

临床指南

DOI:10.19538/j.fk.2023090116

妇科肿瘤腹腔热灌注治疗临床应用指南(2023年版)

中国抗癌协会宫颈癌专业委员会

关键词:妇科肿瘤;腹腔热灌注化疗;指南

Keywords:gynecological tumor;hyperthermic intraperitoneal chemotherapy;guideline

中图分类号:R737.3 文献标志码:A

1 背景

腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)是一种治疗腹腔内肿瘤的手段,自1980年被首次报道以来,一直用于发生腹膜腔转移的消化道肿瘤患者。目前已有 I 级证据证实,HIPEC 在治疗和预防胃癌、结直肠癌、腹膜假黏液瘤、腹膜间皮瘤等恶性肿瘤的腹膜种植方面具有良好的效果,特别对于腹膜假黏液瘤和恶性腹水的控制,HIPEC 具有独特的优势^[1-3]。

妇科肿瘤治疗中使用 HIPEC 技术最早见于 20 世纪初^[4],1986 年以来有学者开始研究卵巢癌的腹腔内热化疗,1999 年首次报道热疗联合手术治疗卵巢癌。晚期妇科恶性肿瘤多伴有腹腔转移和腹水,这一特点与消化道肿瘤相似,借鉴 HIPEC 在消化道肿瘤治疗中的经验来预防和治疗妇科恶性肿瘤的腹腔转移,已得到了越来越多的关注,其安全性和有效性也逐步得到证实。

2017 年中国妇科肿瘤专家遵循循证医学原则,对应用 HIPEC 治疗妇科肿瘤的证据进行了总结,并以此为依据制定了我国首部《妇科恶性肿瘤腹腔热灌注化疗临床应用专家共识》,2019 年修订公布了第 2 版^[5]。在共识的指导下,HIPEC 技术在国内得到了稳步推广。此后,国内外多项针对 HIPEC 治疗妇科肿瘤的临床研究相继公布了结果,在这些证据基础上,美国、澳大利亚、法国和欧洲的学术团体针对 HIPEC 制定了共识和综合管理规范^[6]。这些进展和规范化不但为进一步推动 HIPEC 技术的合理运用提供了有力帮助,而且还为解决 HIPEC 临床应用中的一系列问题提供了指导。2018 年后,HIPEC 在妇科肿瘤应用的高级别证据数量显著增加,国内研究者亦着眼于中国患者的特点开展了多项临床研究,为 HIPEC 在我国妇瘤临床实践中的

应用提供了安全可行的治疗形式和方案。以此为基础,我们对 2019 版共识进行更新,并以《妇科肿瘤腹腔热灌注治疗临床应用指南(2023 年版)》(简称“指南”)的形式,全面总结 HIPEC 在妇科肿瘤治疗中的证据、患者获益、存在的问题以及应用的注意事项。《指南》重点对近年来的新证据,尤其是基于中国患者和基于中国封闭式 HIPEC (C-HIPEC)取得的证据进行了归纳总结,并对 C-HIPEC 治疗的时机、灌注管的护理、并发症的评估和处理进行了更新。专家组提倡在总结国内经验的基础上积极推动开展多中心研究,以期使中国妇科肿瘤患者更多地从 HIPEC 治疗中获益。

本指南证据分级方法采用美国预防医学工作组(U.S. Preventive Services Task Force)的分级方法: I 级证据:至少 1 个设计良好的随机对照临床试验中获得的证据。 II 级证据:设计良好的非随机对照试验中获得的证据;设计良好的队列研究或病例对照研究(最好是多中心研究);自多个带有或不带有干预的时间序列研究得出的证据;非对照试验结果差异明显时也可作为这一等级的证据。 III 级证据:来自临床经验、描述性研究或专家委员会的权威意见。

2 HIPEC 的作用机制

腹膜由单层间皮细胞、基底膜和 5 层纤维结缔组织组成,厚度约 90 μm 。腹膜腔是晚期妇科恶性肿瘤发生种植转移的主要位置。HIPEC 预防和治疗肿瘤腹膜腔转移的可能机制包括^[7-8]:(1)恶性肿瘤在 43 $^{\circ}\text{C}$ 温度下持续 1h 即可出现不可逆损害,而正常组织可耐受 47 $^{\circ}\text{C}$ 持续 1h。因此,在合适的温度下,HIPEC 可直接通过热效应杀死肿瘤细胞。(2)热效应可直接抑制 DNA 的复制、转录和修复,并在组织水平导致肿瘤血管血栓形成。(3)HIPEC 治疗过程中的液体流动产生的剪切力可直接导致肿瘤细胞死亡,冲刷组织导致肿瘤细胞发生失巢凋亡。(4)高温可导致肿瘤细胞膜、肿瘤血管通透性发生变化,降低肿瘤细胞对化疗药物的排泄率,增加肿瘤细胞中化疗药物的浓度。(5)腹膜屏障限制了腹膜对大分子药物的吸收,可延缓化疗药物的代谢,腹腔给药时腹膜腔内化疗药物的浓度是血浆中的 20~1000 倍,由此可增加腹腔内肿瘤病灶局部药物的作用浓度。(6)热

基金项目:广东省基础与应用基础研究基金(2023A151501264 7;2021A1515111177;021A1515220142);广东省医学科学技术研究基金(A2022285);逸仙临床研究培育项目(SYS-Q-202203, SYS-Q-202207)

通讯作者:李晶,中山大学孙逸仙纪念医院妇科肿瘤专科,广东广州 510120, 电子信箱:lijing228@mail.sysu.edu.cn;林仲秋,中山大学孙逸仙纪念医院妇科肿瘤专科,广东广州 510120, 电子信箱:lin-zhongqiu@163.com

效应可通过激活热休克蛋白的方式诱发自身免疫系统产生抗肿瘤效应、阻断血管新生、导致肿瘤细胞蛋白质变性。(7)体外实验发现,热效应可逆转肿瘤细胞对铂类药物的耐药性,还可导致肿瘤组织中BRCA-2蛋白表达水平显著下调,因此可能进一步提高多腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)抑制剂治疗卵巢癌的有效率。(8)热效应可通过干扰肿瘤细胞的代谢、激活溶酶体、激活热产生热休克蛋白遏制肿瘤血管形成,直接杀死S期和M期细胞,而化疗药物主要作用于代谢活跃的M期细胞,由此HIPEC联合化疗可以产生协同效应。(9)HIPEC的最大组织穿透深度为5mm,而普通化疗药物的组织穿透深度<3mm,由此HIPEC可增加某些药物在肿瘤深部的药物浓度。可见,在上述(7)、(8)、(9)的基础上,HIPEC和化疗可产生协同效应。

