

• 第 12 届腹膜表面恶性肿瘤国际会议专刊-临床研究与应用 •



Somashekhar SP 教授, 现任印度班加罗尔马尼帕尔医院综合癌症中心主任, 专业方向是妇科原发性腹膜恶性肿瘤和继发性腹膜转移的治疗。现任印度腹膜表面肿瘤学学会的名誉主席、国际腹膜表面恶性肿瘤学会(PSOGI)执行委员会成员。发表研究论文 200 余篇, 主编多部肿瘤治疗学专著。

CRS 对比 CRS+IP 与 CRS+HIPEC 治疗上皮性卵巢癌辅助化疗时间及预后的前瞻性观察研究

Somashekhar SP^① Ramya Y^① Rohit Kumar C^① Shabber SZ^① Vijay A^① Amit R^①
Poonam P^① Arun KN^② Ashwin KR^①

摘要 目的: 完全肿瘤细胞减灭术 (cytoreductive surgery, CRS) 及术后辅助化疗, 是晚期原发性上皮性卵巢癌 (epithelial ovarian cancer, EOC) 的重要预后因素。然而, EOC 患者接受辅助化疗开始时机及其与预后的关系尚不明确, 值得深入探讨。方法: 本研究选取 2010 年 1 月至 2017 年 12 月在印度班加罗尔马尼帕尔综合癌症中心接受完全细胞减灭术的 185 例晚期原发性 EOC 患者, 其中部分患者接受腹腔化疗或辅助化疗, 部分患者未接受腹腔化疗和辅助化疗。分别记录并分析术后开始进行辅助化疗的时间及其对预后的影响。结果: 接受单纯 CRS、CRS 联合经腹腔腔的腹腔内化疗 (intraperitoneal chemotherapy, IP) 或腹腔热灌注化疗 (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC) 的患者分别为 50 例、60 例和 75 例。CRS 组术后开始接受辅助化疗的平均时间为 32 天, CRS+IP 组为 34 天, CRS+HIPEC 组为 41 天。CRS 组中, 术后化疗间隔时间 >42 天对无复发生存 (relapse-free survival, RFS) 期有显著影响 (36 个月 vs. 17 个月; $P=0.02$); 在 CRS+IP 组中, 患者 RFS 差异无统计学意义 (35 个月 vs. 28 个月; $P=0.78$); CRS+HIPEC 组, RFS 差异无统计学意义 (35 个月 vs. 32 个月; $P=0.17$)。如期行辅助化疗患者生存期较延迟化疗更好 (88 个月 vs. 71 个月, $P=0.49$)。结论: 化疗时间延迟是单纯接受完全 CRS 患者 RFS 的不良预后因素。与非 HIPEC 组相比, 化疗时间延迟对 HIPEC 组患者并未产生显著影响, 其原因可能在于术中单次 HIPEC 弥补了化疗时间延迟带来的不利影响。**关键词** 细胞减灭术 腹腔热灌注化疗 辅助化疗 卵巢癌

doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2022.20220837

A prospective study of CRS versus CRS+IP versus CRS+HIPEC for adjuvant chemotherapy duration and prognosis of epithelial ovarian cancer

Somashekhar SP¹, Ramya Y¹, Rohit Kumar C¹, Shabber SZ¹, Vijay A¹, Amit R¹, Poonam P¹, Arun KN², Ashwin KR¹

Correspondence to: Somashekhar SP; E-mail: somashekhar.sp@manipalhospitals.com

¹Comprehensive Cancer Centre, Manipal Hospital, Bangalore, India; ²Department of Data Science, Arker Private Research LTD., Bangalore, India

Abstract Objective: Optimal cytoreductive surgery (CRS), followed by adjuvant chemotherapy, is an important predictor of survival outcome in patients with advanced primary epithelial ovarian carcinoma (EOC). However, the relationship between the time of initiation of adjuvant chemotherapy and prognosis has not yet been clearly defined in EOC. **Methods:** 185 patients with primary advanced EOC underwent optimal CRS with or without intraperitoneal (IP) chemotherapy and adjuvant chemotherapy. The interval between the day of surgery and

