



首页

按期浏览

文章

专业领域

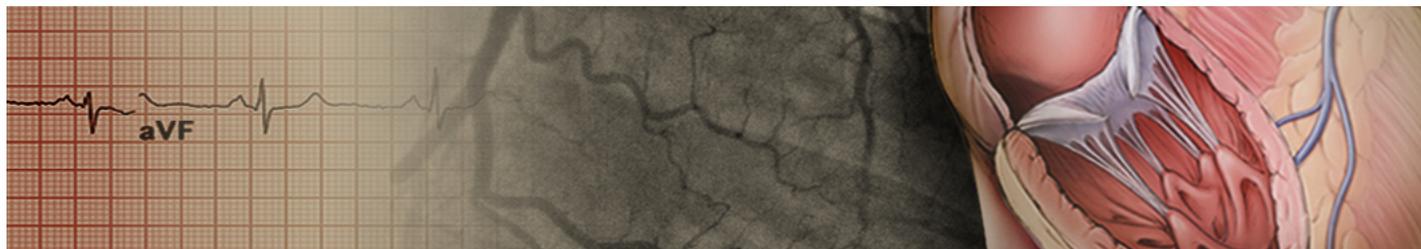
读者中心

投稿前咨询

关于我们

HaroldWu

退出



文章阅读

卵巢癌的腹腔热灌注化疗

文章作者：Willemien J. van Driel, M.D., Ph.D., Simone N. Koole, M.D., Karolina Sikorska, Ph.D., Jules H. Schagen van Leeuwen, M.D., Ph.D., Henk W.R. Schreuder, M.D., Ph.D., Ralph H.M. Hermans, M.D., Ph.D., Ignace H.J.T. de Hingh, M.D., Ph.D., Jacobus van der Velden, M.D., Ph.D., Henriëtte J. Arts, M.D., Ph.D., Leon F.A.G. Massuger, M.D., Ph.D., Arend G.J. Aalbers, M.D., Victor J. Verwaal, M.D., Ph.D., Jacobien M. Kieffer, Ph.D., Koen K. Van de Vijver, M.D., Ph.D., Harm van Tinteren, Ph.D., Neil K. Aaronson, Ph.D., and Gabe S. Sonke, M.D., Ph.D.

From the Departments of Gynecology (W.J.D., S.N.K.), Biometrics (K.S., H.T.), Surgical Oncology (A.G.J.A.), Pathology (K.K.V.V.), and Medical Oncology (S.N.K., G.S.S.) and the Division of Psychosocial Research and Epidemiology (J.M.K., N.K.A.), the Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, the Center for Gynecologic Oncology Amsterdam, Amsterdam (W.J.D., S.N.K., J.V.), the Dutch Gynecologic Oncology Group (W.J.D., J.H.S.L., H.W.R.S., R.H.M.H., J.V., H.J.A., L.F.A.G.M., G.S.S.), the Department of Obstetrics and Gynecology, Academic Medical Center, Amsterdam (J.V.), the Department of Obstetrics and Gynecology, Sint Antonius Hospital, Nieuwegein (J.H.S.L.), the Department of Gynecologic Oncology, UMC Utrecht Cancer Center, University Medical Center Utrecht, Utrecht (H.W.R.S.), the Departments of Gynecology and Obstetrics (R.H.M.H.) and Surgery (I.H.J.T.H.), Catharina Hospital, Eindhoven, the Dutch Peritoneal Oncology Group (I.H.J.T.H., A.G.J.A.), the Department of Gynecologic Oncology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen (H.J.A.), and the Department of Gynecologic Oncology, Radboud University Medical Center, Nijmegen (L.F.A.G.M.) — all in the Netherlands; and the Department of Surgery, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark (V.J.V.). Address reprint requests to Dr. van Driel at the Department of Gynecology, U1-14 the Netherlands Cancer Institute, 1006 BE Amsterdam, the Netherlands, or at w.v.driel@nki.nl.

发表日期：2018-01-18

文章索引：N Engl J Med 2018; 378:230-240

英文标题：Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer

原文地址：[查看原文](#)

相关阅读

期刊荟萃 腹腔静脉联合化疗以延长卵巢癌患者的生存期，但是有何代价？

述评

腹腔热灌注化疗联合细胞减灭术有望成为晚期卵巢癌的一线治疗方案

林仲秋†, 杨贤子‡, 崔书中*[‡]

† 中山大学孙逸仙纪念医院妇科肿瘤专科; ‡ 广州医科大学附属肿瘤医院腹部综合科

* 通讯作者

基于美国妇科肿瘤组 (GOG) -172 试验结果, 细胞减灭术 (cytoreductive surgery, CRS) 辅以腹腔化疗成为晚期卵巢癌的推荐治疗方案 (I 类证据)¹。但腹腔内化疗引起的导管相关并发症、对该化疗方式不耐受等问题限制了该方案在临床上广泛推广和应用²。

近年来, 腹腔热灌注化疗 (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC) 作为治疗盆腹腔恶性肿瘤或转移肿瘤的一种手段再次在临床上兴起。HIPEC 通过一套精密的腹腔内灌注治疗系统实现对腹腔内热化疗的精准控温, 从而达到预防和治疗腹腔恶性肿瘤的种植性转移。HIPEC 在治疗胃癌、结直肠癌、腹腔假性黏液瘤等肿瘤腹膜转移和控制恶性腹腔积液方面具有独特优势, 已获得 I 级证据³。

虽然有研究证实晚期卵巢癌患者可以从 HIPEC 治疗中获益, 但这些证据的质量不高, 多为单中心小样本的研究或回顾性研究^{4,5}。因此, 妇科肿瘤专业亟须 HIPEC 治疗晚期卵巢癌的大样本、多中心、随机对照临床试验。

