

• 综述 •

腹腔热灌注治疗在晚期卵巢癌中的临床研究进展

刘欣, 张国楠[△]

646000 四川 泸州, 西南医科大学附属医院 肿瘤科(刘欣、张国楠); 610041 成都, 四川省肿瘤医院
· 研究所, 四川省癌症防治中心, 电子科技大学医学院 妇科肿瘤中心(张国楠)

[摘要] 卵巢癌是 3 大常见妇科恶性肿瘤之一, 预后差, 病死率高。尽管多年来在卵巢癌治疗方面的研究取得了一定进展, 但卵巢癌患者的总生存率仍在 30% 左右徘徊不前。全身化疗是临床治疗晚期卵巢癌的主要方式, 尽管对大多数患者有效, 但复发率很高。近年来, 腹腔热灌注化疗(hyperthermic-intraperitoneal chemotherapy, HIPEC) 在晚期卵巢癌治疗中的应用受到了越来越多的关注。大量文献报道, HIPEC 可缩小卵巢癌的原发病灶, 缩短化疗疗程, 有效控制腹水及降低肿瘤标记物的水平, 以及减少术中出血, 在提高晚期卵巢癌患者生存率、缓解临床症状和减少复发等方面具有明显优势。本文就腹腔热灌注治疗在晚期卵巢癌中的研究进展进行综述。

[关键词] 腹腔热灌注治疗; 卵巢癌; 治疗

[中图分类号] R737.31; R730.53 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2021.02.012

引文格式:Liu X, Zhang GN. Clinical research progress of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in advanced ovarian cancer [J]. J Cancer Control Treat, 2021, 34(2):160–165. [刘欣, 张国楠. 腹腔热灌注治疗在晚期卵巢癌中的临床研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34 (2):160–165.]

Clinical Research Progress of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Advanced Ovarian Cancer

Liu Xin, Zhang Guonan

Department of Oncology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China (Liu Xin, Zhang Guonan); Gynecologic Oncology Center, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, Sichuan, China (Zhang Guonan)

Corresponding author: Zhang Guonan, E-mail: zhanggn@hotmail.com

[Abstract] Ovarian cancer is one of the three most common gynecological malignancies, which has poor prognosis and high mortality rate. Despite years of progress in the treatment of ovarian cancer, overall survival rates of ovarian cancer patients have hovered around 30 percent. Systemic chemotherapy is the main clinical treatment for advanced ovarian cancer. Although it is effective for most patients, the recurrence rate is still high. In recent years, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) has received increasing attention. A large number of studies have reported that HIPEC can reduce primary lesions of ovarian cancer and tumor marker level, as well as shorten the duration of chemotherapy, and effectively control ascites and intraoperative bleeding. It has obvious advantages in improving the survival rates of patients with advanced ovarian cancer, relieving clinical symptoms and reducing recurrence. In this paper, the research progress of HIPEC in patients with advanced ovarian cancer is analyzed and discussed.

[Key words] Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; Ovarian cancer; Therapy

卵巢癌在我国女性生殖道恶性肿瘤中发病率居第 3 位, 病死率居首位。卵巢癌起病隐匿、早期临床表现无特殊和早期确诊方法不完善, 因此 75% 的病

[收稿日期] 2020-05-18 **[修回日期]** 2020-08-13

[通讯作者] [△]张国楠, E-mail: zhanggn@hotmail.com

人就诊时已为晚期^[1], 且伴随腹膜转移或远处转移。尽管临幊上大于 80% 的卵巢癌患者初次化疔有效, 但复发率较高。目前全身化疔在恶性肿瘤患者的临幊治疗中应用最为广泛, 另外, 腹腔化疔及腹腔热灌注化疔(hyperthermic-intraperitoneal chemotherapy)

therapy, HIPEC) 也在恶性肿瘤的治疗中具有重要的地位。HIPEC 指通过将含化疗药物的灌注液加热到一定温度, 灌注到患者的腹腔内, 维持一定的时间的抗肿瘤方式。对于腹腔恶性肿瘤的治疗, HIPEC 是较传统化疗手段更有效的治疗手段, 尤其在恶性肿瘤腹膜种植的治疗和预防上更显优势^[2]。HIPEC 的优势在于:1)热疗可增加血供、促进血液循环、加速药物运动;且透过腹膜-血管屏障, 减短了抗癌药进入腹腔的时间, 快速杀灭癌细胞;2)温热效应与化疗药物的协同作用, 不仅能快速杀灭肿瘤细胞而且能增强机体免疫功能;3)消除癌细胞的多重耐药性;4)增强白介素、肿瘤坏死因子的作用。1996 年, 腹膜表面肿瘤国际协作组联盟成立并在国内外积极推广 HIPEC, 取得了显著疗效, 肯定了其在腹膜表面肿瘤治疗应用中的地位。近年来许多研究表明, HIPEC 能够改善 Karnofsky 功能状态 (Karnofsky performance status, KPS) 及延长患者无进展生存期 (progression-free survival, PFS)、总生存期 (overall survival, OS), 为临床综合治疗晚期卵巢癌提供了重要参考依据。本文拟就 HIPEC 在晚期卵巢癌中的临床研究进展进行综述。