3 HIPEC用于妇科肿瘤治疗的临床依据

HIPEC的本质是在精准恒温、循环灌注、充盈腹腔的基础上给予腹腔化疗。因此,HIPEC的效果建立在腹腔化疗有效的基础上。目前,在妇科肿瘤的治疗中,腹腔化疗主要用于晚期卵巢癌。已有充分的证据显示,腹腔化疗可改善卵巢癌患者的预后(I级证据)。特别在美国妇科肿瘤组(GOG)172以及GOG172试验的2次分析中发现,腹腔化疗给卵巢癌患者带来的生存益处可持续至少10年;每增加1次腹腔化疗,卵巢癌患者的死亡风险可减少12%;对于接受满意肿瘤细胞减灭术的患者,腹腔化疗对复发和死亡风险的降低程度更为显著^[9-10]。由于可显著改善患者的预后,美国国立综合癌症网络(NCCN)和国际妇产科联盟(FIGO)已将腹腔化疗作为满意肿瘤细胞减灭术后的晚期卵巢癌的一线治疗方式之一。

HIPEC目前已逐渐应用于妇科恶性肿瘤,特别是晚期卵巢癌的治疗中。已有6项前瞻性研究(I级证据4项,II级证据2项)证实,HIPEC用于妇科肿瘤是安全可行的,其中4项研究证实了HIPEC的疗效,I级证据总结如下^[11-16]。

2018年1月18日《新英格兰医学杂志》报道了首个HIPEC治疗晚期卵巢癌的多中心随机对照临床试验(randomized controlled trial, RCT; OVHIPEC; NCT00426257; I级证据)^[11]。研究者发现,对于接受新辅助化疗和满意间歇性肿瘤细胞减灭术的III期患者,与手术后常规静脉化疗组相比,常规静脉化疗加1次HIPEC(顺铂100mg/m²三段式给药、40℃、90min、开放式)组患者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。两组治疗相关副反应和生存质量方面差异无统计学意义,均有90%以上的患者完成了整个治疗过程。2023年美国临床肿瘤学年会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)公布了OVHIPEC 10年随访结果,结果显示,HIPEC对初治卵巢癌患者的益处持续存在,与仅接受间歇性肿瘤细胞减灭术的患者相比,间歇性肿瘤细胞减灭术联合HIPEC组患者的无复发生存时间(中位无复发生存时间:14.3个月

vs. 10.7个月, $P < 0.001$)和总生存时间更长(中位总生存时间:44.9个月 vs. 33.3个月, $P = 0.011$),HIPEC对总生存时间的改善更为持久和显著^[17]。

2022年韩国研究者开展的NCT01091636(K-HIPEC; I级证据)公布结果,进一步证实了间歇性肿瘤细胞减灭术后增加HIPEC的益处^[12]。该项研究共纳入184例FIGO III~IV期接受满意肿瘤细胞减灭术的患者(107例接受直接肿瘤细胞减灭术、77例接受间歇性肿瘤细胞减灭术),结果显示,接受间歇性肿瘤细胞减灭术的患者,增加1次HIPEC(顺铂75mg/m²、41.5℃、90min、闭合式)可将中位无复发生存时间和中位总生存时间分别延长2.0个月和13.6个月。

2022年国际妇科肿瘤年会NCT03448354(KGOG-3042; I级证据)公布了结果,在该项前瞻性队列研究中,196例接受满意间歇性肿瘤细胞减灭术的FIGO III~IV期卵巢癌患者进入研究者决定的非随机分组^[13]。研究者报道,增加HIPEC(紫杉醇175mg/m²+顺铂75mg/m²、闭合式或开放式、90min)可将患者的中位无复发生存时间延长8.7个月,未接受HIPEC的患者中位总生存时间为53.0个月,而HIPEC组患者在随访60个月时,仍有一半患者未发生死亡事件。

值得注意的是,上述3项研究均显示,对于接受间歇性肿瘤细胞减灭术的晚期卵巢癌患者,单次HIPEC对降低复发风险的影响程度几乎一致,且对死亡风险的降低程度显著大于复发风险,提示患者种族和治疗方式的差异并不影响顺铂HIPEC对患者预后的改善程度。此外,上述研究均未发现HIPEC会增加肠瘘等并发症的发生率。Filis等^[18]开展的荟萃分析进一步证实了上述结果(I级证据),间歇性肿瘤细胞减灭术联合HIPEC可将复发风险降低23%、死亡风险降低40%,不增加并发症的发生率。综合上述结果,对于接受间歇性肿瘤细胞减灭术的晚期卵巢癌患者,HIPEC的益处是明确的。

对于直接接受初次肿瘤细胞减灭术的患者,K-HIPEC研究显示,接受直接肿瘤细胞减灭术后增加HIPEC未发现会改善预后,但该组患者数量有限。我国多中心回顾性研究提示(III级证据),C-HIPEC可将死亡风险降低36%(weighted $HR = 0.64$, 95%CI 0.50~0.82, $P < 0.001$)^[19]。我国研究者领衔开展的HIPEC-03(NCT03373058; I级证据)研究将为评价直接接受初次肿瘤细胞减灭术后HIPEC的价值提供高级别证据。

对于复发患者,NCT01767675(MSK-HIPEC; II级证据)报道了铂敏感复发性患者接受二次肿瘤细胞减灭术联合HIPEC的疗效^[15]。该研究为非随机前瞻性II期研究,试验设计为pick-the-winner,两种干预手段为二次肿瘤细胞减灭术和二次肿瘤细胞减灭术联合HIPEC。如果任何一种干预手段可将24个月无复发生存率由25.5%提高至40%,则认为该方法有应用价值。最终结果提示,两种干预手段的疗效均未达到预设目标,在进一步比较时,与二次肿瘤

细胞减灭术相比,未发现手术联合 HIPEC 会改善铂敏感复发性患者的预后。值得注意的是,该研究的目的是为了比较二次肿瘤细胞减灭术和二次肿瘤细胞减灭术联合 HIPEC 孰优孰劣,样本量计算也未针对这一问题,因此,正如研究者强调,尚无法确定 HIPEC 对于铂敏感复发性患者是否无效。此外,该研究 HIPEC 采用的药物为卡铂,相应的药代学研究显示卡铂的渗透能力有限。

2023 年 ASCO 大会中, NCT01376752 报道了结果 (CHIPOR; I 级证据),证实对于接受二次肿瘤细胞减灭术的铂敏感复发性卵巢癌患者,增加顺铂 HIPEC 可将腹腔腔复发风险降低 29%,死亡风险降低 31%,单次治疗即可将患者的中位生存时间延长 5.8 个月^[16]。