2018 年 1 月 18 日出版的《新英格兰医学杂志》报道了首个 HIPEC 治疗 3 期卵巢癌的多中心、随机对照的临床试验结果。该试验在欧洲两个国家的 8 个中心入组 254 例患者。研究发现, 与单纯手术组相比, 手术+HIPEC 组的中位无复发生存时间和中位总生存时间分别延长了 3.5 个月和 11.8 个月。两组治疗相关副作用和生活质量方面无统计学差异, 均有 90% 以上的患者完成了整个治疗方案。这些发现提示 HIPEC 治疗较 GOG-172 研究推荐的方案更易被接受。当然, 这一推论需进一步通过比较 HIPEC 和腹腔内化疗加以证实。

在该研究中，术后加HIPEC治疗虽然明显延长患者总生存时间，但并没有在中位无复发生存方面表现出显著优势。其原因可能包括：一是该试验入组例数较少；二是HIPEC治疗时温度偏低（40℃），而目前普遍认为43℃是发挥HIPEC热效应杀死肿瘤细胞的最佳温度⁶（需要注意的是，论文未说明出水和入水温度）；三是顺铂单药HIPEC治疗疗效有限。基于2016年一项卵巢癌紫杉醇/顺铂HIPEC疗效对比研究结果⁷，顺铂联合紫杉醇HIPEC治疗可能获得更好的疗效和生存率。

由于该试验入组患者为预后较差、无法直接行CRS的Ⅲ期卵巢癌患者，因此，所有患者均接受3个周期的术前TC方案化疗，这使得两组满意减瘤完成率高达97%。结合另外两项新辅助化疗的临床研究结果^{8,9}，该试验结果进一步奠定了新辅助化疗在晚期卵巢癌（肿瘤负荷较重）中的重要地位。

该试验结果虽然作为I类证据证实HIPEC治疗能延长晚期卵巢癌患者的无复发生存和总生存，但存在样本量少、HIPEC温度较低和未使用联合化疗药物等问题，因此开展更多中心、更大样本量、更精准控温和HIPEC时使用铂类和紫杉醇的联合化疗的临床研究方案将成为明确HIPEC在晚期卵巢癌中临床应用价值的重要途径，这必将改写卵巢癌临床指南。

中国学者通过研发新一代HIPEC治疗设备解决了HIPEC精准控温测温、高精度控流、大容量灌注的HIPEC的技术问题。因此，近几年相关的3期临床试验正在中国如火如荼地进行，其中包括NCT03180177、NCT03373058和NCT03371693等。这3项正在开展的临床试验将解答上文中临床研究结果无法证实的问题，如：HIPEC是否能成为肿瘤负荷重的晚期卵巢癌的新辅助化疗方案？手术联合HIPEC是否对初治直接接受细胞减灭术的卵巢癌患者更加有效？HIPEC是否对复发性卵巢癌有效，安全性如何？以上3个临床试验将为探索符合中国人群的HIPEC治疗方案提供至关重要的临床I类证据，让我们拭目以待。

参考文献

1. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354:34-43.
2. Wright AA, Cronin A, Milne DE, et al. Use and Effectiveness of Intraperitoneal Chemotherapy for Treatment of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:2841-7.
3. Lambert LA. Looking up: Recent advances in understanding and treating peritoneal carcinomatosis. *CA Cancer J Clin* 2015;65:284-98.
4. van Driel WJ, Lok CA, Verwaal V, Sonke GS. The role of hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy in ovarian cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2015;16:14.
5. Cowan RA, O'Ceirbhail RE, Zivanovic O, Chi DS. Current status and future prospects of hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) clinical trials in ovarian cancer. *Int J Hyperthermia* 2017;33:548-53.
6. Li Y, Zhou Y-F, Liang H, et al. Chinese expert consensus on cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal malignancies. *World Journal of Gastroenterology* 2016;22:6906.
7. Cascales-Campos P, Lopez-Lopez V, Gil J, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with paclitaxel or cisplatin in patients with stage III-C/IV ovarian cancer. Is there any difference? *Surg Oncol* 2016;25:164-70.
8. Vergote I, Trope CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010;363:943-53.
9. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015;386:249-57.

根据《NEJM医学前沿》对出版时作者利益冲突声明的规定，作者提供了[相关利益冲突披露表格](#)（COI Disclosure Form）。

摘要

背景

新诊断的晚期卵巢癌的治疗通常包括肿瘤细胞减灭术和全身化疗。本试验旨在探索中间性细胞减灭术（interval cytoreductive surgery）中加腹腔内热灌注化疗（HIPEC）能否改善接受新辅助化疗的Ⅲ期上皮性卵巢癌患者的结局。

方法

在一项多中心、开放标签的3期临床试验中，我们随机分配245例患者接受中间性肿瘤细胞减灭术联合或不联合顺铂的HIPEC（100 mg/m²），上述患者经3个周期卡铂（曲线下面积，5~6 mg/[mL·min]）和紫杉醇（175 mg/m²体表面积）治疗后至少达到疾病稳定。在认为以下手术可行的情况下，手术时对患者进行随机分组：手术后无可见病灶（完全细胞减灭）或者手术后仅有一个或多个直径≤10 mm的残余肿瘤（满意细胞减灭）。术后再进行3个周期的卡铂和紫杉醇治疗。研究主要终点是无复发生存期。关键的次要终点为总生存期和副作用。

结果

在意向性治疗分析中，110/123例（89%）接受细胞减灭术不联合HIPEC（手术组）的患者及99/122例（81%）接受细胞减灭术联合HIPEC（手术+HIPEC组）的患者发生了疾病复发或死亡（疾病复发或死亡风险比[HR]，0.66；95%置信区间[CI]，0.50~0.87；P=0.003）。手术组的中位无复发生存期为10.7个月，手术+HIPEC组的中位无复发生存期为14.2个月。中位随访4.7年时，手术组及手术+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）。手术组的中位总生存期为33.9个月，手术+HIPEC组的中位总生存期为45.7个月。两组中发生3或4级不良事件的患者比例相似（手术组为25%，手术+HIPEC组为27%，P=0.76）。

结论

在Ⅲ期上皮性卵巢癌患者中，在中间性肿瘤细胞减灭术中加入HIPEC比单纯手术获得了更长的无复发生存期和总生存期，且并未导致更高的副作用发生率（由荷兰癌症学会[Dutch Cancer Society]资助；ClinicalTrials.gov注册号为NCT00426257；EudraCT注册号为2006-003466-34）。

