MMC+5-FU) 方案化疗对比观察, 结果提示胆囊癌患者的5年OS率明显提高 (26.0% vs 14.4%,  $P=0.0367$ ), 5年无病生存率 (disease-free survival, DFS) 也有提高 (20.3% vs 11.6%,  $P=0.0210$ ), 但其余瘤种的生存改善差异无统计学意义。

这些研究一定程度上说明了辅助化疗在BTC根治术后是有效果的, 值得进行后续的探索, 但尚缺乏高质量的随机对照临床试验进行佐证。于是, 在2005年左右开始有相关的Ⅲ期随机对照临床试验相继进行, BILCAP研究就是其中具有代表性的一项研究。

## 2 研究概况

该研究纳入的患者是肉眼观察下完全切除的BTC, 主要入选标准包括: 病理学诊断为肝内/肝外/肝门胆管细胞癌、胆总管下段癌、肌层浸润性胆囊癌; 肉眼下完全切除, 包括肝脏/胰腺切除或二者均切除; 美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 体力状况 (performance status, PS) 评分 $\leq 2$ ; 肝肾功能及骨髓造血功能正常; 年龄 $\geq 18$ 岁。主要排除标准包括: 胰腺/壶腹部癌; 黏膜胆囊癌; 术后未完全恢复或胆道梗阻未解除; 既往有BTC放疗史。

患者按照1:1随机入组到观察组 (205例) 和治疗组 (205例, 卡培他滨1 250 mg/m<sup>2</sup>, 每天2次, 第1~14天, 共8个疗程)。分层因素包括手术中心、原发肿瘤部位、切除状态和PS评分 (图1)。主要研究终点为OS; 次要研究终点为无复发生存 (recurrence-free survival, RFS) 率、

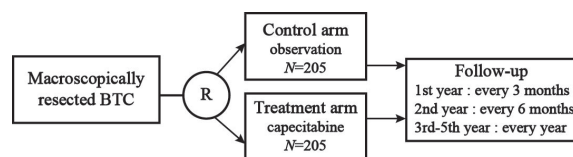


图1 研究设计

Fig. 1 Research design

毒性、生活质量（QLQ-C30，QLQ-LMC21，EuroQoL-5D-5L）和卫生经济学评估。

### 3 研究设计统计学解读

辅助治疗研究的终点通常包括OS、DFS或RFS。DFS相对于OS作为主要研究终点的优势在于其不受后续治疗的影响，而且由于DFS比OS出现的时间更早，所需随访时间更短，需要的样本量更小。而OS作为主要研究终点的优势则在于其是金标准，结果客观，测量简单。该研究选择OS而不是DFS（RFS）作为主要研究终点的原因是由于预计的BTC患者的中位OS较短——预计2年的OS率从20%提高到32%，对应中位生存时间从10.3个月提高到14.6个月。并且后续无标准治疗，因此后续治疗对OS的影响较小。

在样本量的计算方面，三期临床研究的样本量计算主要取决于以下4个变量：① 检验效能（ $1-\beta$ ）；②  $\alpha$ （假阳性的概率）；③ 预计临床获益大小（例如，OS的HR，中位OS的延长幅度，X年OS的增加幅度）；④ 入组时间和随访时间。前3个变量决定了需要的事件数，第4个变量则决定了累计事件数所需要的人组人数。所以，肿瘤Ⅲ期临床研究最关键的是达到预计的事件数，而不是样本量。

该研究预计2年的OS从20%提高到32%，对应的HR=0.71；双侧 $\alpha=0.05$ ，Power=80%。计算需要入组360例，270个死亡事件。但在2013年7月，独立数据监察委员会（Independent Data Monitoring Committee, IDMC）通过对数据的分析发现事件的发生率远低于预期，累积达到所需要的270个事件数所需时间过长。为确保研究如期完成，将样本量计算修订为：预计2年OS率从60%提高到71%，对应的HR=0.69，双侧 $\alpha=0.05$ ，Power=80%。此时需要的事件数为234个。并且为了尽快累积到需要的234个事件数，研究者增加了样本量，最终入组了447例。

