

卵巢癌腹腔热灌注化疗的研究进展

李楠楠 刘惠琴 云翠兰 张越美 杨旭
(内蒙古医科大学 内蒙古自治区 010000)

摘要: 卵巢癌是最常见的妇科恶性肿瘤,其发病率在女性恶性肿瘤中居第三位,病死率居妇科恶性肿瘤之首,此病发现时多数已为中晚期,且大多数晚期卵巢癌患者常伴随腹腔转移及腹腔积液,严重影响了临床治疗效果。常规的手术与化疗相结合的方式无法保证化疗药物的最高血药浓度作用时间,不能达到明显延长生存期的目的。因此腹腔热灌注化疗作为原有治疗方法的另一种选择,越来越受到临床的关注。本文对腹腔热灌注化疗在晚期卵巢癌的应用做一综述,为临床治疗提供指导。

关键词: 腹腔热灌注化疗 卵巢癌 临床疗效

Abstract: ovarian cancer is the most common gynecologic malignant tumor. The incidence rate of ovarian cancer is the third in the female genital malignant tumor, and the mortality rate is the first in the gynecologic malignant tumor, therefore, most patients with advanced ovarian cancer were found to be in middle or advanced stage, and most patients with advanced ovarian cancer were accompanied by peritoneal metastasis and ascites, which seriously affected the clinical therapeutic effect. Conventional surgery combined with chemotherapy can not guarantee the maximum blood concentration of chemotherapeutic drugs action time, can not play a long-term treatment, can not achieve a significant extension of survival purposes. Therefore, intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy as an alternative to the original treatment, more and more clinical attention. This article reviews the application of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in advanced ovarian cancer to provide guidance for clinical treatment.

卵巢癌是妇科常见的恶性肿瘤,预后差,死亡率高。其具体病因尚不清楚,但可能与遗传因素、年龄、生殖、生活环境和情绪因素有关。^[1]近年来,卵巢癌的发病率呈上升趋势,由于该病没有具体的临床表现,超过70%的卵巢癌在进展到III或IV期后才被诊断出来。由于大多数患者可能处于晚期(III至IV),症状变得明显,导致治疗时间缩短。因此,治疗成功率极低,只能采用姑息性化疗来控制病情,缓解或改善患者症状,尽可能提高生活质量,延长生存时间。世界范围内还没有可以治疗卵巢癌的有效药物,因此目前治疗晚期卵巢癌主要是采用最大限度的肿瘤减灭术联合术后化疗。然而,并不是所有晚期卵巢癌患者在细胞减灭术后都能获得满意的临床效果,而且大多数患者的长期疗效较差。研究表明,卵巢癌的扩散和转移很容易发生,这通常是局限于患者腹腔的生物学特征,腹部恶性肿瘤的治疗效果与腹膜转移密切相关。通过控制腹膜转移,患者的长期生存率可以延长,生活质量可以得到有效改善。^[2]如何有效控制恶性肿瘤患者的腹膜转移是一个关键问题,也是肿瘤临床治疗面临的挑战。Robert Dedrick^[3]提出了关于腹腔内给药治疗的理论框架,提出腹腔内给药的方法可提高治疗的有效性,但组织渗透深度仍然非常有限,由于肿瘤细胞具有不耐热的特点,因此腹腔热灌注化疗逐渐应用到临床中,成为治疗卵巢癌患者的新的化疗方式。

1、HIPEC 作用机制

腹腔热灌注化疗(HIPEC)是将热灌注的高温与化疗的方法相结合,由于肿瘤组织和正常组织对温度的耐受存在差异性,因此通过热灌注的热效应可以增强化疗药物的渗透性,可以增加对肿瘤细胞的直接杀伤作用。

HIPEC 预防和治疗肿瘤腹膜转移的可能机制包括:

1.1 肿瘤细胞在43℃下持续1小时将会受到不可逆转的损伤。然而,正常组织可以耐受47℃的高温超过1小时。^[4]因此,HIPEC可以通过热效应可以选择性地杀死癌细胞,但不会影响人体的正常组织。

1.2 热效应提高肿瘤细胞膜和血管的通透性,增强化疗药物的渗透性,减少肿瘤细胞对化疗药物的排泄,从而增加化疗药物在肿瘤细胞中的浓度;^[5]

1.3 热疗可诱导肿瘤细胞凋亡,刺激表达多种热休克蛋白,热休克蛋白作为自然杀伤细胞的受体,抑制血管生成,激活自身免疫系统,产生抗肿瘤效应,又通过干扰蛋白质折叠而改变多种细胞功能,引起肿瘤细胞蛋白变性,阻断肿瘤细胞生长的条件,从而杀死

肿瘤细胞;^[6-7]

1.4 灌注的化疗方式在流动过程中可导致肿瘤细胞失活、凋亡;^[8]

1.5 热疗在治疗过程中对肿瘤细胞进行冲刷,可减少肿瘤细胞的粘附性,使肿瘤细胞游离,提高治疗效果;

1.6 热效应可干扰肿瘤细胞代谢,引起肿瘤细胞缺氧,加重DNA损伤,激活体内的巨噬细胞及溶酶体,杀死S期和M期细胞,使细胞产生凋亡,阻止肿瘤细胞生长;