卵巢癌是西方国家所有妇科癌症中死亡率最高的一种。大多数卵巢癌患者在接受诊断时癌症已进展至晚期，癌细胞已从卵巢扩散至腹膜表面。对于晚期癌症，最有效的治疗手段包括通过手术最大限度地减少肿瘤负荷，随后进行6个周期的卡铂和紫杉醇静脉化疗，或者在3个化疗周期之后进行中间性肿瘤细胞减灭术¹⁻⁴。腹腔内化疗增加了递送到腹膜表面的药物，与静脉化疗相比，能更高效地消除残余的微观腹膜病灶，从而可能改善患者结局。

静脉和腹腔内化疗的联合应用已被证明能够延长初次细胞减灭术后Ⅲ期卵巢癌患者的总生存期⁵⁻⁷。导管相关性问题和对患者配合治疗的要求增多以及胃肠和肾脏副作用阻碍了该治疗方法在大多数国家的应用。在手术结束时实施腹腔内化疗可克服大多数上述缺点，同时保留其优势。

手术期间可在加温后递送的腹腔内化疗称为腹腔热灌注化疗（HIPEC）。通过加温增加了化疗在腹膜表面的渗透，并通过阻碍DNA修复以增加癌症对化疗的敏感性。通过加温还可诱导细胞凋亡，并激活作为自然杀伤细胞受体的热休克蛋白，抑制血

管生成,并通过促进蛋白质变性以产生直接细胞毒性效应⁸⁻¹¹。在中间性肿瘤细胞减灭术中加入HIPEC以治疗卵巢癌具有可行性,但尚缺乏来自随机试验的疗效数据^{12,13}。

我们报告了在国际妇产科联合会(International Federation of Gynecology and Obstetrics) III期卵巢、输卵管或腹膜癌患者中(经3个周期卡铂和紫杉醇新辅助化疗后至少达到疾病稳定)开展的一项随机、开放标签的3期临床试验结果,试验患者接受了中间性肿瘤细胞减灭术联合或不联合HIPEC治疗。

方法

试验监督

该试验由执行委员会设计,其中包括主要研究人员和一名统计学家。试验方案已获得相关机构审查委员会的批准,试验方案及本文全文可在NEJM.org获取。数据由荷兰综合癌症组织(Netherlands Comprehensive Cancer Organisation)收集。最终的数据收集和分析由阿姆斯特丹荷兰癌症研究所生物计量部(Department of Biometrics, Netherlands Cancer Institute, Amsterdam)数据协调中心的人员进行。第一作者撰写了本文初稿。所有对本文后续修改做出贡献的作者均同意投稿发表,并保证数据和分析的准确性和完整性,以及遵照研究方案开展试验。申办方与作者或参与机构之间未签署保密协议。

患者

符合入选条件的患者患有新诊断的III期上皮性卵巢癌、输卵管癌或腹膜癌,并且因为腹部病灶范围太大而无法实施初次肿瘤细胞减灭术,或者因为已经实施手术但手术不完全(即在手术之后,存在一个或多个直径>1 cm的残余肿瘤),因此转诊接受新辅助化疗。纳入标准还包括世界卫生组织体力状态评分0~2分(0~5分量表,评分较高表示体力较差)、正常的血细胞计数和充分的肾功能。所有患者在入组前都提供了书面知情同意书。

试验设计

我们实施了一项多中心、随机、开放标签的3期临床试验,以比较中间性肿瘤细胞减灭术联合HIPEC与中间性肿瘤细胞减灭术不联合HIPEC之间的疗效和安全性。已接受3个周期卡铂(曲线下面积:5~6 mg/[mL·min])和紫杉醇(175 mg/m²体表面积)新辅助化疗的患者可以在进行中间性肿瘤细胞减灭术之前登记参与试验。在手术时,对预期可实施完全或满意细胞减灭术的患者进行随机分组。完全细胞减灭术的定义为手术后无可见病灶(残余病灶分类,R-1);满意细胞减灭术的定义为手术后仍有一个或多个直径小于2.5 mm(R-2a)或直径为2.5~10 mm(R-2b)的残余肿瘤;不完全细胞减灭术的定义为手术后仍有一个或多个直径超过10 mm的残余肿瘤。出于手术安排方面的原因,8个参与中心中,有2个在手术前进行了诊断性腹腔镜检查,以评估完全或满意细胞减灭术是否可行。

在手术时,按1:1的比例,随机分配患者接受中间性肿瘤细胞减灭术联合HIPEC(手术+HIPEC组)或不联合HIPEC(手术组)。采用最小化程序进行随机分组,根据既往手术史(是与否)、手术所在医院以及腹腔受累区域数量(0~5 vs. 6~8)进行分层。

本试验在8所医院实施,其医务人员在给腹膜疾病(由结肠癌或假性黏液瘤引起)患者实施HIPEC方面有丰富经验。在细胞减灭术结束时,实施开放式HIPEC(有关过程的详细信息见研究方案)。简而言之,腹部充满生理盐水,采用滚压泵使这些盐水连续循环,过程中经过热交换器。通过热生理盐水的循环,腹腔内温度保持在40°C(104°F)。随后,以100 mg/m²的剂量及1 L/min的流速灌注顺铂(开始灌注50%,30分钟时灌注25%,60分钟时灌注25%)。调整灌注量以确保整个腹腔暴露于灌注液中。HIPEC过程总时长为120分钟,包括90分钟的灌注期。在灌注结束时,使用引流管尽可能排空腹腔内灌注液。为预防毒性,在灌注开始时,静脉推注硫代硫酸钠(9 g/m²,共200 mL),然后在6小时内持续输注(9 g/m²,共1,000 mL)。热灌注期间及手术后3小时内,尿量应保持在至少1 mL/(kg·h)。