统计学分析包括主要分析〔针对意向性治疗（intention-to-treat, ITT）人群，调整分层因素后计算的HR〕和敏感性分析〔针对符合方案（per-protocol, PP）人群，调整分层因素和其他预后因素后计算的HR〕。HR的计算基于COX等比例风险模型。

### 4 研究结果

一共有753例患者接受筛查，447例患者接受随机分组。其中卡培他滨组223例，观察组224例。在治疗期间由于疾病进展或不良反应，最后两组的PP集分别是220例和210例。第1例患者在2006年7月入组，最后在2014年完成了入组，整个研究的跨度达8年。入组流程图见图2。

无论是肝肾功能及骨髓造血功能，还是肿瘤部位及手术切除的状态，两组患者基线特征均衡（表1）。

在ITT分析中，卡培他滨组的中位OS为51.1个月，观察组为36.4个月。相比观察组，卡培他滨辅助治疗的OS延长15个月（HR=0.81，95% CI: 0.63~1.04， $P=0.097$ ）。由于HR的可信区间上限超过了1，因此差异无统计学意义。在ITT集调整了预后因素（包括淋巴结状态、疾病分化、性别）的敏感性分析中，HR=0.71（95% CI: 0.55~0.92， $P=0.010$ ）。PP集上也看到了同样的差异，且差异有统计学意义（HR=0.75，95% CI: 0.58~0.97， $P=0.028$ ，图3）。

OS的亚组分析显示，在男性和肿瘤分化差的患者中使用卡培他滨可能潜在获益，但是整体的异质性差异均无统计学意义（图4）。两组的中位RFS分别是24.4和17.5个月（ITT分析，HR=0.75，95% CI: 0.58~0.98， $P=0.033$ ）。根据COX风险模型，0~24个月的RFS的HR差异有统计学意义，24~60个月的差异无统计学意义。最后的HR值以0~24个月为主。

在不良反应方面，卡培他滨组有20.7%的患者出现了3~4级的手足综合征，其他的不良反应都是可以接受的，没有与化疗相关的死亡发生。两组生活质量差异无统计学意义，除了卡培他滨组患者的味觉、周围神经痛和社交功能较观察组更差。

### 5 讨论与思考

该研究在2017年ASCO年会公布结果后引起了强烈反响。2019年ASCO指南更新，推荐可切除BTC术后应该接受为期6个月的卡培他滨辅助化疗（推荐类型为基于证据推荐，获益超过风险，证据质量中等，推荐强度为中等）。这一推荐正是基于BILCAP研究、法国的PRODIGE-12研

究和日本的BCAT研究。

2019年年初, PRODIGE-12的研究结果发布<sup>[5]</sup>。该研究的设计和BILCAP研究大同小异, 只是辅助治疗采取吉西他滨和奥沙利铂的方案。两组的中位RFS为30.4和18.5个月(HR=0.88, P=0.48); 中位OS为75.8和50.8个月(HR=1.08, P=0.74)。由于差异无统计学意义, 所以指南并不推荐GEMOX方案辅助化疗。而日本的BCAT研究采用的方案是吉西他滨

单药对比观察<sup>[6]</sup>。主要研究终点是OS, 次要研究终点包括RFS和不良反应。该研究共纳入225例患者, 结果显示两组的中位OS(吉西他滨组 vs 观察组: 62.3个月 vs 63.8个月; HR=1.01, P=0.964)和中位RFS(吉西他滨组 vs 观察组: 36.0个月 vs 39.9个月; HR=0.93, P=0.693)差异均无统计学意义。而且吉西他滨组的血液学毒性明显增加, 因此并不推荐吉西他滨单药方案作为辅助治疗方案。