Spiliotis 等^[14]开展的 RCT (II 级证据)报道,对于初治后发生复发的晚期卵巢癌患者,与传统静脉化疗相比, HIPEC 可显著延长患者的中位生存时间,在铂敏感复发性患者中尤为显著。Huo 等^[20]通过 Meta 分析对 37 项临床研究的结果进行了综合评估,结果显示:(1)与肿瘤细胞减灭术+化疗相比,肿瘤细胞减灭术+HIPEC 可显著改善卵巢癌患者的 1 年生存率,且这种益处可持续 8 年。(2) HIPEC 并不显著增加并发症的发生率。(3)对于初治和复发患者,与肿瘤细胞减灭术+化疗相比,肿瘤细胞减灭术+HIPEC 可提高患者 1 年、3 年和 5 年生存率。综合现有回顾性研究得出的数据,初治时接受 HIPEC 的晚期卵巢癌患者,无复发生存时间为 12~24 个月、总生存时间为 42~57 个月;复发时接受 HIPEC 治疗的卵巢癌患者,无复发生存时间为 11~27 个月、总生存时间为 28~63 个月^[21]。现有回顾性研究存在样本量小、混杂因素多、缺少对照、HIPEC 治疗温度和药物差异显著等问题。即便如此,多数研究均提示,对于初治卵巢癌患者,初治时联合 HIPEC 可改善预后,特别对于接受满意肿瘤细胞减灭术的卵巢癌患者,这一益处更为显著^[21]。对于复发性卵巢癌, HIPEC 带来的益处可能在铂敏感复发性患者中比较明显。2018 年国际腹膜肿瘤学会 (Peritoneal Surface Oncology Group International) 报道了一项评价少见类型卵巢恶性肿瘤患者接受 HIPEC 治疗的研究结果^[22],患者的肿瘤类型包括卵巢黏液性癌、恶性性索间质肿瘤、恶性生殖细胞肿瘤、小细胞癌等,该研究结果提示,使用 HIPEC 对存在腹膜播散的少见类型卵巢恶性肿瘤进行治疗是可行的,并可能改善患者的预后,但这一益处需要进一步评估 (II 级证据)。对于黏液腺癌, HIPEC 具有特殊益处,德州大学安德森癌症中心 (MD Anderson Cancer Center) 报道 2 例复发性卵巢黏液腺癌患者,在接受二次肿瘤细胞减灭术达到 R0 切除后使用顺铂进行 HIPEC,后续未进行任何辅助治疗,随访 21 个月和 27 个月后,均未发生复发 (III 级证据)^[23]。

中山大学孙逸仙纪念医院探索了晚期卵巢癌患者通过 HIPEC 完成新辅助化疗的可行性和疗效,初步结果显示,新辅助腹腔热灌注化疗是可行、安全的,可提高肿瘤缓

解率和可切除率,并延长患者的无复发生存时间 (III 级证据)^[24-25]。相关前瞻性验证研究也正在进行中 (NHIPEC; I 级证据; NCT05246020)^[26]。

近年来, HIPEC 已得到越来越多研究者的关注,已有国家制定了针对卵巢癌患者的 HIPEC 临床应用指南^[27]。截止目前为止, ClinicalTrials.gov 在线登记的前瞻性随机对照研究中 (RCT, I ~ II 级证据),在卵巢癌患者中评价 HIPEC 疗效的 RCT 已达 8 项 (NCT 01539785、02124421、01628380、02328716、00426257、01539785、01767675 和 01376752)。

满意的肿瘤细胞减灭术联合静脉化疗是改善晚期和复发性子宫内膜癌患者预后的重要方法。腹腔腔病灶是影响患者预后的主要因素,已有数项研究探讨了应用 HIPEC 改善这些患者预后的可行性和效果^[28-33]。这些研究均为回顾性,且样本量有限,虽然现有临床研究结果提示 HIPEC 治疗晚期和复发性子宫内膜癌是可行的,但这一方法是否可改善患者的预后尚无明确答案。

对于子宫颈癌和子宫肉瘤,特别是存在腹膜转移和使用分碎器后发现的子宫肉瘤,使用 HIPEC 进行治疗已见诸报道^[34-38]。在评估子宫肉瘤碎瘤后 HIPEC 疗效的研究中, Sardi 等^[38]在 2017 年报道的多中心研究是目前样本量最大的一项,36 例存在腹膜转移的子宫肉瘤患者 (8 例曾接受分碎器碎瘤)接受肿瘤细胞减灭术联合 HIPEC 后,中位无复发生存时间为 15 个月,中位总生存时间为 37 个月。选择已有的样本量最大和时间最临近的研究作为对照,上述报道的生存结果均具有显著优势。

卵巢良性和交界性黏液性肿瘤如果术前或术中发生了肿瘤破裂,导致黏液性囊液污染盆腹腔,能否借鉴 HIPEC 应用于腹膜假黏液瘤的经验也值得探讨。因此,有必要鼓励患者参与临床研究,通过前瞻性随机对照研究得出证据。

推荐意见:对于接受间歇性肿瘤细胞减灭术的 III ~ IV 期卵巢癌患者、减灭术后腹膜假黏液瘤患者和因子宫肉瘤无保护碎宫或碎瘤而接受肿瘤细胞减灭术的患者,推荐进行 HIPEC (推荐级别: I 级)。对于接受直接肿瘤细胞减灭术的患者,推荐参加针对 HIPEC 的临床研究 (推荐级别: I 级)。对于接受二次肿瘤细胞减灭术的铂敏感复发性卵巢癌患者,建议使用顺铂进行 HIPEC (推荐级别: II 级)。

4 HIPEC 治疗妇科肿瘤的适应证和禁忌证

4.1 适应证 HIPEC 主要用于预防和治疗妇科肿瘤的腹腔腔种植转移,包括如下几个方面。

4.1.1 卵巢癌 (包括少见类型的卵巢肿瘤)的初治治疗 包括初治肿瘤细胞减灭术后的 HIPEC、用于新辅助化疗及间歇性肿瘤细胞减灭术后 (I 级证据)的再次 HIPEC^[11]。尤其适用于晚期特别是合并大量腹水、胸腔积液患者。

4.1.2 复发性卵巢癌 包括所有铂敏感复发性、特别是接受二次肿瘤细胞减灭术达到肉眼未见残留病灶 (R0)的铂

敏感性复发患者(Ⅱ级证据)^[14]。对于铂耐药复发性患者, HIPEC仅用来控制恶性腹水和胸腔积液。

4.1.3 腹膜假性黏液瘤(Ⅰ级证据) HIPEC是腹膜假性黏液瘤手术后的首选治疗方式^[2,39]。

4.1.4 伴有腹水或播散性腹膜腔转移的其他妇科恶性肿瘤 包括子宫颈癌、子宫内膜癌、子宫肉瘤、外阴癌和阴道癌等。

4.1.5 其他 妇科恶性肿瘤引起的难治性胸腔积液、腹水(Ⅱ级证据)^[3]。

4.1.6 可考虑试用于预防妇科恶性肿瘤术后腹膜腔种植转移 包括(Ⅲ级证据):(1)使用分碎器碎瘤或碎宫后发现的子宫肉瘤,包括癌肉瘤、平滑肌肉瘤和子宫内间质肉瘤。(2)卵巢黏液性肿瘤术前或者术中破裂、大量黏液溢出污染腹腔者。其中黏液性癌推荐HIPEC,交界性和良性肿瘤推荐用单纯腹腔热灌注治疗(不加化疗药物)。

