

主动循环热灌注化疗联合细胞减灭术对铂类药敏感型复发性卵巢癌的疗效分析

宋春艳, 孙淑华*

作者单位: 017000 内蒙古 鄂尔多斯, 内蒙古鄂尔多斯市中心医院康巴什部妇产科

作者简介: 宋春艳, 毕业于内蒙古科技大学包头医学院, 本科, 主治医师, 主要研究方向为妇科肿瘤

* 通信作者, E-mail: y1265278218@126.com

【摘要】目的 探究主动循环热灌注化疗(HIPEC)联合细胞减灭术(CRS)治疗铂类药敏感型复发性(PSR)卵巢癌的效果。**方法** 选取2018年1月至2021年1月期间鄂尔多斯市中心医院收治的93例PSR卵巢癌患者,采用随机数字表法将其分为两组,观察组47例,对照组46例,对照组行CRS,术后配合TP化疗;观察组行CRS,术后进行主动循环HIPEC治疗。评估两组患者治疗3个疗程后的疗效,检测患者细胞免疫功能($CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$)及肿瘤糖蛋白指标[血清人附睾蛋白4(HE4)、糖蛋白125(CA125)、血管内皮生长因子(VEGF)],观察治疗方案的安全性,分析患者生存情况。**结果** 观察组总有效率(ORR)[85.11%(40/47)]高于对照组[65.22%(30/46)],差异有统计学意义($P < 0.05$);两组治疗后 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平均升高, $CD8^+$ 、VEGF、CA125及HE4水平降低($P < 0.05$);观察组 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平高于对照组, $CD8^+$ 、VEGF、CA125及HE4水平低于对照组($P < 0.05$);两组恶心呕吐、血小板减少、白细胞减少、发热及骨髓抑制等药物不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);观察组、对照组平均生存时间分别为(55.30 ± 0.88)个月、(42.45 ± 2.92)个月;经Log-Rank检验,两组生存曲线差异有统计学意义(Log-Rank $\chi^2 = 4.030$, $P = 0.045$)。**结论** 主动循环HIPEC联合CRS能够提高PSR卵巢癌的疗效,改善细胞免疫,减少肿瘤糖蛋白表达,且不增加不良反应,安全有效。

【关键词】 铂类药敏感型复发性卵巢癌;主动循环热灌注化疗;细胞减灭术;疗效

【中图分类号】R 737.31 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1674-4020(2024)11-090-05

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2024.11.23

Curative effect analysis of active circulating hyperthermic intraperitoneal chemotherapy combined with cytoreductive surgery for platinum-sensitive relapsed ovarian cancer

Song Chunyan, Sun Shuhua*

Department of Obstetrics and gynecology, Ordos Central Hospital Kangbashi Department, Ordos Inner Mongolia 017000, P. R. China

* Corresponding author, E-mail: y1265278218@126.com

【Abstract】Objective To investigate the efficacy of active circulating hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) combined with cytoreductive surgery (CRS) in the treatment of platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSR). **Methods** A total of 93 patients with PSR ovarian cancer were selected from January 2018 to January 2021 in Ordos Central Hospital. The patients were divided into two groups by random number table method: observation group (47 cases) and control group (46 cases). The control group received CRS and TP chemotherapy after surgery, while the observation group received CRS and active circulating HIPEC after surgery. The efficacy of the patients after 3 courses of treatment was evaluated, and the cellular immune function ($CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$) and tumor glycoprotein indexes [Serum human epididymal protein 4 (HE4), glycoprotein 125 (CA125), vascular endothelial growth factor (VEGF)] were detected. The safety of treatment was observed and the survival of patients was analyzed.