手术后,患者再接受3个周期的卡铂和紫杉醇治疗。随访期间,每3个月进行一次体检和血清癌抗原125(CA-125)水平测定,持续2年,随后每6个月复查一次,直至完成化疗后5年。在最后一个化疗周期结束后1、6、12和24个月进行计算机断层扫描。在随机分组前2周内,第4个化疗周期之前,化疗完成后1周以及随访期间第3、6、9、12、15、18、21和24个月时,患者完成健康相关生活质量问卷,包括欧洲癌症研究和治疗组织(European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC)生活质量问卷-核心30项(QLQ-C30)、生活质量问卷-卵巢癌模块(QLQ-OV28)及生活质量问卷-结直肠癌模块(QLQ-CR38)。

终点

主要终点是无复发发生期,即从随机分组到疾病复发或进展或因任何原因死亡的时间,以先发生者为准。根据妇科癌症组(Gynecologic Cancer InterGroup, GCIg)的建议,疾病进展根据《实体肿瘤疗效评价标准》(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) 1.1版或基于CA-125水平较基线增加情况进行界定¹⁴,以先满足者为准(见补充附录,可在NEJM.org获取)。次要终点包括总生存期、副作用以及健康相关生活质量;未进行多重检验校正。对于存活且无疾病证据的患者,无复发发生期和总生存期的相关数据截尾于最后一次联系患者的当日。数据截止日期为2017年3月31日。

统计学分析

我们确定,对245例患者进行充分随访,观察到192起疾病复发、疾病进展或死亡事件的研究样本能为本试验提供80%的检验功效,以检测出手术+HIPEC组较手术组的中位无复发发生期延长50%(27个月vs. 18个月,疾病复发、疾病进展或死亡风险比为0.67)⁵,总体双侧I类错误率为0.05。在获得50%所需样本的数据后,进行预先设定的疗效中期分析。最终分析的显著性水平设定为0.048,以保持总体显著性水平为0.05。

无复发发生期及总生存期分析以意向性治疗人群为基础,并根据既往手术史(是与否)、手术所在医院以及腹腔受累区域数量进行分层。将Kaplan-Meier估计与分层时序检验进行比较。使用Cox比例风险模型估算风险比和相应的95%置信区间。对根据既往手术史(是与否)和腹腔受累区域数量定义的亚组预先设定了无复发发生期和总生存期的探索性分析,并对根据患者年龄(<65岁 vs. ≥65岁)、肿瘤组织学类型(高级别浆液 vs. 其他)以及既往腹腔镜检查(是与否)定义的亚组进行无复发发生期和总生存期的事后探索性分析。亚组分析的风险比采用99%置信区间。不良事件根据美国国家癌症研究所《不良事件常用术语标准》(Common Terminology Criteria for Adverse Events) 4.0版进行分级。在安全性分析中,我们纳入了接受指定治疗的所有患者数据。我们使用混合效应生长曲线模型来评估:随着时间的推移,健康相关生活质量较基线的线性和非线性变化情况;该模型根据未完成的生活质量调查问卷中不可忽略的缺失数据进行校正。

结果

患者

2007年4月至2016年4月期间,荷兰和比利时的8个参与中心共纳入了245名女性。已于2016年4月达到主要终点分析所需的最少事件数量,疗效数据于2017年3月更新。图1所示为患者纳入、随机分组、治疗和随访信息。表1所示为两个试验组的人口统计学、基线疾病特征、手术及治疗信息。