4.2 禁忌证 肠梗阻;腹膜腔内存在广泛粘连;腹腔有明显炎症;存在吻合口愈合不良的高危因素,包括吻合口水肿、缺血、张力明显、严重低蛋白血症等;心脏、肾脏、肝脏和脑等主要器官功能障碍;严重凝血功能障碍;胆汁阻塞及输尿管梗阻;年龄 ≥ 75 岁为相对禁忌证。

推荐意见:临床实践中,HIPEC应严格按照适应证和禁忌证执行(推荐级别:Ⅰ级)。

5 HIPEC治疗妇科恶性肿瘤的并发症和不良反应

现已证实,与肿瘤细胞减灭术相比,肿瘤细胞减灭术联合HIPEC并不增加并发症的发生率(Ⅰ级证据)^[18]。HIPEC治疗后近期最常见的并发症为腹痛(Ⅱ级证据),其他与HIPEC相关的并发症及不良反应有:(1)热损伤:如温度过高($>45^{\circ}\text{C}$)可引起热损伤,并可能导致腹腔粘连,稳定控温是避免这一并发症的主要手段。(2)腹腔感染:术中无菌操作不严格等可引起。(3)治疗过程中血氧饱和度下降:为腹腔压力增高、影响呼吸所致。(4)拔管困难或断裂。

高龄会显著增加HIPEC后并发症的发生率。由于患者年龄大于75岁时,HIPEC后并发症的发生风险会明显增加,应慎重应用(Ⅱ级证据)^[2]。

包括肠切除在内的超根治术是增加R0切除率的重要手术步骤,目前已明确肠切除-吻合并不是HIPEC的禁忌证,在规范操作的情况下,HIPEC不增加肠瘘的发生风险(Ⅰ级证据)^[11-15,18]。由有经验的妇科肿瘤医生或外科专科医生判断肠吻合术后可否给予HIPEC,有助于降低术后吻合口瘘等并发症的发生率(Ⅱ级证据)。目前,国内多数单位均采用普通病房床边闭合式的方法完成HIPEC,但值得注意的是,采用该方式时,对于接受肠吻合的患者应尽量在手术后24h内开始HIPEC,原因是:该时间段内肠壁和吻合口水肿程度较轻;肠管内无气体和液体,因此内部压力小;腹腔内未形成粘连,容易达到大容量、高流速灌注;麻醉药物未完全代谢,额外麻醉药物使用量小、患者耐受性

好;吻合口可吸收线未溶解,吻合牢靠。

卵巢癌新辅助化疗中选择HIPEC时,HIPEC诱导肿瘤肿胀、坏死,导致肿瘤体积增加,由此可加重患者的腹胀症状,部分患者可出现肠梗阻(常见于患者腹腔内肿瘤负荷较大时)。通过保守处理(禁食、胃肠减压、必要时使用糖皮质激素),多数患者的症状可在1周内缓解。

推荐意见:与肿瘤细胞减灭术相比,肿瘤细胞减灭术联合HIPEC并不增加吻合口瘘等并发症的发生率(推荐级别:Ⅱ级)。年龄大于75岁的患者对HIPEC的耐受性降低,应慎重应用(推荐级别:Ⅱ级)。HIPEC治疗后近期最常见的并发症为腹痛(推荐级别:Ⅱ级)。稳定控温、严格遵守无菌原则、密切监测是降低HIPEC相关并发症发生率的重要措施(推荐级别:Ⅱ级)。

6 HIPEC用于妇科肿瘤治疗时的术前评估

6.1 肿瘤负荷评估 肿瘤负荷是影响HIPEC疗效的重要因素,特别对于接受肿瘤细胞减灭术的卵巢癌患者,R0切除可显著提高HIPEC的疗效(Ⅱ级证据)^[14,20]。此外,规范化评估HIPEC前的肿瘤负荷,也是评价HIPEC治疗妇科肿瘤疗效的重要指标,这对于提供高质量的临床证据具有重要意义。术前有效的肿瘤负荷评估方式主要为影像学,包括超声、CT(增强)、MRI和PET-CT。与其他方法相比,PET-CT对于评价有无腹膜腔外转移具有更高的敏感性和特异性(特别对于非黏液性肿瘤),有助于指导临床医生判断有无必要选择HIPEC(Ⅱ级证据)^[40]。腹膜癌指数(peritoneal cancer index, PCI)是目前临床常用的腹膜癌分期方法,该评分方法将腹部分为13个区,计算每个区的肿瘤负荷评分总和,该方法主要用于评估腹膜播散性肿瘤的肿瘤负荷,评分越高、负荷越重。

6.2 患者耐受性评估 可耐受肿瘤细胞减灭术的患者,多数对于HIPEC具有良好的耐受性。患者术中情况及术前的一般状态可辅助评估患者对HIPEC的耐受性。肺功能、心脏功能评价(心脏彩超)对于评估HIPEC的安全性有一定的帮助(Ⅲ级证据)。此外,腹腔容积也是影响患者对HIPEC耐受程度的重要因素,术中(开腹或内镜)充分分离粘连,增加腹腔容积有助于降低HIPEC治疗中腹胀、腹痛的发生率,由此可提高患者对HIPEC的耐受程度。

推荐意见:评估HIPEC前的肿瘤负荷可预测HIPEC疗效,建议使用PET-CT(推荐级别:Ⅱ级)。可耐受肿瘤细胞减灭术的患者,多数对于HIPEC具有良好的耐受性(推荐级别:Ⅱ级)。

7 HIPEC治疗时的注意事项

7.1 治疗开始时机 由于原发肿瘤切除24h后,残留肿瘤的增殖动力学会发生变化,其增殖速度一般在1周后恢复到术前;此外,与原发肿瘤相比,新生肿瘤的生物行为也会发生改变,具体表现在肿瘤的侵袭性和耐药性(Ⅱ级证

据)。故手术后 HIPEC 应尽早开始,优先选择在术后立即完成,至少在术后 24h 内开始治疗(Ⅱ级证据)。条件允许时,可在手术室完成治疗。治疗方法可选择开放式,也可选择闭合式。

推荐意见: HIPEC 首选在肿瘤细胞减灭术后立刻实施(推荐级别:Ⅰ级)。治疗模式可选择开放式,也可选择闭合式(推荐级别:Ⅱ级)。

7.2 灌注管放置和管理

7.2.1 置管方式 可选择开腹手术关腹前置管,也可选择腹腔镜或超声引导置管。腹腔镜置管具有视野清晰、创伤小、术后恢复快、效果确定的优势,临床实用性强(Ⅱ级证据)。虽然有研究显示超声穿刺具有创伤小、费用低廉的优点,但其操作受医师经验、超声机器分辨率、患者既往手术史的影响。妇科恶性肿瘤患者尤其是既往有手术史的患者,腹腔内多有粘连,超声置管风险较大(Ⅱ级证据)。