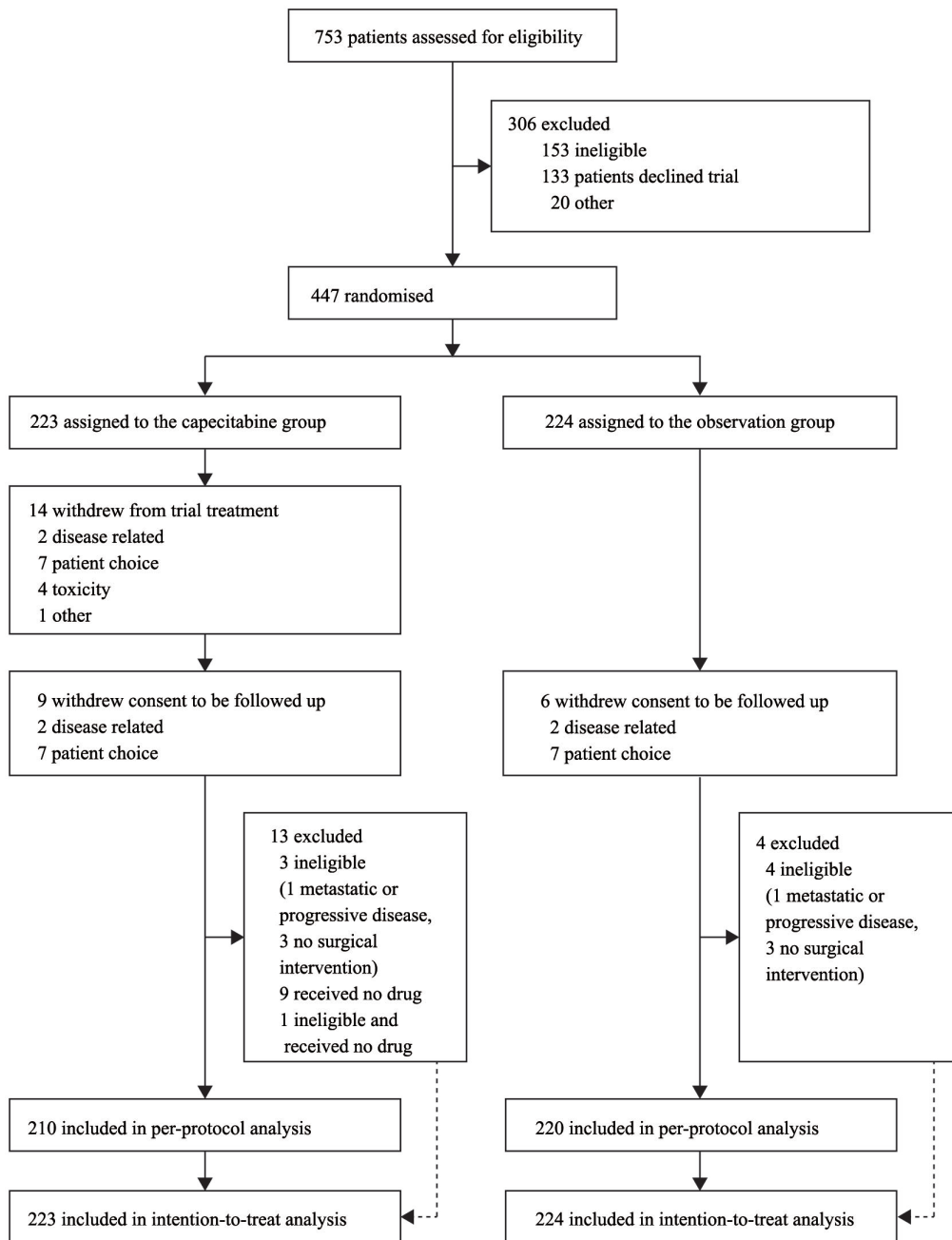


图 2 流程图

Fig. 2 Flow chart

表 1 患者基线特征

Tab. 1 Baseline characteristics of patients

Characteristic	Capecitabine group (N=223)	Observation group (N=224)
Gender <i>n</i> (%)		
Female	112 (50)	111 (50)
Male	111 (50)	113 (50)
Age/year	62 (55-68)	64 (55-69)
Primary tumor site <i>n</i> (%)		
Intrahepatic cholangiocarcinoma	43 (19)	41 (18)
Hilar cholangiocarcinoma	65 (29)	63 (28)
Muscle-invasive gallbladder carcinoma	39 (17)	40 (18)
Mucosal gallbladder carcinoma	0 (0)	0 (0)
Lower common bile duct cholangiocarcinoma	76 (34)	80 (36)
Resection status <i>n</i> (%)		
R0	139 (62)	140 (63)
R1	84 (38)	84 (38)
ECOG performance status <i>n</i> (%)		
0	100 (45)	101 (45)
1	116 (52)	116 (52)
2	7 (3)	7 (3)
Tumor stage <i>n</i> (%)		
I	57 (26)	61 (27)
II	137 (61)	144 (64)
III	28 (13)	18 (8)
IV	1 (<1)	0 (0)
Missing data	0 (0)	1 (<1)
Lymph node status <i>n</i> (%)		
N <sub>0</sub>	115 (52)	121 (54)
N <sub>1</sub>	108 (48)	102 (46)
Missing data	0 (0)	1 (<1)
Disease grade <i>n</i> (%)		
Well differentiated	34 (15)	36 (16)