作者单位: ①印度班加罗尔马尼帕尔医院综合癌症中心; ②印度班加罗尔阿尔克私人研究有限公司数据科学系

通信作者: Somashekhar SP somashekhar.sp@manipalhospitals.com

start of adjuvant chemotherapy and its impact on outcome was analyzed. **Results:** CRS, CRS with intraperitoneal chemotherapy as IP port or hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) was done in 50, 60 and 75 patients respectively. Overall median interval of starting adjuvant chemotherapy was 32 days in the CRS group, 34 days in CRS+IP group and 41 days in CRS+HIPEC group. Delay in chemotherapy, as more than 42 days interval had a significant impact on RFS in CRS group (36 vs. 17 months; $P=0.02$). Whereas it had some impact in CRS+IP group (38 vs. 28 months; $P=0.78$) and no impact on CRS+HIPEC group (35 vs. 32 months; $P=0.17$). There was trend towards better OS (88 vs. 71 months; $P=0.49$) when adjuvant chemotherapy was not delayed. **Conclusions:** Delay in starting adjuvant chemotherapy adversely affected RFS in patients undergoing optimal CRS alone. However, when compared to non-HIPEC group, the delay didn't have an impact in the HIPEC group owing to the fact that a single dose of chemotherapy during surgery in heated environment may compensate for the delay.

Keywords: cytoreductive surgery (CRS), hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), adjuvant chemotherapy, ovarian cancer

全球每年卵巢癌新发病例 295 414 例,死亡病例 184 799 例,年标准化率为 6.6/10 万^[1]。由于缺乏有效的筛查方法,该病发现时常为晚期,预后不良。目前,上皮性卵巢癌(epithelial ovarian cancer, EOC)标准治疗方案为完全细胞减灭术(cytoreductive surgery, CRS)联合紫杉烷类辅助化疗的综合治疗。手术切除后,部分处于 G0 期的残余肿瘤细胞会进入有丝分裂期,进而加速肿瘤转移病灶的生长^[2]。手术至辅助化疗开始的时间为肿瘤微转移灶生长的有利时机,延迟辅助化疗会导致患者预后更差,这在乳腺癌、结肠癌等多种恶性肿瘤中已证实。尽管对于 EOC 术后化疗时机尚存争议,但由于化疗时间延迟对患者预后可能产生消极影响已被证实,因此术后化疗时间间隔应控制在 4 周以内。

在卵巢癌发展过程中,侵袭和转移常局限于腹膜。因此,对Ⅲ期 EOC 患者,腹腔内化疗(intraperitoneal chemotherapy, IP)仍被推荐为一线辅助化疗方案^[3]。许多研究结果建议,行卵巢癌根治性切除患者应在手术完全恢复后尽快行辅助化疗,平均间隔时间 42 天(6 周)。Feng 等^[4]研究显示,对 EOC 患者术后 6 周开始辅助化疗对预后无不良影响。

有研究报道,对卵巢癌患者,术后辅助化疗延迟会导致总生存(overall survival, OS)期下降 22%,每延迟 1 周,OS 下降 4%。Uson 等^[5]进行的一项 Meta 分析研究显示,卵巢癌术后辅助化疗间隔时间(20~40 天)与高复发风险和死亡率无明确关联。然而,这种关联会受到术中肿瘤细胞减灭程度的影响。

接受标准治疗后的 EOC 患者复发位置大多集中在腹膜结构上。因此,围手术期 IP 被推荐用于 EOC 的治疗。IP 具有更好的局部区域组织化疗药物渗透率及更低的系统毒性。腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)作为 IP 的一种,可以通过热疗提高肿瘤细胞坏死率和凋亡率从而

使患者获益,接受 HIPEC 治疗的 EOC 患者具有生存优势。然而,目前无论是 HIPEC/IP 术后接受辅助化疗的时间,还是辅助化疗延迟对患者肿瘤学转归的影响均不明确。

本研究旨在评估患者接受单纯完全 CRS、CRS+IP 化疗或 CRS+HIPEC 后,辅助化疗延迟对生存预后的影响。

1 材料与方法

1.1 临床资料

本研究为 2010 年 1 月至 2017 年 12 月在印度班加罗尔马尼帕尔综合癌症中心开展的一项三臂观察性研究。该研究通过医院机构审查委员会/伦理委员会批准。

本研究纳入标准:一般生活状态良好(ECOG 评分 0/1)、Ⅲc 期晚期 EOC 患者的肿瘤细胞减灭程度(completeness of cytoreduction, CC)评分 0~1,同时包括接受直接手术或新辅助化疗后行间歇性减瘤术的患者。排除标准:非 EOC 及其他复发性疾病。所有患者均接受了完全 CRS,部分联合经腹腔港的腹腔化疗,部分联合腹腔热灌注化疗。治疗方案的选择取决于肿瘤多学科讨论、患者个人选择,及完成所选方案的经济性和便利性。