7.2.2 置管位置(Ⅲ级证据)和数量 置管位置可根据医师经验决定,通常管口放置在肝肾隐窝、肝脾隐窝和盆底。一般置 4 根管,2 根为入水管,2 根为出水管。从上腹部皮肤引出的 2 根管其腹腔内的管头端放置于盆底,从下腹部皮肤引出的 2 根管其腹腔内的管头端放置于肝肾隐窝和肝脾隐窝。为方便堵管时操作,置管时留入腹腔内管道长度应 $\geq 25\text{cm}$,可使用褥式缝合闭合引流口,降低术后引流口渗液的发生率。此外,灌注管不要直接置于大网膜表面,以防大网膜组织被吸附于灌注管内。

7.2.3 灌注管堵管时的处理(Ⅲ级证据) 灌注管阻塞是导致 HIPEC 治疗失败、患者腹痛的重要原因。导致堵管的原因主要有纤维蛋白凝结形成管道阻塞、大网膜包裹和嵌顿、肿瘤组织堵塞。灌注管堵管重在预防,其中尽早开始治疗尤为关键。堵管时处理方法包括:灌注出入口调换位、将被堵管道作为出水口增加灌注速度;调整灌注管朝向;使用生理盐水冲管同时旋转管道。上述方法均失败时可在充分消毒后,拔出部分管道至侧孔,在重新调整管道方向后再将管道还纳入腹腔。

7.2.4 灌注管护理 要重视灌注管、尤其是穿刺口的护理,这是减少术后腹腔感染的重要环节。建议置管后使用含有碘伏的辅料对穿刺部位进行覆盖,在治疗前后及时换药并观察穿刺部位有关感染的表现。

推荐意见: 灌注管可选择在开腹手术关腹前放置,也可通过腹腔镜、超声引导放置(推荐级别:Ⅱ级)。置管深度至少 25cm(推荐级别:Ⅱ级)。术后及时完成 HIPEC 治疗是预防灌注管阻塞的关键,置管后要重视对穿刺口的消毒管理(推荐级别:Ⅱ级)。

7.3 HIPEC 麻醉、监护和护理(Ⅲ级证据)

7.3.1 麻醉 可选择在初治手术结束后利用手术麻醉尚未结束时马上给予 HIPEC;也可选择盐酸异丙嗪(非那根)、盐酸曲马多肌肉注射、或丙泊酚静脉麻醉、或一氧化二氮(笑气)吸入;如果暂时无条件给予上述麻醉处理,可给予

半量“冬眠合剂”(氯丙嗪 50mg、哌替啶 100mg、异丙嗪 50mg),治疗过程中,如果患者仍然诉有疼痛,可补充哌替啶至总量 100mg。

7.3.2 监护 全程监测生命体征;计算 24h 出入量;随时调整灌注的入量和出量;治疗全程保持灌注液体循环通畅;注意治疗场所环境消毒。HIPEC 治疗期间患者可出现轻度体温升高,一般不超过 38℃。在 HIPEC 治疗期间和治疗结束后 3h 内,尿量保持在每小时每千克体重至少 1mL。

7.3.3 护理 非麻醉状态下,患者接受 HIPEC 时,出现的不适感主要包括腹痛和腹胀。不适感主要与液体冲击牵拉肠管、腹腔容积增加有关。积极给予心理疏导对于缓解患者的紧张情绪、增加患者对 HIPEC 的耐受性具有重要作用。

推荐意见: HIPEC 时可选择多种麻醉方式,密切监护和科学护理对治疗安全性具有重要意义(推荐级别:Ⅱ级)。

7.4 HIPEC 治疗温度、灌注容量、灌注液、治疗维持时间

7.4.1 温度 温度应设定于 43℃,此外,灌注全程要求温度稳定(Ⅰ级证据)^[2],这是保证 HIPEC 疗效和安全性的主要因素。为了达到这一标准,需要实现精确控温,要求 HIPEC 控温精度 $\leq \pm 0.5^\circ\text{C}$ 、测温精度 $\leq \pm 0.1^\circ\text{C}$ 。

7.4.2 灌注容量 容量选择遵循腹腔充分充盈、患者耐受、循环通畅的原则,灌注液体总量 3000~5000mL,流速 300~600mL/min(Ⅲ级证据)。

7.4.3 灌注液 生理盐水、林格液、葡萄糖、蒸馏水均可作为灌注液体。灌注液体的选择主要取决于液体的脱水效果、肿瘤类型和药物。理论上,灌注液的脱水效果越好、导致肿瘤脱水死亡的可能性越大,治疗效果也越好。从这一角度出发,蒸馏水是最佳的选择;但蒸馏水在导致肿瘤脱水的同时也会导致正常组织脱水,患者可因此出现高钠血症、高钾血症。临床实践中极少有患者能够耐受蒸馏水灌注治疗时产生的脱水效应,因此,其使用率不高(Ⅱ级证据)。即便选择蒸馏水,也宜与其他液体,如生理盐水、葡萄糖交替使用。治疗黏液性肿瘤时,宜选择葡萄糖,治疗腹膜假黏液瘤时选择 5% 葡萄糖液可达到更好的效果。从实用性和安全性出发,在临床实践中可将生理盐水作为首选(Ⅲ级证据)。

7.4.4 治疗维持时间 建议 60~90min,必要时可以适当调整。多次治疗时,宜间隔 24h(Ⅱ级证据)。

7.4.5 HIPEC 治疗的血糖管理 HIPEC 治疗会诱发血糖升高,原因包括应激、使用糖皮质激素、灌注液中含有葡萄糖等(Ⅱ级证据)^[41]。灌注液推荐选择含有葡萄糖的液体时,血糖升高会更加明显。对于非糖尿病患者,HIPEC 诱导的高血糖会在灌注治疗 2h 后消失,不会对患者造成不良影响。因此,不建议对这些患者(包括接受高糖灌注)常规监测血糖。对于合并糖尿病的患者,HIPEC 诱导的高血糖会增高并发症的发生率,推荐常规监测血糖并根据血糖情况临时使用短效胰岛素。此外,HIPEC 治疗过程中使用葡萄

糖会导致渗透性利尿,建议常规静脉补液以缓解由此导致的脱水(Ⅱ级证据)。

推荐意见: HIPEC 推荐治疗温度为 43℃,要求全程温度稳定,建议控温精度 $\leq\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 、测温精度 $\leq\pm 0.1^{\circ}\text{C}$,治疗时间 60~90min(推荐级别:Ⅰ级)。灌注容量遵循腹腔充分充盈、患者耐受、循环通畅的原则。灌注液体可根据肿瘤病理类型选择生理盐水、林格液、葡萄糖、蒸馏水(推荐级别:Ⅱ级);蒸馏水灌注的耐受性差,不推荐常规采用(推荐级别:Ⅱ级)。血糖升高在 HIPEC 期间较为常见,需要结合患者有无合并糖尿病决定是否常规进行血糖监测(推荐级别:Ⅱ级)。