Results The overall response rate (ORR) in observation group [85.11% (40/47)] was higher than that in control group [65.22% (30/46)], and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ were increased, and the levels of CD8⁺, VEGF, CA125 and HE4 were decreased in both groups ($P < 0.05$). The levels of CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ in observation group were higher than those in control group, and the levels of CD8⁺, VEGF, CA125 and HE4 were lower than those in control group ($P < 0.05$). There were no significant difference in the incidence of adverse drug reactions such as nausea and vomiting, thrombocytopenia, leukopenia, fever and myelosuppression between two groups ($P > 0.05$). The average survival time of observation group and control group were (55.30 ± 0.88) months and (42.45 ± 2.92) months, respectively. By Log-Rank test, the survival curves of the two groups were significantly different (Log-Rank $\chi^2 = 4.030$, $P = 0.045$). **Conclusion** Active circulating HIPEC combined with CRS can improve the efficacy of PSR ovarian cancer, improve cellular immunity, reduce tumor glycoprotein expression, and do not increase adverse reactions, so it is safe and effective.

【Key words】 platinum-sensitive relapsed ovarian cancer; active circulating hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; cytoreductive surgery; curative effect

铂类药敏感型复发性 (platinum-sensitive relapsed, PSR) 卵巢癌是指患者经治疗完全缓解后, 停止化疗 6 个月后再次复发^[1]。研究指出, 对于 PSR 卵巢癌患者可考虑肿瘤细胞减灭术 (cytoreductive surgery, CRS), CRS 将可能转移的病灶均切除, 但部分残余病灶需要后续通过化疗进一步治疗^[2-3]。腹腔热灌注化疗 (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC) 是一种新型治疗方式, 该方法将化疗药物与热循环结合, 有效清除病灶及周围的残存癌细胞, 抑制病灶复发, 通常与 CRS 联合用于 PSR 卵巢癌治疗, 增强常规化疗效果^[3-4]。随着 HIPEC 的普及, 研究发现常规的 HIPEC 无法将腹腔内温度维持在特定水平, 降低了灌注化疗效果, 主动循环 HIPEC 则是利用不间断的液体循环维持腹腔内环境的稳定, 从而提高化疗效果, 但目前主动循环 HIPEC 联合 CRS 用于 PSR 的研究较少, 该方案在 PSR 卵巢癌中的疗效尚不明确^[5-6]。目前临床对于 PSR 卵巢癌主要以铂类为基础的联合化疗^[7]。本研究选用 TP 化疗方案在 CRS 后进行 HIPEC, 探究该方案在 PSR 卵巢癌中的疗效, 以期能为 PSR 卵巢癌患者提供更优的治疗方案, 改善患者预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2018 年 1 月至 2021 年 1 月期间鄂尔多斯市中心医院收治的 93 例 PSR 卵巢癌患者, 采用随机数字表法将其分为两组, 观察组 47 例, 对照组 46 例, 两组临床资料可比 ($P > 0.05$), 见下页表 1。

纳入标准: ① 符合《NCCN 卵巢癌临床实践指南》^[8] 中 PSR 卵巢癌诊断标准: 患者上一次含铂化疗后至复发的时间 > 6 个月; ② TNM 分期^[9] 为 II ~ IV 期; ③ 患者拟治疗方案为 CRS, 并于 CRS 术后行 HIPEC; ④ 生存时间 > 12 个月; ⑤ 患者均签署知情同意书。排除标准: ① 对化疗所用药物过敏者; ② 患有其他妇科疾病; ③ 患有其他恶性肿瘤; ④ 处于孕期或哺乳期; ⑤ 腹腔内大量粘连; ⑥ 生命体征不稳定。本研究已通过本院伦理委员会批准 (伦理批号: OCH-20180103)。

1.2 治疗方法

CRS: 患者麻醉后开腹, 行最大程度的 CRS, 将可能转移的病灶均进行切除, 包括原发病灶、腹膜、淋巴结及受到浸润的组织等。术后评估患者切除情况, 计算 R0 率 (腹腔内肉眼无病灶残留视为 R0)。

对照组: CRS 后采用 BR-TRG-I 型体腔热灌注治疗仪 (上海聚慕医疗器械有限公司) 进行常规 HIPEC, 取 2 根中心静脉导管, 腹腔穿刺后分别置于左右腹, 连接一起后将总灌注量设置为 1 500 mL, 灌注速度为 400 mL/min, 灌注药物选用 TP 化疗方案: 顺铂 (国药准字 H37021358, 齐鲁制药有限公司, 规格: 10 mg) 75 mg/m² (500 mL 生理盐水稀释), 紫杉醇脂质体 (国药准字 H20030357, 南京绿叶制药有限公司, 规格: 30 mg) 135 mg/m²。将药物加热至 43℃ 后进行 HIPEC, 总灌注时间为 1.5 h。灌注过程中采用无菌薄膜覆盖切口以维持腹腔温度, 灌注结束后缝合创口, 密切监测患者生命体征。