1.2 方法

所有患者均按照标准 CRS 流程进行完全肿瘤细胞减灭术。对计划接受 IP 的患者,在 CRS 结束时,会植入带有腹腔内导管的腹腔港。计划接受 HIPEC 的患者,在 CRS 流程结束时,按照本单位方案(顺铂 100 mg/m², 41.5 °C, >90 min)采用闭合式热灌注化疗技术行 HIPEC。

所有患者手术恢复后,在日间病房接受辅助化疗,或接受经腹腔港的腹腔化疗。静脉标准方案:紫杉醇 175 mg/m², 静脉滴注 3 h, 卡铂 AUC5-6, 静脉滴注 30 min, D1; q21d, 6 周期。腹腔化疗方案: D1: 紫杉醇

175 mg/m², 静脉滴注 3 h; D2: 顺铂 75 - 100 mg/m² 静脉滴注; D8: 紫杉醇 60 mg/m², 腹腔灌注。主要评估术后辅助化疗开始时间对治疗效果的影响。开始辅助化疗时间是指从手术日期到开始第一周期化疗的天数。根据目前临床共识, 超过 42 天被认为是化疗延迟。根据复发时间记录无复发生存 (relapse-free survival, RFS) 期和 OS, RFS 及 OS 用来评估化疗延迟对患者影响。另外, 单纯 CRS 组和接受 IP 组归为非 HIPEC 组, CRS 联合 HIPEC 组归为 HIPEC 组。

1.3 统计学分析

统计学描述采用例数(*n*)、平均数、中位数以及标准差(SD), 连续变量采用最大值和最小值描述; 使用

Kaplan-Meier 生存曲线法评估 RFS 和 OS 时间。以 42 天为延迟化疗的界值, 采用配对 *t* 检验或秩和检验比较各组别 RFS 和 OS。以 *P*<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 入组患者临床病理特征

本研究共纳入 185 例Ⅲc 期晚期 EOC 患者。50 例患者仅接受了 CRS, 60 例患者接受了 CRS+IP, 75 例患者接受了 CRS+HIPEC(图 1)。

患者人口学及基线临床病理特征见表 1。各组患者具有相似临床病理特征, 大多数患者为低分化肿瘤分级、浆液性癌及相似的 CC 评分。

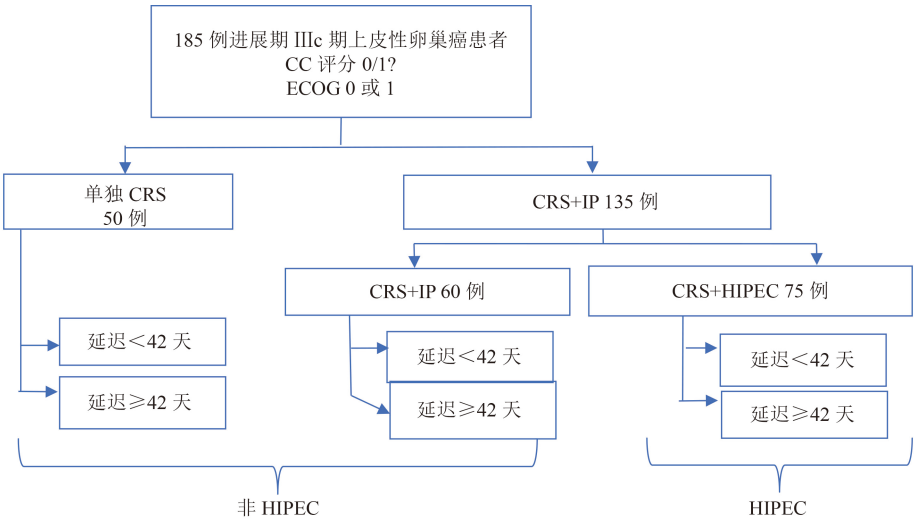


图 1 185 例患者研究流程图

表 1 人口学统计及基线特征

参数	CRS(<i>n</i> =50)	CRS+IP(<i>n</i> =60)	CRS+HIPEC (<i>n</i> =75)
ECOG 0(分)	90%	88%	90%
合并疾病(高血压、心脏病等慢性疾病)	46%	51%	48%
肿瘤分级			
高/中分化	16%	13%	15%
低分化	84%	87%	85%
组织学			
浆液性	85%	90%	90%
黏液性	4%	6%	2%
子宫内膜样	3%	2%	8%
透明细胞	8%	2%	0
新辅助化疗	55%	45%	60%
CC评分(分)			
0	90%	88%	92%
1	10%	12%	8%