7.5 终止 HIPEC 治疗的指征 HIPEC 时常见的不良反应有大汗淋漓、心率 >100 次/min 等症状。当出现这些临床表现时,首先需要排除血容量不足。通过中心静脉管监测中心静脉压是评估血容量的有效方式(Ⅰ级证据)。此外,部分患者可能出现呼吸、血氧异常,这时需要注意麻醉情况和灌注量。灌注管阻塞导致灌注液体排出不畅时,可发生膈肌抬高,这是诱发患者出现上述不适的重要原因。在降低灌注量的基础上,解决相关原因后,如果患者仍有上述临床表现或其他严重不适,可终止 HIPEC 治疗(Ⅲ级证据)^[42]。

推荐意见: 推荐根据指征决定是否终止 HIPEC(推荐级别:Ⅱ级)。

8 HIPEC 治疗妇科恶性肿瘤时的药物选择

HIPEC 的药物选择取决于患者既往病史、疾病种类和药物特性。单药治疗对肿瘤有效、肿瘤组织穿透性高、分子量相对大、腹膜吸收率低、与热效应有协同作用、腹膜刺激性小,是选择 HIPEC 药物的标准^[43-44]。顺铂是妇科肿瘤 HIPEC 中最重要的单药。NCCN 等国际指南推荐卵巢癌患者 HIPEC 中顺铂使用剂量为 $100\text{mg}/\text{m}^2$,但目前已有证据证实,中国患者无法耐受这一剂量。亚洲人群接受 HIPEC 时,顺铂使用剂量达到 $90\text{mg}/\text{m}^2$ 的情况下(40℃、治疗 1h),急性肾损伤的发生率可达到 40%,其中 37% 可发展为慢性。热效应会增强顺铂的细胞毒性。中山大学孙逸仙纪念医院开展的剂量探索试验证实,中国妇瘤患者接受 C-HIPEC 时,顺铂最大耐受剂量为 $85\text{mg}/\text{m}^2$ ^[45],这一剂量适合后续化疗不联合贝伐(珠)单抗的患者。中国患者使用闭合式方式进行顺铂 HIPEC 1h,顺铂有效利用率为 79.2%^[46]。此外,考虑热效应对顺铂细胞毒性的促进作用,不推荐足量顺铂单次 HIPEC 后再通过静脉补充顺铂,以避免发生急性肾损伤。如果需要使用贝伐(珠)单抗,HIPEC 顺铂最大耐受剂量为 $70\text{mg}/\text{m}^2$ ^[47]。顺铂 HIPEC 时需要水化,并静脉使用硫代硫酸钠解毒,以减少肾毒性。

紫杉烷类药物也是 HIPEC 可用的重要药物,可与热效应产生协同作用,联合顺铂可取得更好的效果^[44]。中山大学孙逸仙纪念医院开展的剂量探索研究显示,联合顺铂

HIPEC 时,中国患者对多烯紫杉醇的最大耐受剂量为 $75\text{mg}/\text{m}^2$ ^[48],联合顺铂 HIPEC 时,中国患者对紫杉醇的最大耐受剂量为 $175\text{mg}/\text{m}^2$ 。紫杉烷类药物 HIPEC 时,发生超敏反应的风险极低,可能与热效应溶解致敏源有关,用药前推荐地塞米松 10mg 静脉注射。

对于其他药物,文献报道 HIPEC 剂量总结如下^[2,8,44,49-50]:卡铂(AUC 6,或 200~800 mg/m^2)、奈达铂(80~100 mg/m^2)、奥沙利铂(85~460 mg/m^2)、吉西他滨(50~1000 mg/m^2)、丝裂霉素(15~35 mg/m^2)。

卡铂和奥沙利铂用生理盐水配伍会导致药效改变,宜选用 5% 葡萄糖液作为灌注液体。此外,奥沙利铂具有神经毒性,还有增加内脏出血风险的报道。由于 HIPEC 可增加奥沙利铂的毒性作用,目前仅推荐用于黏液腺癌和消化道肿瘤腹膜播散的治疗(Ⅱ级证据)^[44]。

推荐意见: 中国患者使用顺铂进行 HIPEC,后续不使用贝伐(珠)单抗时,顺铂最大耐受剂量为 $85\text{mg}/\text{m}^2$;如果使用贝伐(珠)单抗,顺铂最大耐受剂量为 $70\text{mg}/\text{m}^2$ 。使用闭合式方式进行顺铂 HIPEC 1h,顺铂有效利用率为 79.2%,不推荐 HIPEC 后静脉补充顺铂(推荐级别:Ⅰ级)。紫杉烷类药物可与顺铂联用进行 HIPEC,中国患者对多烯紫杉醇最大耐受剂量为 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 、对紫杉醇的最大耐受剂量为 $175\text{mg}/\text{m}^2$ (推荐级别:Ⅰ级)。黏液腺癌可选择奥沙利铂进行 HIPEC(推荐级别:Ⅱ级)。

9 HIPEC 疗效监测

9.1 肿瘤治疗疗效监测 包括肿瘤标志物和影像学检查等,具体项目取决于患者的疾病情况。

9.2 不良反应监测 HIPEC 的不良反应为综合因素,来自手术、药物和 HIPEC 本身的相互影响。从现有证据来看,HIPEC 并不增加并发症的发生率。由于 HIPEC 可增强化疗药物的细胞毒性作用,因此,治疗后应加强骨髓、肾脏毒性反应的监测(Ⅲ级证据)。此外,N-末端钠肽有助于评价 HIPEC 治疗后发生心肺功能不全的风险,可结合临床实际使用(Ⅱ级证据)^[51]。

推荐意见: 目前缺少对 HIPEC 疗效进行评估的特异性方式或标志物,建议通过常规肿瘤疗效和毒性反应的监测方法进行监测(推荐级别:Ⅲ级)。顺铂 HIPEC 后,需要注意肾脏毒性的评估和监测(推荐级别:Ⅱ级)。

10 结语

腹腔内肿瘤种植、转移是影响妇科恶性肿瘤患者预后的主要因素^[52-54],HIPEC 治疗腹腔播散性肿瘤具有独特的优势,目前已有多项 I 级证据证实 HIPEC 对妇瘤患者的益处,故 HIPEC 可作为妇科恶性肿瘤治疗中可选择的重要补充手段。本指南针对目前新数据和患者新证据进行了总结,目的在于进一步推动 HIPEC 的临床应用。规范化应用是保证 HIPEC 安全性的基础,开展多中心协作研究、