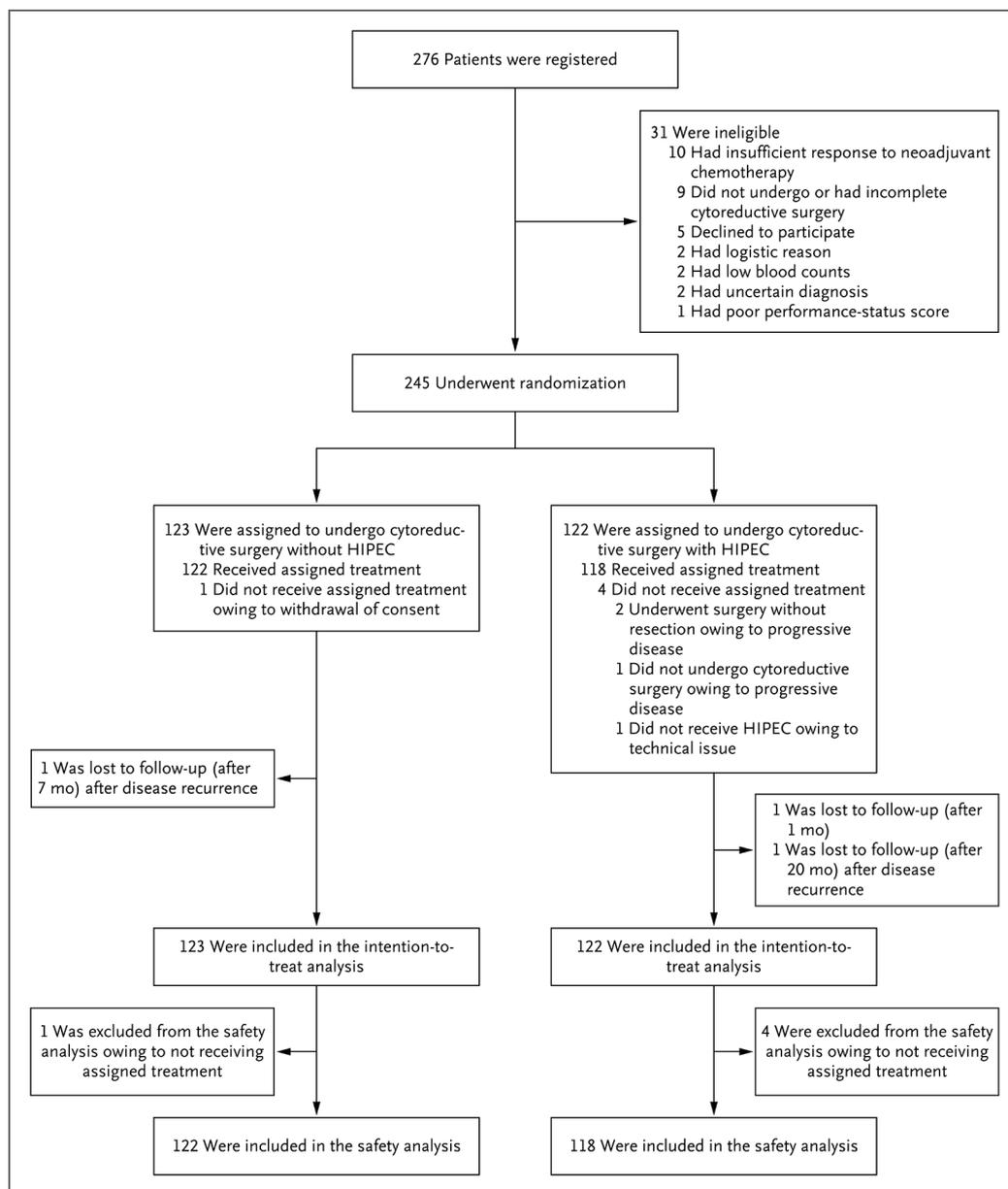


图1. 患者纳入、随机分组及随访信息

随机分配至手术组但因撤销同意而未接受肿瘤细胞减灭术的患者允许在退出研究前使用其所有登记资料。不完全细胞减灭术的定义为手术后仍有一个或多个直径超过10 mm的残余肿瘤。对意向性治疗人群的245例患者进行了随访，直至其死亡或失访。

表1. 人口统计学、基线疾病特征及手术信息

Variable	Surgery (N=123)	Surgery plus HIPEC (N=122)
Baseline characteristics		
Median age (IQR) — yr	63 (56–66)	61 (55–66)
Tumor histologic type — no. (%) [†]		
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 — no. (%)		
Yes	12 (10)	12 (10)
No	111 (90)	110 (90)
Number of regions affected at start of interval cytoreductive surgery — no. (%) [‡]		
0–5	83 (67)	83 (68)
6–8	40 (33)	39 (32)
Treatment characteristics		
Residual disease after surgery — no. (%)		
R-1, no visible tumor, complete cytoreduction	82 (67)	84 (69)
R-2a, tumor nodules ≤2.5 mm	24 (20)	22 (18)
R-2b, tumor nodules >2.5 mm and ≤10 mm	14 (11)	13 (11)
Tumor nodules >10 mm, incomplete cytoreduction	1 (1)	0
No resection [§]	1 (1)	2 (2)
No surgery performed	1 (1)	1 (1)
Bowel resection — no. (%)		
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) — min	192 (153–251)	338 (299–426)
Median duration of hospitalization (IQR) — days [¶]	8 (7–10)	10 (8–12)
Median time between surgery and start of first cycle of adjuvant chemotherapy (IQR) — days	30 (25–41)	33 (28–41)
Number of completed cycles of adjuvant chemotherapy after surgery — no. (%)		
0	7 (6)	5 (4)
1	2 (2)	0
2	3 (2)	2 (2)
3	111 (90)	115 (94)

* 本表列出的所有变量均无显著组间差异，但接受肠切除术患者的结肠或回肠造口术率 ($P=0.04$) 除外。由于舍入，这些百分比相加可能不等于100。HIPEC表示腹腔热灌注化疗；IQR表示四分位距。

[†] 组织学类型根据集中审查的病理评估结果确定。

[‡] 手术开始时，按照Verwaal等人¹⁵的描述评估病灶累及区域的数量。

[§] 实施手术，但无法进行切除。

[¶] 根据方案规定，中位住院时间包括HIPEC术后在重症监护室住院的1天。

疗效

中位随访4.7年之后，209/245例患者（85%）发生了疾病复发或死亡事件，137/245例患者（56%）死亡。总的来说，83%的复发是根据影像学结果发现的（不论患者的CA-125水平是否较基线值升高），而17%的复发是单纯根据CA-125水平升高而发现。在意向性治疗分析中，手术组110/123例患者（89%）以及手术+HIPEC组99/122例患者（81%）发生疾病复发或死亡（ $HR=0.66$ ；95% CI ，0.50~0.87；分层 $P=0.003$ ）（图2A）。与单纯手术组相比，肿瘤细胞减灭术+HIPEC组的中位无复发生存期延长了3.5个月（14.2个月vs.10.7个月）。手术组的3年无复发生存率为8%（95% CI ，4%~16%），而手术+HIPEC组为17%（95% CI ，11%~26%）。无复发生存期（图3）和总生存期（补充附录图S2）的亚组分析显示，HIPEC的效果在预设分层因素及事后亚组的所有水平上是一致的。