2.2 CRS+HIPEC

平均术后辅助化疗开始间隔为 35 天, CRS 组为 21 天, CRS+IP 组为 34 天, CRS+HIPEC 组为 41 天。经 Kaplan Meier 生存曲线分析显示, 未延迟化疗患者中位 RFS 为 37 个月, 延迟化疗患者(>42 天)中位 RFS 为 28 个月($P=0.07$)。未延迟化疗患者中位 OS 为 88 个月, 延迟化疗患者中位 OS 为 71 个月($P=0.49$)。

CRS 组, 未延迟化疗者(<42 天)中位 RFS 为 36 个月, 延迟化疗者(>42 天)中位 RFS 为 17 个月, 差异有统计学意义($P=0.02$); 未延迟化疗者中位 OS 为 76 个月, 延迟化疗者中位 OS 为 50 个月($P=0.26$)。在 CRS+IP 组中, 未延迟化疗者(<42 天)中位 RFS 为 38 个月, 延迟化疗者(>42 天)中位 RFS 为 28 个月, 差异无统计学意义($P=0.78$)。在 CRS+HIPEC 组, 未延迟化疗者中位 RFS 为 35 个月, 延迟化疗者中位 RFS 为 32 个月, 两组患者中位 RFS 差异无统计学意义($P>0.05$); 延迟化疗者中位 OS 为 46 个月, 未延迟化疗者尚未达到中位 OS。

无 HIPEC 组(CRS, CRS+IP), 未延迟化疗与延迟化疗组中位 RFS 分别为 36 个月和 20 个月($P=0.08$); 在 HIPEC 组中, 延迟化疗对中位 RFS 影响无显著性差异(35 个月 vs. 32 个月, $P=0.17$)。尽管 OS 无显著性差异, 但未延迟化疗者确实具有更好的 OS 趋势(88 个月 vs. 71 个月, $P=0.61$)。

所有患者中, 30% 存在辅助化疗延迟。其中, 无 HIPEC 组中 20% 患者存在辅助化疗延迟, 而 HIPEC 组中 45% 患者存在辅助化疗延迟。

3 讨论

大多数卵巢癌患者就诊时期别较晚, 因此卵巢癌治疗一直面临着巨大挑战。对 CRS 术后开始化疗的最佳时机及 IP 的作用目前尚不明确。与延迟化疗相关的因素包括年龄、CC 评分、住院时间延长及术后并发症等, 这些因素都具有预测价值。

19 世纪 80 年代中期首次引入 IP 技术, 相较于静脉化疗, 该技术将更高浓度的化疗药物直接作用于腹膜肿瘤, 因而其安全性更好、疗效更佳。一项 Meta 分析研究显示, 接受腹腔化疗的人数每增加 10%, 患者总体的中位生存期延长 3.9 个月^[6]。

CRS 术后早期开始辅助化疗, 可以使 OS 得到延长。卵巢癌术后早期行辅助化疗可延长 OS。而术后辅助化疗每延迟 1 周, 患者 OS 平均减少 4%。Tewari 等^[7]进行了一项关于卵巢治疗的Ⅲ期、随机、双盲对照临床试验, 结果显示, 临床分期Ⅳ期卵巢癌患者即使

经历了完全肿瘤切除, 如果术后化疗时间间隔大于 25 天, 其死亡风险也增加。对术后开始辅助化疗的时间间隔, 不同的研究有着不同的界定。

本研究旨在分析 EOC 患者接受完全 CRS 后延迟化疗对生存预后的影响。研究对象为ⅢC 期 EOC 患者, 化疗延迟时限界定为 42 天, 这与其他主要相关研究中采用了相似的延迟时限。在所有患者中, 30% 患者存在术后辅助化疗时间延迟, 其中以 HIPEC 组的患者化疗延迟率更高。这与 HIPEC 术后早期并发症有关。