观察组: CRS 后采用 BR-TRG-I 型体腔热灌注治疗仪进行主动循环 HIPEC, 选用三通管连接仪器, 并将循环模式设定为加热药物、药物灌注、保留、抽吸药物, 设置灌注速度为 150 mL/min, 抽吸速度为 200 mL/min, 总灌注时间为 1.5 h。灌注药物、剂量均与对照组相同。2 周为 1 个疗程, 两组患者均连续治疗 3 个疗程。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效评估 治疗 3 个疗程后进行疗效评估^[8], 分为完全缓解 (complete remission, CR): 治疗后, 肿瘤及腹腔积液消失, 并维持 > 4 周; 部分缓解 (partial remission, PR): 治疗后肿瘤体积缩小 ≥ 50%, 腹腔积液减少 ≥ 50%, 并维持 > 4 周; 疾病稳定 (stabilization disease, SD): 肿瘤体积及腹腔积液减少 < 50% 或无明显变化; 疾病进展 (progression disease, PD): 肿瘤体积增大 > 25%, 腹腔积液增加 > 25%。总有效率 (overall response rate, ORR) = (CR + PR) / 总例数 × 100%。

1.3.2 免疫调节因子水平检测 采集患者治疗前、治疗 3 个疗程后的外周静脉血, 参考试剂盒 (上海羽喙生物科技有限公司) 说明书, 向 Tube 中加入 50 μL 血液

样本及 20 μL 荧光抗体,混匀后加入 450 μL FACS 溶血素,再次混匀,静置 15 min 后,采用 Cytex NorthernLights 型全光谱流式细胞仪(美国 Cytex 公司)检测患者 CD4^+ 、 CD8^+ ,并计算 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 水平。

1.3.3 肿瘤糖蛋白指标检测 采集患者治疗前、治疗 3 个疗程后的血液样本,离心提取上清液,酶联免疫法检测血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、糖类抗原 125(carbohydrate antigen 125, CA125)、人附睾蛋白 4(human epididymis protein-4, HE4),试剂盒购于优利科(上海)生命科学有限公司(VEGF 货号: YLK-EXS690; CA125 货号: YLK-E1325D; HE4 货号: YLK-E0081),采用 PerkinElmer EnVision 型多功能酶标仪(英国珀金埃尔默公司)检测各孔 450 nm 处吸光值,根据标准品曲线分析 VEGF、CA125 及 HE4 水平。

1.3.4 药物不良反应 统计患者治疗期间出现的恶心呕吐、血小板减少、白细胞减少、发热及骨髓抑制等药物不良反应。

1.3.5 术后随访 所有患者治疗后采用电话随访、到院复查等方式进行随访,随访至 2023 年 1 月,随访终点:死亡、失访或随访时间截止。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两两比较采用 t 检验,计数资料采用例(%)

表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较

两组年龄、病理类型、TNM 分期及 R0 率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 两组临床疗效比较

观察组 ORR 高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.940, P = 0.026$),见表 2。

2.3 两组治疗前后细胞免疫功能指标比较

治疗前两组各项指标差异无统计学意义,治疗后两组 CD4^+ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 水平均升高, CD8^+ 水平降低($P < 0.05$),且观察组 CD4^+ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 水平高于对照组, CD8^+ 水平低于对照组($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组治疗前后肿瘤糖蛋白指标比较

两组治疗后 VEGF、CA125 及 HE4 水平均较治疗前降低($P < 0.05$),且观察组治疗后 VEGF、CA125 及 HE4 水平低于对照组($P < 0.05$),见下页表 4。

2.5 两组药物不良反应比较

两组恶心呕吐、血小板减少、白细胞减少、发热及骨髓抑制等药物不良反应的发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见下页表 5。

表 1 两组临床资料比较[$\bar{x} \pm s$, 例(%)]