提供高质量循证医学证据是进一步明确HIPEC疗效、解决临床相关问题的根本途径。

利益冲突:专家组所有成员均声明不存在利益冲突。

专家委员会:林仲秋(中山大学孙逸仙纪念医院);周琦(重庆市肿瘤医院);盛修贵(中国医学科学院肿瘤医院);王丹波(辽宁省肿瘤医院);李斌(中国医学科学院肿瘤医院);刘开江(上海交通大学附属仁济医院);田小飞(陕西省肿瘤医院);朱滔(浙江省肿瘤医院)

主编:李晶(中山大学孙逸仙纪念医院);林仲秋(中山大学孙逸仙纪念医院);周琦(重庆市肿瘤医院)

副主编:狄文(上海交通大学附属仁济医院);高雨农(北京大学肿瘤医院);王莉(河南省肿瘤医院);吴妙芳(中山大学孙逸仙纪念医院)

编委(按姓氏笔画排序):万小平(上海市第一妇婴保健院);马晓欣(中国医科大学附属盛京医院);王平(四川大学华西第二医院);王宁(大连医科大学附属第二医院);王沂峰(南方医科大学珠江医院);王国云(山东省立医院);王建六(北京大学人民医院);王莉(河南省肿瘤医院);王悦(河南省人民医院);尹如铁(四川大学华西第二医院);中震(安徽省立医院);生秀杰(广州医科大学第三医院);尧良清(复旦大学附属妇产科医院);朱笈青(浙江省肿瘤医院);朱滔(浙江省肿瘤医院);闫莉(山东第一医科大学第一附属医院);孙阳(福建省肿瘤医院);李小毛(中山大学附属第三医院);李卫平(中国人民解放军总医院);李艺(北京大学人民医院);李长忠(北京大学深圳医院);李玉芝(蚌埠医学院附属第一医院);李政(云南省肿瘤医院);李晶(中山大学孙逸仙纪念医院);杨宏英(云南省肿瘤医院);杨英捷(贵州省肿瘤医院);杨海坤(梅州市人民医院);杨慧娟(复旦大学附属肿瘤医院);吴晓梅(云南省第一人民医院);何勉(中山大学附属第一医院);余志英(深圳市第二人民医院);狄文(上海交通大学附属仁济医院);宋坤(山东大学齐鲁医院);张松灵(吉林大学第一医院);张国楠(电子科技大学附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院);张岩(北京大学第一医院);张菊新(河南省人民医院);张辉(河北医科大学第四医院);张瑜(中南大学湘雅医院);张慧峰(湖北省肿瘤医院);陈小祥(江苏省肿瘤医院);陈刚(华中科技大学协和医院);林仲秋(中山大学孙逸仙纪念医院);周琦(重庆市肿瘤医院);郑虹(北京大学肿瘤医院);孟元光(中国人民解放军总医院);赵宏喜(空军军医大学唐都医院);赵营(广州医科大学肿瘤医院);段微(北京妇产医院);洪莉(武汉大学人民医院);姚德生(广西医科大学附属肿瘤医院);袁颂华(佛山市第一人民医院);徐丛剑(复旦大学附属妇产科医院);高雨农(北京大学肿瘤医院);郭瑞霞(郑州大学第一附属医院);唐均英(重庆医科大学附属第一医院);黄向华(河北医科大学第二医院);崔书中(广州医科大学肿瘤医院);崔满华(吉林大学第二医院);康山(河北医科大学

第四医院);谢昕(澳门镜湖医院);韩丽萍(郑州大学第一附属医院);程文俊(江苏省人民医院);蔡红兵(武汉大学中南医院);谭布珍(南昌大学第二附属医院);熊光武(北京大学国际医院);潘凌亚(北京协和医院);薛凤霞(天津医科大学总医院);薛敏(中南大学湘雅三医院)

参考文献

- [1] Lambert LA. Looking up: Recent advances in understanding and treating peritoneal carcinomatosis [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(4):284-298.
- [2] Li Y, Zhou YF, Liang H, et al. Chinese expert consensus on cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal malignancies [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(30):6906-6916.
- [3] van Driel WJ, Lok CA, Verwaal V, et al. The role of hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy in ovarian cancer [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2015, 16(4):14.
- [4] Yoshida Y, Sasaki H, Kurokawa T, et al. Efficacy of intraperitoneal continuous hyperthermic chemotherapy as consolidation therapy in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a long-term follow-up [J]. *Oncol Rep*, 2005, 13(1):121-125.
- [5] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会, 中国妇科腹腔热灌注化疗技术临床应用专家协作组. 妇科恶性肿瘤腹腔热灌注化疗临床应用专家共识(2019) [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2019, 35(2):194-201.
- [6] Aronson SL, van Stein RM, Sonke GS, et al. Future of HIPEC for ovarian cancer [J]. *BJOG*, 2023, 130(2):135-140.
- [7] Praiss AM, Moukarzel LA, Zivanovic O. Is there a role for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer? [J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2023, 35(1):21-26.
- [8] Chambers LM, Costales AB, Crean-Tate K, et al. A guide to establishing a hyperthermic intraperitoneal chemotherapy program in gynecologic oncology [J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 158(3):794-802.
- [9] 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]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(13):1460-1466.
- [10] Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(1):34-43.
- [11] van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(3):230-240.
- [12] Lim MC, Chang SJ, Park B, et al. Survival After Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy and Primary or Interval Cytoreductive Surgery in Ovarian Cancer: A Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Surg*, 2022, 157(5):374-383.