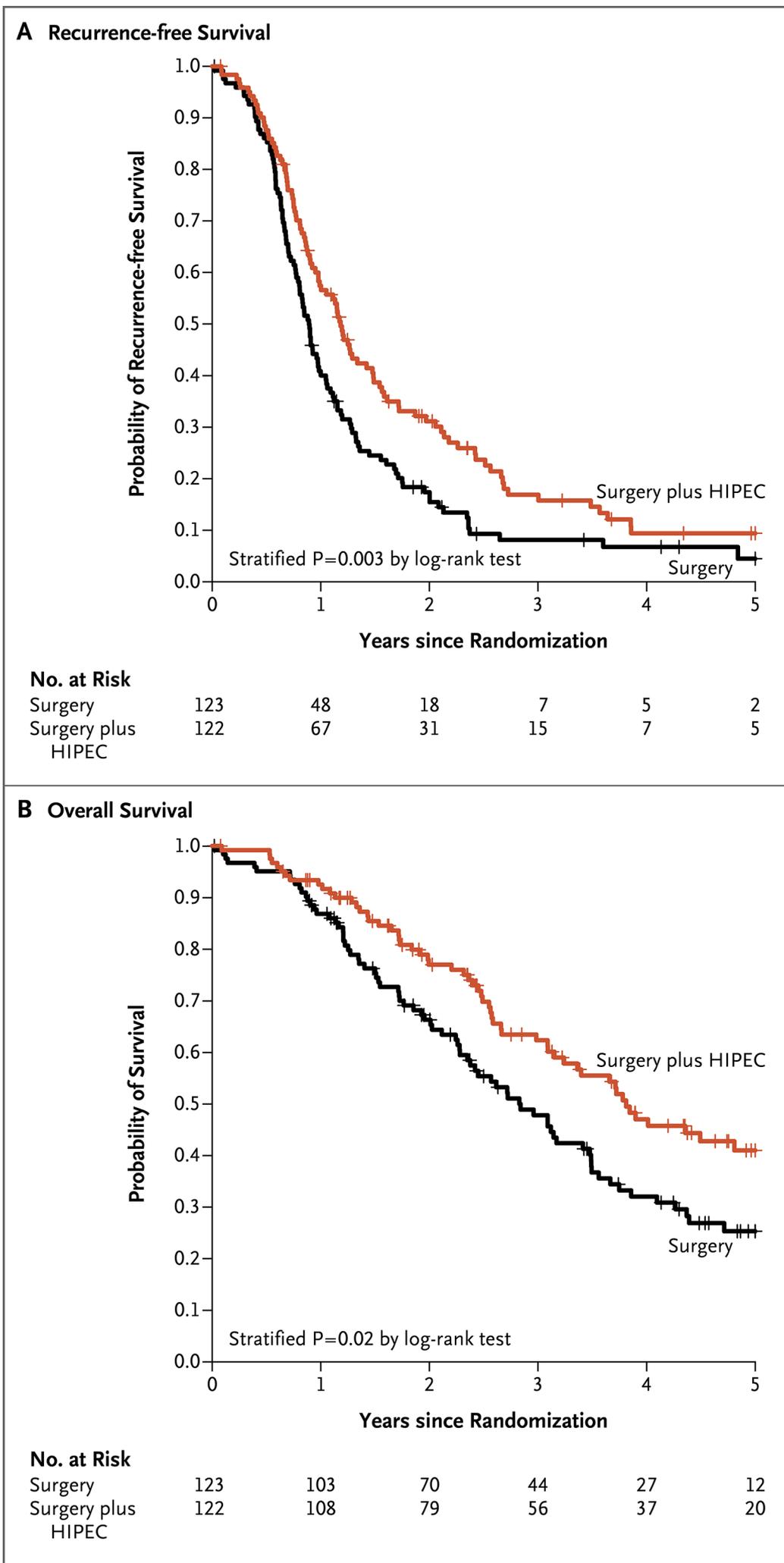


图2. 无复发生存期和总生存期的Kaplan-Meier估计值

图A所示为意向性治疗人群的无复发生存期的Kaplan-Meier估计值。研究观察到手术组110例患者（89%）及手术+HIPEC组99例患者（81%）发生疾病复发或死亡事件。图B所示为意向性治疗人群的总生存期的Kaplan-Meier估计值。手术组共有76例患者（62%）死亡，手术+HIPEC组共有61例患者（50%）死亡。

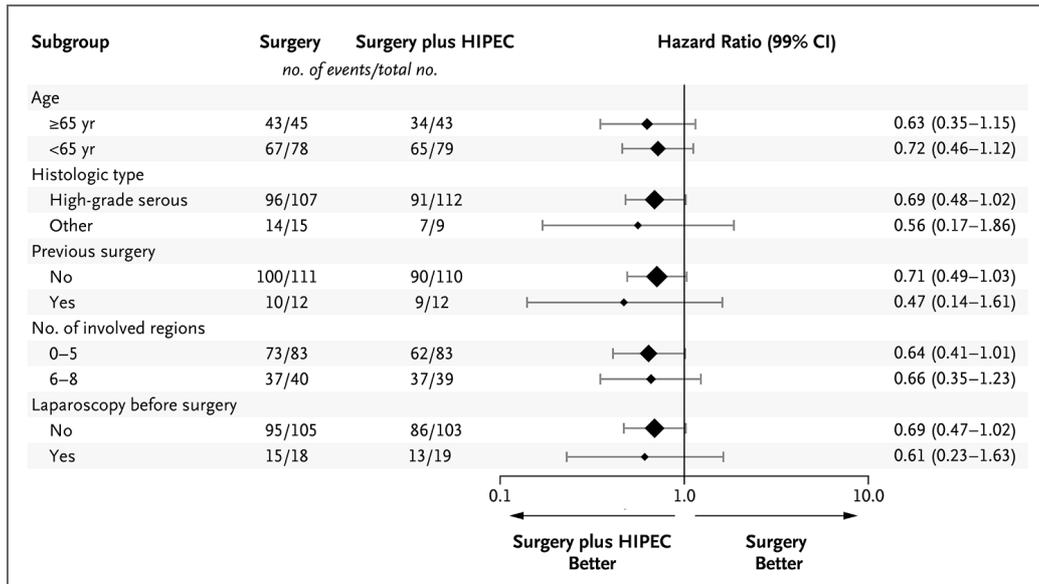


图3. 无复发生存期的预设亚组分析

各组均有1例患者的组织学数据缺失（即无肿瘤样本可用于审查）。组织学类型根据集中审查的病理评估结果确定。在随机分组时，既往手术和腹腔受累区域的数量作为分层因素。所有患者都接受了新辅助化疗。每个菱形的大小与可用数据量成正比。

手术组76/123例患者（62%）以及手术+HIPEC组61/122例患者（50%）死亡（ $HR=0.67$ ；95% CI ，0.48~0.94；分层 $P=0.02$ ）（图2B）。手术组的中位总生存期为33.9个月，手术+HIPEC组的中位总生存期为45.7个月。手术组3年总生存率为48%（95% CI ，39%~58%），手术+HIPEC组为62%（95% CI ，54%~72%）。

安全和健康相关生活质量

手术组的中位手术持续时间为192分钟（四分位距，153~251），手术+HIPEC组为338分钟（四分位距，299~426）。自随机分组至最后一次化疗完成后6周期间，各组中超过95%的患者至少发生过一次任意级别的不良事件。两组在任意级别不良事件的发生率方面未见显著差异。手术组有30例患者（25%）、手术+HIPEC组有32例患者（27%）报告出现3或4级不良事件（ $P=0.76$ ）。两组中，最常见的3或4级不良事件为腹痛、感染和肠梗阻（表2）。