1.7 热疗与化疗相结合,具有协同作用,增加肿瘤药物对组织的穿透深度,提高肿瘤组织对化疗药物的敏感度,提高肿瘤治疗的局部控制率。

2、临床疗效

1980年,Spratt等人首次提出将肿瘤细胞减灭术(CRS)和腹腔热灌注化疗(HIPEC)联合治疗的方法在治疗胃肠道恶性肿瘤腹膜种植和控制恶性腹水等方面具备良好效果,此后国内外学者也将卵巢恶性肿瘤的治疗放到了腹腔热灌注化疗的身上。

van Driel^[9]等人于2018年在《新英格兰医学杂志》上发表了首个关于卵巢恶性肿瘤中使用HIPEC的一项多中心、随机、开放的III期随机对照试验,该研究指出,与单纯手术相比,在完全或最佳间隔期的细胞减少手术中加入HIPEC可延长中位无复发生存期3.5个月,延长中位总生存期11.8个月。2012年,Ansaloni等人发表的一项关于HIPEC的前瞻性的II期研究,该研究指出患者在初次治疗中加入HIPEC,平均复发时间得到延长,达到完全细胞减少患者的预后得到改善,提高了患者的生存率。Cascales Campos等人的一项回顾性研究中,接受肿瘤细胞减灭术和HIPEC的患者的3年无病生存率为63%,而只接受肿瘤细胞减灭术的患者3年无病生存率为18%,由此可见手术后加入HIPEC可显著提高患者的生存率。2012年,西班牙的一项研究同样指出,在接受细胞减灭术后给予HIPEC治疗,显著提高了患者在一年和三年后的无病生存率(81%和63%与66%和18%相比, $p < 0.01$)。

关于复发性的卵巢恶性肿瘤,HIPEC依旧具备良好的临床疗效,提高患者的生存期,改善患者的预后,延长患者的寿命。2015年,Spiliotis等人发表了首个关于复发性卵巢癌和HIPEC的随机对照试验。在IIIc/IV期疾病中,HIPEC组的存活率分别为26.9个月/26.4个月,而非HIPEC的存活率则为14.2个月/11.9个月,差异均具有统计学意义。在HIPEC组中,腹膜癌指数(PCI) ≤ 15 的生

(下转第195页)

(上接第 189 页)

存期为 30.4 个月, 而 PCI > 15 为 21.5 个月。在非 HIPEC 的组中, PCI ≤ 15 的存活期为 15.4 个月, PCI > 15 的存活期为 9.2 个月 (p=0.012)。Le Brun¹ 等人的一项队列研究, 研究对象是卵巢恶性肿瘤首次铂敏感复发的患者。所有患者均接受了完全细胞减灭术。23 名患者接受了手术和 HIPEC 治疗, 19 名患者仅接受了手术治疗。HIPEC 组 4 年总生存率为 76%, 仅接受手术治疗的 4 年总生存率为 19% (p=0.013), 差异具有统计学意义。

3、结语与展望

综上, 卵巢癌因其发病隐匿、恶性程度高, 治疗困难已成为妇科肿瘤的治疗难题。目前已有相关研究证实腹腔热灌注化疗治疗卵巢癌的有效性, 有良好的临床效果, 但由于样本数量少及详细治疗方案的差距, 因此在未来尚需开展前瞻性、多中心、大样本的研究数据来探索其疗效和安全性, 为临床治疗提供指导。

参考文献:

- [1] Chen Dongying, Wang Wuliang. Clinical efficacy analysis of peritoneal heat perfusion combined with intravenous chemotherapy in patients after ovarian cancer [J]. *The Electronic Journal of Modern Medicine and Health Research*, 2022, 6 (18): 68-71.
- [2] Kitayama J, Ishigami H, Yamaguchi H and Watanabe T: Salvage gastrectomy after intravenous and intraperitoneal paclitaxel (PTX) combined with oral tegafur/gimeracil/oteracil potassium (S-1) for gastric cancer with peritoneal metastasis. *Eur J Surg Oncol* 40: S34, 2014.
- [3] Ceelen W, Braet H, van Ramshorst G, Willaert W, Remaut K. Intraperitoneal chemotherapy for peritoneal metastases: an expert

opinion. *Expert Opin Drug Deliv*. 2020;17(4):511-522. doi:10.1080/17425247.2020.1736551

[4] Helm CW. Current status and future directions of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of ovarian cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2012;21(4):645-663. doi:10.1016/j.soc.2012.07.007

[5] van den Tempel N, Horsman MR, Kanaar R. Improving efficacy of hyperthermia in oncology by exploiting biological mechanisms. *Int J Hyperthermia*. 2016;32(4):446-454. doi:10.3109/02656736.2016.1157216

[6] Didelot C, Lanneau D, Brunet M, et al. Anti-cancer therapeutic approaches based on intracellular and extracellular heat shock proteins. *Curr Med Chem*. 2007;14(27):2839-2847. doi:10.2174/092986707782360079

[7] Zunino B, Rubio-Patiño C, Villa E, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy leads to an anticancer immune response via exposure of cell surface heat shock protein 90. *Oncogene*. 2016;35(2):261-268. doi:10.1038/onc.2015.82

[8] Mallory M, Gogineni E, Jones GC, Greer L, Simone CB 2nd. Therapeutic hyperthermia: The old, the new, and the upcoming. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;97:56-64. doi:10.1016/j.critrevonc.2015.08.003

第一作者: 李楠楠 女 1997 年 8 月 内蒙古医科大学硕士研究生在读 --研究方向: 妇科恶性肿瘤的化疗