组别	年龄(岁)	病理类型		TNM 分期			R0 率
		浆液癌	粘液癌	II 期	III 期	IV 期	
观察组($n=47$)	49.68 \pm 6.25	32(68.09)	15(31.91)	11(23.40)	29(61.70)	7(14.89%)	34(72.34)
对照组($n=46$)	50.43 \pm 5.97	30(65.22)	16(34.78)	9(19.57)	28(60.87)	9(19.57%)	32(69.57)
χ^2/t 值	0.592	0.086			0.655		0.087
P 值	0.556	0.769			0.513		0.768

表 2 两组临床疗效比较[例(%)]

组别	CR	PR	SD	PD	ORR
观察组($n=47$)	9(19.15)	31(65.06)	6(12.77)	1(2.13)	40(85.11)
对照组($n=46$)	5(10.87)	25(54.35)	12(26.09)	4(8.70)	30(65.22)

表 3 两组治疗前后细胞免疫功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CD4^+		CD8^+		$\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=47$)	0.41 \pm 0.07	0.46 \pm 0.08 *	0.31 \pm 0.05	0.25 \pm 0.04 *	1.32 \pm 0.28	1.84 \pm 0.36 *
对照组($n=46$)	0.39 \pm 0.06	0.42 \pm 0.06 *	0.32 \pm 0.04	0.29 \pm 0.05 *	1.22 \pm 0.31	1.45 \pm 0.31 *
t 值	1.487	2.742	1.071	4.283	1.641	5.628
P 值	0.140	0.007	0.287	<0.001	0.104	<0.001

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$

表 4 两组治疗前后肿瘤糖蛋白指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	VEGF (pg/mL)		CA125 (U/mL)		HE4 (pmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=47$)	381.59 \pm 46.23	178.33 \pm 23.56 *	64.41 \pm 8.95	24.51 \pm 4.05 *	197.26 \pm 32.46	79.59 \pm 9.13 *
对照组 ($n=46$)	385.06 \pm 40.43	206.52 \pm 25.18 *	65.19 \pm 9.13	29.17 \pm 3.76 *	199.15 \pm 29.76	103.26 \pm 11.06 *
t 值	0.385	5.576	0.416	5.747	0.293	11.266
P 值	0.701	<0.001	0.678	<0.001	0.771	<0.001

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$

表 5 两组药物不良反应比较[例(%)]

组别	恶心呕吐	血小板减少	白细胞减少	发热	骨髓抑制
观察组 ($n=47$)	33(70.21)	26(55.32)	29(61.70)	37(78.72)	19(40.43)
对照组 ($n=46$)	29(63.04)	27(58.70)	25(54.35)	41(89.13)	16(34.78)
χ^2 值	0.538	0.108	0.516	1.861	0.315
P 值	0.463	0.742	0.472	0.172	0.574

2.6 两组患者生存情况比较

随访时间最短为 24 个月,最长为 60 个月,随访中位时间为 44 个月,随访期间观察组失访 3 例,16 例死亡,对照组失访 2 例,20 例死亡,观察组生存率 65.96% (31/47),对照组生存率 56.52% (26/46);观察组、对照组平均生存时间分别为(55.30 ± 0.88)个月、(42.45 ± 2.92)个月;经 Log-Rank 检验,两组生存曲线差异有统计学意义(Log-Rank $\chi^2=4.030$, $P=0.045$),见图 1。