表2. 自随机分组至最后一次化疗完成后6周期间的不良事件*

Adverse Event	Surgery (N=122)		Surgery plus HIPEC (N=118)	
	Any Grade	Grade 3 or 4†	Any Grade	Grade 3 or 4
	<i>number of patients (percent)</i>			
Infection‡	14 (11)	3 (2)	21 (18)	7 (6)
Abdominal pain	70 (57)	7 (6)	71 (60)	6 (5)
Ileus	4 (3)	2 (2)	9 (8)	5 (4)
Pain	28 (23)	2 (2)	39 (33)	4 (3)
Thromboembolic event§	2 (2)	2 (2)	7 (6)	4 (3)
Pulmonary event¶	8 (7)	1 (1)	11 (9)	3 (3)
Dyspnea	13 (11)	0	8 (7)	3 (3)
Electrolyte disturbance	6 (5)	1 (1)	7 (6)	3 (3)
Gastrointestinal anastomotic leak	3 (2)	2 (2)	3 (3)	3 (3)
Nausea	70 (57)	3 (2)	74 (63)	2 (2)
Fatigue	37 (30)	0	44 (37)	2 (2)
Cardiac, not otherwise specified	6 (5)	2 (2)	8 (7)	2 (2)
Neuropathy	33 (27)	1 (1)	37 (31)	1 (1)
Vomiting	47 (39)	1 (1)	32 (27)	1 (1)
Anemia	7 (6)	6 (5)	5 (4)	1 (1)
Pneumonia	1 (1)	1 (1)	2 (2)	1 (1)
Postoperative hemorrhage	4 (3)	1 (1)	2 (2)	1 (1)
Hypotension	11 (9)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
Sepsis	2 (2)	2 (2)	1 (1)	1 (1)
Constipation	32 (26)	1 (1)	23 (19)	0
Alopecia	19 (16)	0	22 (19)	0
Diarrhea	11 (9)	0	16 (14)	0
Fever	10 (8)	0	14 (12)	0
Dizziness	15 (12)	0	9 (8)	0
Gastroparesis	2 (2)	2 (2)	1 (1)	0
Intestinal perforation	2 (2)	2 (2)	0	0

* 所示为各试验组至少10%患者出现的不良事件（任意级别）以及至少2例患者发生的3或4级事件。不良事件分析没有纳入未接受肿瘤细胞减灭术（1例）或按照分组结果接受HIPEC（4例）的5例患者的数据。

† 1例患者发生了一起5级事件；该患者发生了结肠穿孔，导致感染性休克后死亡。

‡ 感染事件不包括肺炎。

§ 血栓栓塞事件包括静脉血栓形成、肺栓塞、脑血管事件和短暂性脑缺血发作。

¶ 肺部事件包括缺氧和呼吸窘迫。

|| 电解质紊乱包括低钠血症、高钠血症、低钾血症、高钙血症、低镁血症和低磷血症。

手术组中有1例患者在手术后30天内死亡。共有59例患者（手术组30例，手术+HIPEC组29例）接受了肠切除术。在行肠切除的患者中，手术+HIPEC组患者（21/29，72%）接受结肠或回肠造口术的情况较手术组患者（13/30，43%）更普遍（ $P=0.04$ ）。根据方案要求，手术组和手术+HIPEC组的中位住院时间分别为8天和10天，包括重症监护病房（ICU）1天。两组中手术完成与术后重新开始化疗的中位时间间隔相似，即手术组为30天，手术+HIPEC组为33天。两组中3个周期术后化疗的完成率也相似（手术组和手术+HIPEC组分别为90%和94%）。手术组和手术+HIPEC组分别有11例和9例患者出现疾病复发但未接受进一步治疗。随着时间的推移，两组在健康相关生活质量方面未见显著差异。

讨论

卵巢癌经标准治疗后，腹膜表面是疾病复发的主要部位。既往研究在完全或满意初次细胞减灭术后，对比6个周期的腹腔化疗联合静脉化疗与单纯静脉化疗，结果表明腹膜表面接受化疗后的生存期比单纯静脉化疗后的生存期延长16个月^{5,6,16}。然而，在临床实践中，术后静脉化疗联合腹腔化疗的应用受限于副作用增加，包括导管相关并发症以及腹腔内给药的不便性^{7,17}。在本次试验中，我们评估了在手术过程中单次给药的腹腔内化疗HIPEC，以克服多次辅助腹腔内化疗的副作用及不便性，并且改善热化疗在腹腔内的分布。

尽管随机试验支持在结直肠癌治疗中应用HIPEC^{15,18-20}，但在HIPEC治疗原发性卵巢癌方面，既往的有益作用证据仅限于单组试验和回顾性队列研究^{12,13}。在纳入复发性卵巢癌患者（随机分配接受肿瘤细胞减灭术联合或不联合HIPEC）的一项既往试验中，在接受HIPEC的患者中观察到显著的生存获益²¹。然而，该试验未明确描述随机分组过程，也未对研究终点进行明确界定²²。我们的研究提供了患者资料，其被随机分组接受手术联合或不联合HIPEC，作为晚期卵巢癌的一线治疗。我们的研究结果表明：与单纯手术相比，在完全或满意中间性肿瘤细胞减灭术中加入HIPEC可使中位无复发生存期延长3.5个月，中位总生存期延长11.8个月。此效果在预设分层因素和其他基线特征的所有水平上是一致的。

本试验的所有患者均接受了新辅助化疗。除行HIPEC后患者在ICU中住院1天期间所接受的医护之外（方案预先规定），两组的术后医护相似。实施HIPEC对安全性影响不大，且手术组与手术+HIPEC组在术后并发症的发生率、3或4级不良事件的发生率和类型以及健康相关生活质量结局方面未见显著差异。两试验组均未延迟术后静脉化疗的重新启动时间，且未观察到HIPEC对化疗周期数的影响。在药代动力学和药效学方面，加热条件下腹腔内化疗的单次用药不同于术后腹腔内化疗的重复用药，这可能解释了为何腹腔内化疗单次用药观察到的全身副作用发生率低于术后静脉或腹腔内化疗方案¹⁷。关于HIPEC在哪些方面不同于术后静脉或腹腔内化疗，以及HIPEC在初次肿瘤细胞减灭术后是否也有效的问题，仍有待进一步研究探索。