本研究显示, 在 CRS 组中, 术后化疗时间延迟(大于 42 天)对患者 RFS 具有显著影响(36 个月 vs. 17 个月, $P=0.02$), 在 CRS+IP 组中为 38 个月和 28 个月($P=0.78$), 在 CRS+HIPEC 组中无显著影响(35 个月 vs. 32 个月, $P=0.17$)。在所有患者中, 无术后辅助化疗延迟的患者 OS 更长(88 个月 vs. 71 个月, $P=0.61$)。

HIPEC 治疗中, 高温增加肿瘤细胞对化疗的敏感性, 增强化疗药物的细胞毒性效应, 也增强了化疗药物的组织渗透性。有研究表明^[8], 相较于 CRS 联合化疗, CRS+HIPEC 联合化疗具有统计学上的生存优势。

为了进一步明确 HIPEC 的疗效, 本研究分析了接受 HIPEC 和未接受 HIPEC 治疗患者的 RFS。在无 HIPEC 组中, 辅助化疗延迟对 RFS 有不利影响(20 个月 vs. 36 个月, $P=0.08$), 而在 HIPEC 组, 延迟辅助化疗对患者预后无明显影响。这可能得益于实施腹腔热灌注化疗时, 增加的单次化疗起到了辅助化疗的作用。

本研究的优势在于首次比较了单纯 CRS、CRS+IP 和 CRS+HIPEC 三组患者预后与辅助化疗延迟的相关性。作为单中心, 研究做到了严格筛选病例, 并建立了 CRS 标准技术操作规程, 但导致辅助化疗延迟的其他因素并未纳入分析。

延迟辅助化疗对仅接受完全 CRS 患者预后无不利影响。然而, 与未接受 HIPEC 治疗组相比, 延迟化疗对接受 HIPEC 治疗患者的预后无显著影响, 这可能是由于 HIPEC 术中进行腹腔热灌注化疗时, 单次腹腔热灌注化疗起到了辅助化疗的作用, 补偿了延迟化疗带来的不利影响。

(翻译: 张凯 编辑: 杨智冉 审校: 李雁)

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424.
- [2] Gunduz N, Fisher B, Saffer EA. Effect of surgical removal on the

- growth and kinetics of residual tumor[J]. *Cancer Res*, 1979, 39(10): 3861-3865.
- [3] Elit L, Oliver TK, Covens A, et al. Intraperitoneal chemotherapy in the first-line treatment of women with stage III epithelial ovarian cancer: a systematic review with meta-analyses[J]. *Cancer*, 2007, 109(4):692-702.
- [4] Feng Z, Wen H, Bi R, et al. Prognostic impact of the time interval from primary surgery to intravenous chemotherapy in high grade serous ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 141(3):466-470.
- [5] Usón PLJ, Bugano DD, França MS, et al. Does time-to-chemotherapy impact the outcomes of resected ovarian cancer? Meta-analysis of randomized and observational data[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2017, 27(2):274-280.
- [6] Chang SJ, Hodeib M, Chang J, et al. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 130(3):493-498.
- [7] Tewari KS, Java JJ, Eskander RN et al. Early initiation of chemotherapy following complete resection of advanced ovarian cancer associated with improved survival: NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(1):114-121.
- [8] Huo YR, Richards A, Liauw W, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and cytoreductive surgery (CRS) in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2015, 41(12):1578-1589.
- (2022-05-31 收稿)
(编辑: 武斌 校对: 范娟)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国肿瘤临床》文章推荐: HER-2 阳性乳腺癌分层治疗新策略

人表皮生长因子受体-2 (HER-2) 阳性乳腺癌恶性程度高, 预后不良, 抗 HER-2 靶向药物的出现改变了 HER-2 阳性乳腺癌患者的预后。然而, 靶向药物的疗效会受不同治疗阶段的影响, 早期阶段治疗策略会影响晚期阶段的治疗选择。既往根据治疗线数来决定用药方案, 无法体现靶向药物的分层治疗理念。目前, 根据患者既往用药情况, 基于循证医学证据, 结合指南与临床经验, 现已形成抗 HER-2 靶向治疗的分层治疗模式。为此, 2022 年第 49 卷第 22 期《中国肿瘤临床》乳腺癌诊疗进展-专家论坛栏目刊发了由中国人民解放军总医院第五医学中心肿瘤医学部江泽飞教授撰写的《HER-2 阳性乳腺癌分层治疗新策略》一文, 该文就 HER-2 阳性乳腺癌不同阶段靶向治疗的分层策略进行了综述。

阅读本文请登录网站 www.cjco.cn 或关注本刊微信公众号 (扫描文章下方二维码) 查看。