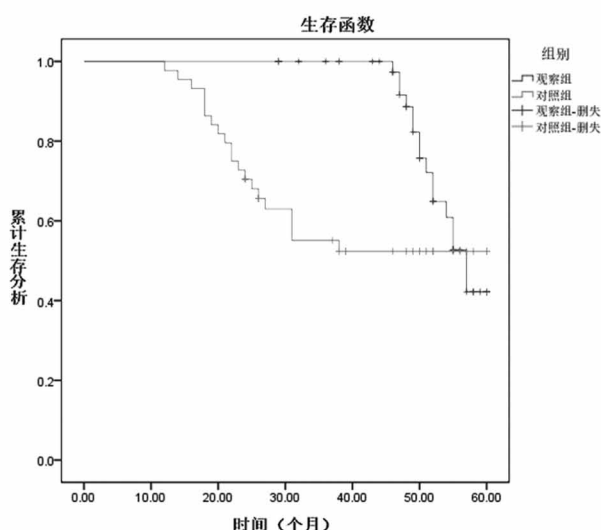


图 1 两组患者生存分析图

3 讨论

卵巢癌预后较差,复发后易在腹腔内广泛转移,因此对于 PSR 卵巢癌患者,提高治疗效果,延长患者生存时间是首要治疗目的^[10]。研究发现,HIPEC 能够有效降低癌细胞复发转移的风险,但常规 HIPEC 在维持温度

方面存在一定的局限性^[11]。因此本研究选用主动循环 HIPEC 联合 CRS 的治疗方案,探究该方案在 PSR 卵巢癌患者中的疗效。

长期受到肿瘤细胞攻击的 PSR 卵巢癌患者免疫功能较低,研究发现,良好的自身免疫功能可以抑制癌细胞,增强治疗效果^[12]。本研究观察组 ORR 高于对照组,两组治疗后 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平均升高, $CD8^+$ 水平降低,观察组各项免疫指标均优于对照组,表明 HIPEC 联合 CRS 能够一定程度改善患者细胞免疫功能,且主动循环 HIPEC 的改善作用更强,疗效更好。 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 均为 T 淋巴细胞,T 淋巴细胞介导细胞免疫能够通过淋巴细胞、单核吞噬细胞提高机体自身防御能力,本研究细胞免疫水平的改善可能与 HIPEC 的热效应有关。HIPEC 使机体处于热应激状态,血管扩张、血流动力学加速,刺激机体产生特异性免疫反应,同时免疫系统能够获得良好的血液循环,从而增强机体自身防御肿瘤细胞侵袭的作用^[13-14]。其中主动循环 HIPEC 通过三通管不断进行加热、灌注、抽吸的循环,保证化疗药物持续稳定在 43°C ,有效维持高温化疗药物对癌细胞的分解及凋亡作用,因此观察组疗效更好,细胞免疫功能改善效果更明显^[15-16]。

本研究患者治疗后 VEGF、CA125 及 HE4 水平均降低,且观察组低于对照组,提示主动循环 HIPEC 联合 CRS 能够抑制癌细胞增殖过程中肿瘤糖蛋白的释放。VEGF、CA125 及 HE4 均为糖蛋白,其中 VEGF 是一种诱导血管新生的糖蛋白,VEGFC 是其中的一个亚型,能够诱导淋巴管的生成,为癌细胞的淋巴转移提供了有利的机会^[17]。CA125、HE4 均为卵巢癌肿瘤标志物,朱莉等^[18]研究显示,血清 CA125、HE4、VEGF 均可作为卵巢癌术前诊断的指标,同时能够预测卵巢癌术后复发或转

移。PSR 卵巢癌复发是由于癌细胞异常增殖过程中释放大量的肿瘤糖蛋白,影响了癌细胞的黏附作用,促进癌细胞转移,导致病灶复发转移,而主动循环 HIPEC 通过减少肿瘤糖蛋白的分泌,对癌细胞进行分解与诱导凋亡,起到良好的治疗效果^[2,19]。本研究通过观察两组药物不良反应发现,主动循环 HIPEC 未增加不良反应的发生,安全性较高。为进一步探究主动循环 HIPEC 联合 CRS 的疗效,本研究还对患者进行随访,最长随访时间为 5 年,结果显示观察组的平均生存时间高于对照组,经 Log-Rank 检验,两组生存曲线差异有统计学意义,提示该方案能够提高 PSR 卵巢癌的疗效,改善细胞免疫,抑制肿瘤糖蛋白表达,从而延长患者生存时间,改善患者预后。

综上所述,主动循环 HIPEC 联合 CRS 能够提高 PSR 卵巢癌的疗效,改善细胞免疫,减少肿瘤糖蛋白表达,且不增加不良反应,安全有效。但本研究样本量有限,未来可扩大样本量,进一步验证该方案的有效性,为该方案的推广提供数据支持。