Moderately differentiated	110 (49)	120 (54)
Poorly differentiated	64 (29)	56 (25)
Not determined	12 (5)	9 (4)
Not known	3 (1)	2 (1)
Missing data	0 (0)	1 (<1)
Haemoglobin $\rho_B$ /(g·dL <sup>-1</sup> )	12 (12-13)	13 (12-14)
White blood cell count, $\times 10^9/L$	7 (6-8)	7 (6-8)
Absolute neutrophil count, $\times 10^9/L$	4 (3-5)	4 (3-5)
Platelet count, $\times 10^9/L$	279 (231-346)	280 (243-343)
Glomerular filtration rate/(mL·min <sup>-1</sup> )	92 (77-113)	94 (77-111)
Aspartate aminotransferase $z_B$ /(U·L <sup>-1</sup> )	27 (22-35)	27 (20-38)
Alanine aminotransferase $z_B$ /(U·L <sup>-1</sup> )	27 (20-41)	26 (18-40)
Bilirubin $c_B$ /( $\mu$ mol·L <sup>-1</sup> )	8 (6-10)	8 (5-11)
Creatinine $c_B$ /( $\mu$ mol·L <sup>-1</sup> )	67 (58-76)	67 (58-77)
Tumor size <i>D</i> /mm	25 (19-45)	25 (20-44)
Resection type <i>n</i> (%)		
Liver	129 (58)	124 (55)
Pancreas	92 (41)	97 (43)
Other	2 (1)	2 (1)
Missing data	0 (0)	1 (<1)

Data are *n* (%) or median (IQR). N<sub>0</sub>: Negative; N<sub>1</sub>: Positive; R0: Negative resection margin; R1: Positive resection margin