两组患者中行肠切除的总体百分比相似，但手术+HIPEC组中行结肠或回肠造口术的患者比例显著高于手术组（72% vs. 43%， $P=0.04$ ）。鉴于没有证据表明，与未行HIPEC相比，卵巢癌HIPEC与吻合口瘘的较高发生率相关，故结肠或回肠造口术比例的差异可能反映了外科医生的偏好。

在进行手术时,对预期可接受完全或满意细胞减灭术的患者进行随机分组。各试验中心的机构审查委员会批准了这一程序,这确保了在实际采取试验干预时两个试验组的预后等同,但出于手术安排方面的原因,有两个研究中心在中间性手术前已根据诊断性腹腔镜检查(用以确定完全或满意手术是否可行)的结果进行了随机分组。当手术治疗中加入HIPEC时,手术时间将延长2小时,并且需要一名灌注医师。额外标准费用是由2小时的额外手术时间、实施HIPEC所需的一次性耗材、使用HIPEC机器以及ICU住院1天而产生的。

本试验纳入了预后不良的Ⅲ期卵巢癌患者,因其腹部病灶广泛而无法接受初次肿瘤细胞减灭术。因此,本试验中对照组的生存期短于妇科肿瘤组(Gynecologic Oncology Group, GOG)-172试验的对照组,后者仅纳入符合进行初次肿瘤细胞减灭术条件的患者⁵。本试验的无复发生存期还受主要研究终点的定义影响,该定义包括根据GCI标准确定的CA-125水平升高。在设计该方案时,在随访期间测量CA-125水平是常规临床实践的一部分。然而,如果主要终点的定义是基于临床症状而非基于CA-125水平测量值,那么估计的复发率会较低,同时中位无复发生存期的绝对延长幅度可能会较大²³。

与未接受HIPEC的患者相比,接受HIPEC患者的中位总生存期和中位无复发生存期分别延长了12个月和3.5个月。然而,HIPEC对无复发生存期和总生存期的相对影响非常相似,其中无复发生存期的风险比为0.66,总生存期的风险比为0.67。HIPEC对总生存期和无复发生存期的相对影响相似,但总生存期的绝对获益大于无复发生存期,这两者间的差异表明疾病复发率高于死亡率。GOG-172试验也表明了这一点,GOG-172试验中腹腔内化疗组的无复发生存期和总生存期分别比对照组延长5.5个月和15.9个月⁵。手术组中疾病复发未接受治疗的患者数量与手术+HIPEC组相似,因此无法通过这一点解释无复发生存期与总生存期绝对获益的差异。

综上所述,本研究结果表明,在患晚期卵巢癌的女性中,与单纯使用肿瘤细胞减灭术相比,HIPEC+完全或满意中间性肿瘤细胞减灭术延长了患者的生存期。

Supported by the Dutch Cancer Society (NKI 2006-4176).

Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at NEJM.org.

译者:刘茜,职业翻译

校对:侯海燕,NEJM医学前沿

NEJM Group content Copyright © 2018 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

马萨诸塞州医学会NEJM集团 © 2018年版权所有。保留所有权利。

参考文献

- Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med* 2004;351:2489-2497
- van der Burg MEL, van Lent M, Buyse M, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1995;332:629-634
- Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010;363:943-953
- Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Gynecol Oncol* 2016;143:3-15
- Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354:34-43
- Tewari D, Java JJ, Salani R, et al. Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2015;33:1460-1466
- Wright AA, Cronin A, Milne DE, et al. Use and effectiveness of intraperitoneal chemotherapy for treatment of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:2841-2847
- Ohno S, Siddik ZH, Kido Y, Zwelling LA, Bull JMC. Thermal enhancement of drug uptake and DNA adducts as a possible mechanism for the effect of sequencing hyperthermia on cisplatin-induced cytotoxicity in L1210 cells. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994;34:302-306
- Panteix G, Beaujard A, Garbit F, et al. Population pharmacokinetics of cisplatin in patients with advanced ovarian cancer during intraperitoneal hyperthermia chemotherapy. *Anticancer Res* 2002;22(2B):1329-1336
- Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, Sherrill W, McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res* 1980;40:256-260
- van de Vaart PJ, van der Vange N, Zoetmulder FA, et al. Intraperitoneal cisplatin with regional hyperthermia in advanced ovarian cancer: pharmacokinetics and cisplatin-DNA adduct formation in patients and ovarian cancer cell lines. *Eur J Cancer* 1998;34:148-154
- van Driel WJ, Lok CA, Verwaal V, Sonke GS. The role of hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy in ovarian cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2015;16:14-14
- Cowan RA, O'Ceirbhail RE, Zivanovic O, Chi DS. Current status and future prospects of hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) clinical trials in ovarian cancer. *Int J Hyperthermia* 2017;33:548-553.
- Rustin GJ, Vergote I, Eisenhauer E, et al. Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCI). *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:419-423
- Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3737-3743
- Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CD005340-CD005340
- Walker JL, Armstrong DK, Huang HQ, et al. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;100:27-32
- Chua TC, Esquivel J, Pelz JOW, Morris DL. Summary of current therapeutic options for peritoneal metastases from colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2013;107:566-573
- Vanounou T, Garfinkle R. Evaluation of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin in the era of value-based medicine. *Ann Surg Oncol* 2016;23:2556-2561
- Esquivel J. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer: survival outcomes and patient selection. *J Gastrointest Oncol* 2016;7:72-78
- Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1570-1575
- Harter P, Reuss A, Sehoul J, Chiva L, du Bois A. Brief report about the role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in a prospective randomized phase 3 study in recurrent ovarian cancer from Spiliotis et al. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:246-247

23. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. Lancet 2010;376:1155-1163



(7)收藏

[服务条款](#) | [隐私政策](#)

NEJM Group content Copyright © 2018 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.
马萨诸塞州医学会NEJM集团 © 2018年版权所有。保留所有权利。 沪ICP备16034358号-2