- [13] Lee YJ, Son JH, Choi MC, et al. LB002/#1545 Late-breaking abstract presentation: comparative effectiveness of HIPEC following interval cytoreductive surgery in patients with advanced-stage ovarian cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy: multicenter, prospective, cohort study (KGOG 3042)[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2022, 32(Suppl 3): A1-A2.
- [14] Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(5): 1570-1575.
- [15] 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.
- [16] Classe JM, Meeus P, Leblanc E, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in platinum-sensitive relapsed epithelial ovarian cancer: The CHIPOR randomized phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(suppl 16): 5510.
- [17] Aronson L, Lopez-Yurda MI, Koole SN, et al. Final survival analysis of the phase III OVHIPEC-1 trial of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer after ten-year follow-up[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(suppl 16): 5509.
- [18] 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.
- [19] Lei Z, Wang Y, Wang J, et al. Evaluation of Cytoreductive Surgery With or Without Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Stage III Epithelial Ovarian Cancer [J]. *JAMA*, 2020, 3(8): e2013940.
- [20] 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.
- [21] Zivanovic O, Chi DS, Filippova O, et al. It's time to warm up to hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 151(3): 555-561.
- [22] Mercier F, Bakrin N, Bartlett DL, et al. Peritoneal Carcinomatosis of Rare Ovarian Origin Treated by Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: A Multi-Institutional Cohort from PSOGI and BIG-RENAPE[J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(6): 1668-1675.
- [23] Conley AB, Fournier KF, Sood AK, et al. Secondary Cytoreductive Surgery With Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Advanced or Recurrent Mucinous Ovarian Cancer[J]. *Obstet Gynecol*, 2023, 141(5): 1019-1023.
- [24] Wu MF, Liang JX, Li H, et al. Effects of neoadjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on chemotherapy response score and recurrence in high-grade serous ovarian cancer patients with advanced disease: A multicentre retrospective cohort study[J]. *BJOG*, 2022, 129: 5-13.
- [25] Gao T, Huang XX, Wang WY, et al. Feasibility and safety of neoadjuvant laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with advanced stage ovarian cancer: a single-center experience [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 6931-6940.
- [26] Wu MF, Wang LJ, Ye YF, et al. Efficacy of neoadjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in advanced high-grade serous ovarian cancer (the NHIPEC trial): study protocol for a randomised controlled trial[J]. *BMJ Open*, 2021, 11(12): e046415.
- [27] Cavaliere D, Cirocchi R, Coccolini F, et al. 1st Evidence-based Italian consensus conference on cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinosis from ovarian cancer[J]. *Tumori*, 2017, 103(6): 525-536.
- [28] Abu-Zaid A, Azzam AZ, AlOmar O, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for managing peritoneal carcinomatosis from endometrial carcinoma: a single-center experience of 6 cases [J]. *Ann Saudi Med*, 2014, 34(2): 159-166.
- [29] Santeufemia DA, Lumachi F, Basso SMM, et al. Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as salvage treatment for a late wound recurrence of endometrial cancer[J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(3): 1041-1044.
- [30] Delotte J, Desantis M, Frigenza M, et al. Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of endometrial cancer with peritoneal carcinomatosis [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014, 172: 111-114.
- [31] Cornali T, Sammartino P, Kopanakis N, et al. Cytoreductive Surgery Plus Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Patients with Peritoneal Metastases from Endometrial Cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(3): 679-687.
- [32] Helm CW, Toler CR, Martin RS 3rd, et al. Cytoreduction and intraperitoneal heated chemotherapy for the treatment of endometrial carcinoma recurrent within the peritoneal cavity[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2007, 17(1): 204-209.
- [33] Bakrin N, Cotte E, Sayag-Beaujard A, et al. Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of recurrent endometrial carcinoma confined to the peritoneal cavity [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2010, 20(5): 809-814.
- [34] Jimenez WA, Sardi A, Nieroda C, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of recurrent high-grade uterine sarcoma with peritoneal dissemination [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2014, 210(3): 259.
- [35] Baratti D, Pennacchioli E, Kusamura S, et al. Peritoneal

- sarcomatosis; is there a subset of patients who may benefit from cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy? [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17 (12) : 3220-3228.
- [36] O’Cearbhaill R, Hensley ML. Optimal management of uterine leiomyosarcoma [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2010, 10(2) : 153-169.
- [37] Sugarbaker P, Ihemelandu C, Bijelic L. Cytoreductive Surgery and HIPEC as a Treatment Option for Laparoscopic Resection of Uterine Leiomyosarcoma with Morcellation: Early Results [J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(5) : 1501-1507.
- [38] Sardi A, Sipok A, Baratti D, et al. Multi-institutional study of peritoneal sarcomatosis from uterine sarcoma treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2017, 43 (11) : 2170-2177.
- [39] Batista TP, Sarmento BJQ, Loureiro JF, et al. A proposal of Brazilian Society of Surgical Oncology (BSSO/SBCO) for standardizing cytoreductive surgery (CRS) plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) procedures in Brazil: pseudomixoma peritonei, appendiceal tumors and malignant peritoneal mesothelioma [J]. *Rev Col Bras Cir*, 2017, 44 (5) : 530-544.
- [40] Wang W, Tan GHC, Chia CS, et al. Are positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) scans useful in preoperative assessment of patients with peritoneal disease before cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC)? [J]. *Int J Hyperthermia*, 2018, 34(5) : 524-531.
- [41] Stewart CL, Gleisner A, Halpern A, et al. Implications of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Perfusion-Related Hyperglycemia [J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25 (3) : 655-659.
- [42] Hennessy BT, Coleman RL, Markman M. Ovarian cancer [J]. *Lancet*, 2009, 374(9698) : 1371-1382.
- [43] Falk MH, Issels RD. Hyperthermia in oncology [J]. *Int J Hyperthermia*, 2001, 17(1) : 1-18.
- [44] Lemoine L, Sugarbaker P, Van der Speeten K. Drugs, doses, and durations of intraperitoneal chemotherapy: standardising HIPEC and EPIC for colorectal, appendiceal, gastric, ovarian peritoneal surface malignancies and peritoneal mesothelioma [J]. *Int J Hyperthermia*, 2017, 33(5) : 582-592.
- [45] Chan CY, Li H, Wu MF, et al. A Dose-Finding Trial for Hyperthermic Intraperitoneal Cisplatin in Gynecological Cancer Patients Receiving Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy [J]. *Front Oncol*, 2021, 11 : 616264.
- [46] Wang WY, Wu MF, Wu DB, et al. Calculating the dose of cisplatin that is actually utilized in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy among ovarian cancer patients [J]. *J Ovarian Res*, 2021, 14(1) : 9.
- [47] Gouy S, Ferron G, Glehen O, et al. Results of a multicenter phase I dose-finding trial of hyperthermic intraperitoneal cisplatin after neoadjuvant chemotherapy and complete cytoreductive surgery and followed by maintenance bevacizumab in initially unresectable ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 142(2) : 237-242.
- [48] Li J, You ZY, Wu MF, et al. A phase I dose-finding trial of hyperthermic intraperitoneal docetaxel combined with cisplatin in patients with advanced-stage ovarian cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(suppl 16) : e17532.
- [49] González-Moreno S, González-Bayón LA, Ortega-Pérez G. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Rationale and technique [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2010, 2(2) : 68-75.
- [50] Kusamura S, Dominique E, Baratti D, et al. Drugs, carrier solutions and temperature in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy [J]. *J Surg Oncol*, 2008, 98(4) : 247-252.
- [51] Fisher SB, Rafeeq S, Hess K, et al. Elevated brain natriuretic peptide (BNP) is an early marker for patients at risk for complications after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS+HIPEC) [J]. *J Surg Oncol*, 2018, 117(4) : 685-691.
- [52] 王福媛, 王朝霞, 赵乐. 时间化疗在妇科肿瘤治疗中的研究进展 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2023, 39(4) : 470-473.
- [53] 陈春林, 蒋冰阳. 妇科恶性肿瘤微创手术中的无瘤防御 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2023, 39(1) : 10-13.
- [54] 程傲霜, 林仲秋. 女性恶性肿瘤患者生育力的保护与保存 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38(6) : 604-609.

(2023-07-19收稿)