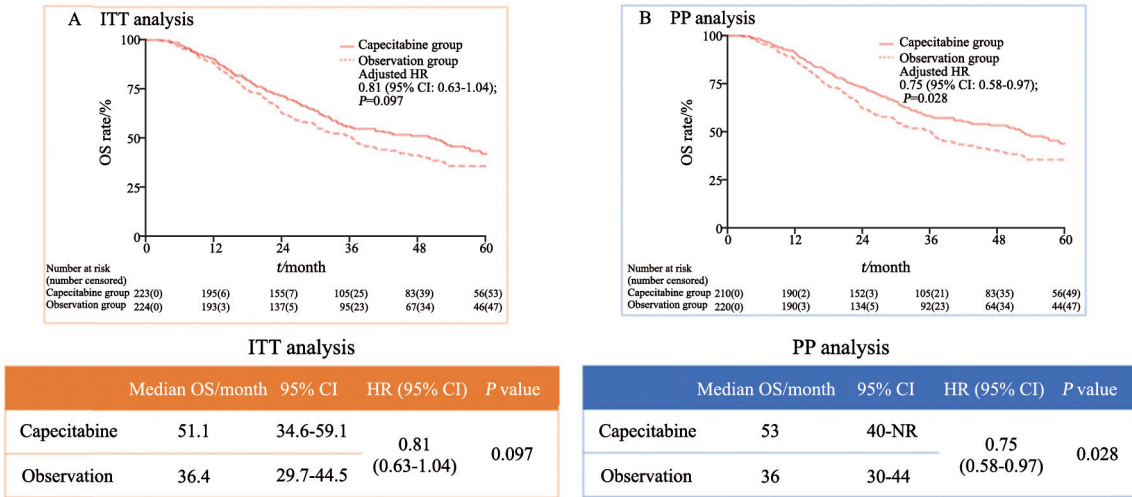


图3 ITT分析和PP分析的OS

Fig. 3 OS of ITT analysis and PP analysis

Planned sensitivity analyses in the ITT adjusting for prognostic factors; Resulted in an OS HR of 0.71 (95% CI 0.55-0.92; P=0.010)