利益冲突 作者均声明无利益冲突。

【参考文献】

- [1] Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(5): 620-631.
- [2] Baek MH, Park EY, Ha HI, et al. Secondary cytoreductive surgery in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a meta-analysis [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(15): 1659-1670.
- [3] 何丽雅, 陈雅卿. 铂敏感复发性卵巢癌手术治疗的研究进展 [J]. *肿瘤防治研究*, 2021, 48(9): 903-906.
- [4] Filis P, Mauri D, Markozannes G, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for the management of primary advanced and recurrent ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials [J]. *ESMO Open*, 2022, 7(5): 100586.
- [5] Kim SI, Kim JW. Role of surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer [J]. *ESMO Open*, 2021, 6(3): 100149.
- [6] 周敏, 覃小敏, 李琳, 等. 主动循环热灌注化疗对卵巢癌腹水疗效及 HE4、CA125、VEGF 和 B7-H4 水平的影响 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2021, 22(1): 17-19.
- [7] Liu JF, Brady MF, Matulonis UA, et al. Olaparib with or without Cediranib versus platinum-based chemotherapy in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer (NRG-GY004): a randomized, open-label, phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(19): 2138-2147.
- [8] 李克敏, 宋亮, 尹如铁. 2017 年第 4 版 NCCN 卵巢癌临床实践指南解读 [J]. *华西医学*, 2018, 33(4): 398-402.
- [9] 林仲秋. FIGO/IGCS 妇科恶性肿瘤分期及临床实践指南(六): 卵巢癌 [J]. *国际妇产科学杂志*, 2008, 35(6): 459-461.
- [10] Kim SI, Lee JW, Kim K, et al. Comparisons of survival outcomes between bevacizumab and olaparib in BRCA-mutated, platinum-sensitive relapsed ovarian cancer: a Korean Gynecologic Oncology Group study (KGOG 3052) [J]. *J Gynecol Oncol*, 2021, 32(6): e90.
- [11] Zivanovic O, Chi DS, Zhou Q, et al. Secondary cytoreduction and carboplatin hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an MSK team ovary phase II study [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(23): 2594-2604.
- [12] Lewicky JD, Martel AL, Fraleigh NL, et al. Exploiting the DNA damaging activity of liposomal low dose cytarabine for cancer immunotherapy [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(12): 2710.
- [13] Qi Y, Zhang Y, Shi Y, et al. Cytoreductive surgery (CRS) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for platinum-sensitive recurrence epithelial ovarian cancer with HRR mutation: a phase III randomized clinical trial [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2022, 9(21): 15330338221104565.
- [14] Gómez-Ruiz ÁJ, González-Gil A, Gil J, et al. Peritoneal surface disease severity score (PSDSS), AGO-score and TIAN model in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer treated by cytoreductive surgery plus HIPEC [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2019, 36(5): 433-439.
- [15] Farrell R, Burling M, Lee YC, et al. Clinical trial protocol for HyNOVA: hyperthermic and normothermic intraperitoneal chemotherapy following interval cytoreductive surgery for stage III epithelial Ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer (ANZGOG1901/2020) [J]. *J Gynecol Oncol*, 2022, 33(1): e1.
- [16] Di Giorgio A, Macrì A, Ferracci F, et al. 10 Years of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): a systematic review and meta-analysis [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(4): 1125.
- [17] 权瑞泉, 张丽, 匡黎, 等. 奥拉帕尼联合贝伐珠单抗治疗复发性铂类敏感卵巢癌患者的疗效及对血清 HE4、CA125、CTC 水平的影响 [J]. *国际肿瘤学杂志*, 2020, 47(10): 606-610.
- [18] 朱莉, 秦丽, 王瑞雅, 等. 血清 CA125、HE4、VEGF 及 ROMA 指数对卵巢癌诊断及预测术后复发的价值 [J]. *广东医学*, 2021, 42(7): 796-801.
- [19] 刘瑞丽, 刘小红, 李会荣, 等. 主动循环腹腔热灌注化疗治疗卵巢癌伴腹腔积液效果观察 [J]. *陕西医学杂志*, 2019, 48(12): 1630-1633.

(收稿日期: 2023-06-08 编辑: 陈郅霖)