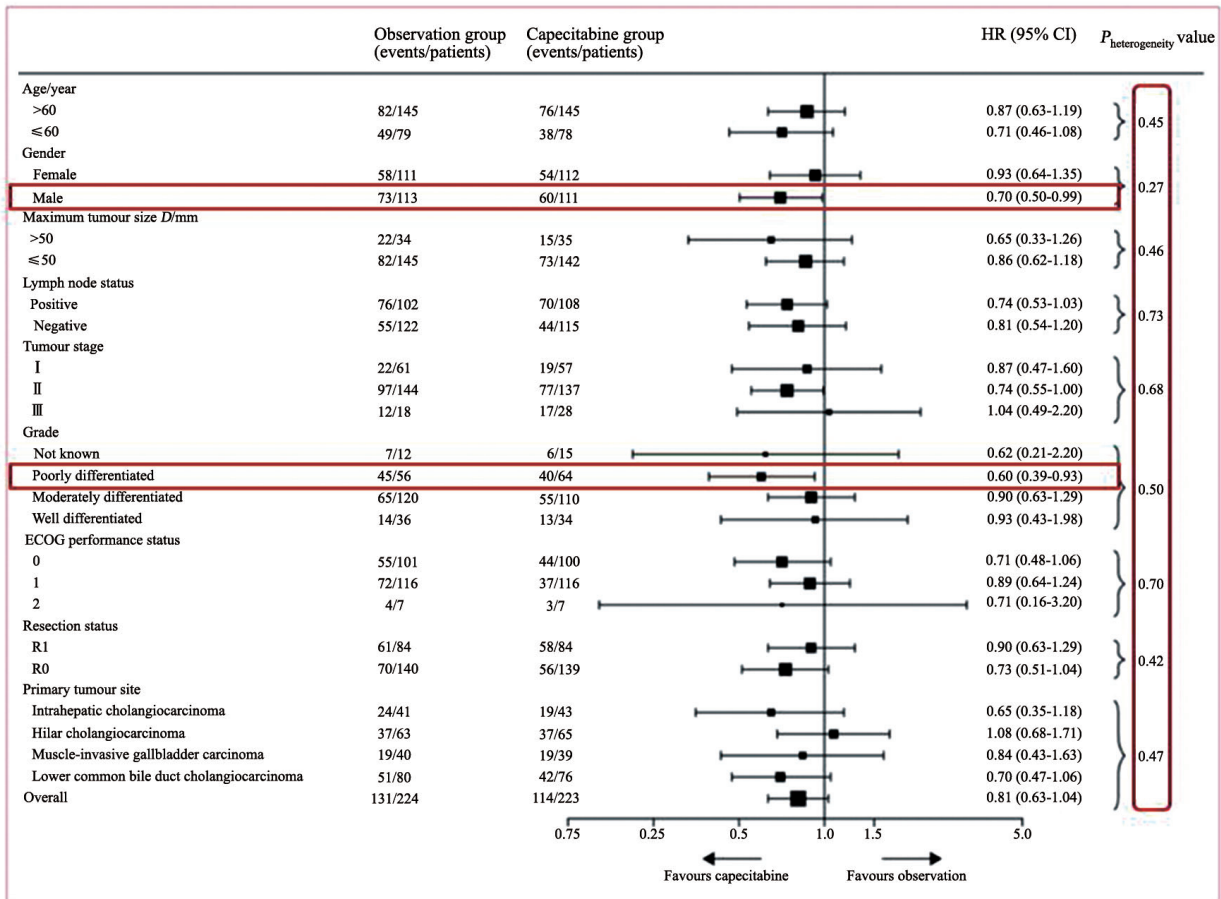


图4 OS的亚组分析

Fig. 4 Subgroup analysis of OS

因此，BILCAP研究回答了术后是否需要辅助治疗的问题，它作为第1个随机对照试验

填补了当前临床实践的空白。也确立了卡培他滨作为BTC术后辅助治疗的标准方案。所以，

2019年《美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南》的更新,对于可切除BTC术后R0和R1切除的患者,推荐以5-FU为基础的放化疗。这个推荐的证据级别最初只是多学科团队协作(multiple disciplinary team, MDT)或专家共识,正是由于该研究的结果,目前已经成为了1B类的证据。

对于卡培他滨是否是最佳治疗选择,目前也有研究在进一步探索。德国的ACTICCA-1研究(NCT02170090),采用的是GP方案对比观察,探索能否将晚期胆管癌的标准治疗方案同样应用到辅助治疗中。在2017年公布了卡培他滨获益之后,该研究也做了研究方案的修订,将对照组改成了卡培他滨单药化疗。除了德国的研究,日本也在开展一项随机对照临床试验,采用S-1单药对比观察,以OS作为主要研究终点。希望这些研究结果能给我们带来更多的临床实践指导。

从统计学的角度看,本研究的结果存在两个问题。首先,主要研究结果是阴性,但是中位OS延长了近15个月,体现了统计学意义和临床意义存在冲突。其次,ITT集结果是阴性,PP集结果是阳性,ITT和PP结果存在冲突。

这个问题是在做临床试验中经常遇到的,主要研究结果失败,接下来应该怎么做?2018年*N Engl J Med*发表了一篇综述给大家指路——如果主要研究终点失败了,可以从以下10个问题中探索是否有新的证据来支持你的结果(表2)。

表2 主要研究结果失败后需要问的问题

Tab. 2 Questions to ask when the primary outcome fails

Question
Is there some indication of potential benefit?
Was the trial underpowered?
Was the primary outcome appropriate (or accurately defined)?
Was the population appropriate?
Was the treatment regimen appropriate?
Were there deficiencies in trial conduct?
Is a claim of noninferiority of value?
Do subgroup findings elicit positive signals?
Do secondary outcomes reveal positive findings?
Can alternative analyses help?
Does more positive external evidence exist?
Is there a strong biologic rationale that favours the treatment?

该研究涉及到其中的4个问题:①是否有临床获益?②人群是否合适?③次要研究终点是否有阳性结果?④其他的分析方法是否支持该结果?临床获益的大小:中位OS从36.4个月提高到51.1个月,延长近15个月,毫无疑问具有临床意义。延长15个月的结果是否稳健?中位数据的稳健性存在疑问。中位OS通常理解为50%的患者可以生存的时间,由于删失数据的存在,中位OS不能精确获得,通常通过Kaplan-Meier曲线与50%生存率的交叉点估计中位OS。中位OS的可信度取决于数据成熟度(事件发生的比例),风险数代表真正随访到某个时间点的患者数。中位OS的可信区间反映了中位OS估计的可信程度。该研究试验组中位OS为51.1个月(95% CI: 34.6~59.1),对照组中位OS为36.4个月(95% CI: 29.7~44.5)。两组中位OS的可信区间大范围重叠,差异无统计学意义,15个月中位OS的延长可能夸大了两组之间实际的差异。因此,当中位OS数据不够稳健时,推荐统计2年OS。为什么统计2年OS?因为在本研究中所有患者随访时间都超过了2年,因此2年OS是稳定的。

该研究2年OS:卡培他滨组为71.7%,观察组为63.1%;3年OS:卡培他滨组为56.3%,观察组为51.3%(图5)。为什么要统计3年OS?欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)发布过评价药物临床价值的指南,对辅助治疗中临床获益的大小分了A、B、C等级。A等级就是如果3年OS延长超过5%。

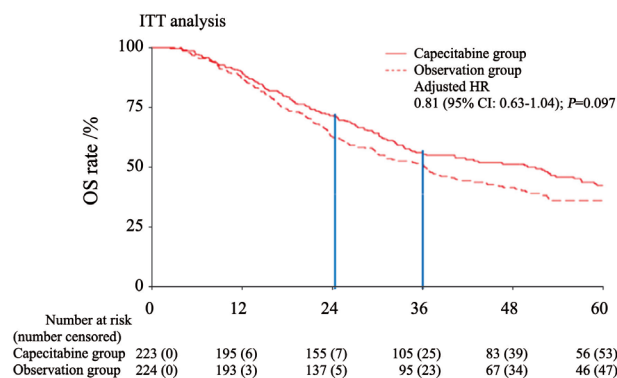


图5 2年和3年OS

Fig. 5 OS of 2 years and 3 years

虽然5%看起来不是那么高,但是已经是最高等级了。

最后我们看下不同分析集的含义。全分析集(full analysis set, FAS)/ITT集原则:随机到哪里就是哪里;不管实际接受何种治疗。PP集:完成了预先确定的治疗量:如预期剂量的80%~120%;主要指标可以测定;没有重大的对方案的违反。安全性数据集(safety set, SS):随机后至少服用1次研究药物,至少有1次安全性评价的对象,不论有无疗效记录。从定义可以看出,ITT集是非常严格的,无人为操纵空间,相比PP集可能会低估疗效。PP分析可看作是FAS结果的敏感性分析。优效性研究以ITT结果为准;非劣效研究需要同时关注ITT集和PP集结果。

该研究最主要的分析是在ITT集里针对分层因素调整后的HR结果:HR=0.81。PP集里针对分层因素调整后的HR结果:HR=0.75, *P*值提示差异有统计学意义。ITT集里针对分层和预后因素调整后的HR=0.71。因此,敏感性分析提示可能有临床获益存在。但是从统计学角度来看,该研究还是一个阴性的结果。

## 7 结果总结

主要研究终点没有达到,是阴性结果。敏感性分析表明,卡培他滨辅助治疗可能具有一定的效果。2年OS提高8%或3年OS提高5%,具有临床获益。次要研究终点的分析也提示卡培他滨辅助

治疗可能具有临床获益。是否可以改变临床实践需要综合考虑临床获益的大小、现有治疗手段、不良反应及卫生经济学评价。

## [参 考 文 献]

- [1] PRIMROSE J N, FOX R P, PALMER D H, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(5): 663–673
- [2] DEOLIVEIRA M L, CUNNINGHAM S C, CAMERON J L, et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution [J]. *Ann Surg*, 2007, 245(5): 755–762.
- [3] HORGAN A M, AMIR E, WALTER T, et al. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(16): 1934–1940.
- [4] TAKADA T, AMANO H, YASUDA H, et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma [J]. *Cancer*, 2002, 95(8): 1685–1695.
- [5] EDELINE J, BENABDELGHANI M, BERTAUT A, et al. Gemcitabine and oxaliplatin chemotherapy or surveillance in resected biliary tract cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI): a randomized phase III study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(8): 658–667.
- [6] EBATA T, HIRANO S, KONISHI M, et al. Randomized clinical trial of adjuvant gemcitabine chemotherapy versus observation in resected bile duct cancer [J]. *Br J Surg*, 2018, 105(3): 192–202.

(收稿日期: 2019-06-20 修回日期: 2019-07-01)