1 HIPEC

1.1 HIPEC 的作用机制

HIPEC 是将热疗、腹腔化疗和机械冲刷作用相结合的新的化疗方法;距 Spratt 等^[3]第一次在临幊上应用该技术已有 40 年, HIPEC 技术日臻完善, 并广泛应用于胃癌、结直肠癌、胰腺癌、腹膜恶性间皮瘤、腹膜假黏液瘤、卵巢癌等形成的腹盆腔转移病灶的治疗中, 取得了显著成绩^[4-7]。HIPEC 主要机制包括:1)利用热效应的机制, 致癌灶内微血管堵塞、癌细胞坏死, 毁坏细胞的自稳机制, 促进细胞凋亡, 使癌细胞蛋白变性、干扰癌细胞蛋白质、DNA、RNA 等的合成^[8-10], 同时降低多重耐药性的发生;2)加热后的癌细胞会合成热休克蛋白, 可使机体对癌灶产生特异性免疫应答, 增强机体免疫能力^[11];即使局部热疗也能刺激免疫效应, 促使局部或远处病灶的消除;3)42℃时热与化疗药物的协同抗癌作用可明显增加化疗药渗透性, 使药物的渗透度加深 3 mm 左右^[12];4)腹内散在的癌细胞和微小转移灶在大量灌注液的机械冲刷作用下可以有效被清除, 从而减少肿瘤复发及种植转移^[13]。

1.2 HIPEC 的注药时机、温度及注药时长的选择

1.2.1 HIPEC 的注药时机选择

既往研究报道,

HIPEC 的最佳注药时机在术后 2~3 天^[14]。现已大量研究^[14-15]显示:肿瘤细胞减灭术 (cytoreductive surgery, CRS) 术中即行 HIPEC 比术后延期行 HIPEC 所取得的疗效更好。然而, 有研究表明术前行 HIPEC 赢得较术后更明显, 其可有效缩小卵巢原发病灶, 减少术中出血及缩短术后化疗疗程^[16]。因此, HIPEC 具体注药时机尚未统一, 目前已有多项前瞻性研究正在进行, 我们期待更多的数据及完善的技术来指导我们的临床工作。

1.2.2 HIPEC 的温度选择 42℃~43℃ 对恶性肿瘤细胞有比较直接的毒性作用, 癌细胞在此温度上维持 50~60 min 能较好地被杀灭;同时此温度下癌灶内药物浓聚, 细胞膜的稳定性破坏, 细胞膜通透性增高, 药物摄取速度加快;而正常的组织细胞在 42℃~43℃ 时不会被破坏。另外, Aarts 等^[17]发现只要 HIPEC 灌注液温度 ≤ 43℃ 术后并发症发生率就不会明显增高^[18]。因此, 根据目前研究结果, 推荐选择 43℃ ± 0.1℃ 为 HIPEC 的灌注温度较宜^[19]。

1.2.3 HIPEC 的注药时长选择 HIPEC 的时长主要由抗癌药所达热杀伤作用的时间决定, 而当温度高于 42℃ 时间超过 1 h 肿瘤细胞可被大量杀灭^[20];由此多数研究者认为 HIPEC 最佳时长应保持在 60~90 min^[15]。

2 HIPEC 在晚期卵巢癌中的应用

HIPEC 在晚期卵巢癌中的应用引起了越来越多研究者的重视。对晚期初治卵巢癌的治疗为 CRS 或新辅助化疗后间歇性肿瘤细胞减灭术 (interval debulking surgery, IDS), 术后辅以足疗程铂类为主的化疗。合理应用 HIPEC 的 NACT 能改善手术质量, 提高手术完整切除率, 降低手术并发症的发生率及患者早期死亡风险。在 CRS 中, 加上顺铂单药进行 HIPEC, 比单独进行Ⅲ期上皮性卵巢癌 CRS 效果更好;并且两组的并发症发生率相似^[13]。研究表明无论对于初治还是复发性卵巢癌患者, HIPEC 不但能有效控制恶性腹腔积液、降低肿瘤标志物水平, 而且可以使患者的短期复发率及病死率降低, 显著提高近期临床疗效;除胃肠道反应外, HIPEC 不明显增加患者的化疗毒副反应^[14]。多项研究表明, HIPEC 是影响晚期卵巢癌患者生存的独立预后因素^[21-22]。随着临床经验的不断积累, 以及技术设备的改善, HIPEC 应用于更多临床实践中, 并已成为晚期卵巢癌患者新的治疗模式。

2.1 应用不同的化疗药物行 HIPEC 治疗晚期卵巢癌

近年, HIPEC 已成为一种综合的新型抗肿瘤手

段。顺铂是最早也是最好的 HIPEC 抗癌药物,临床实验证明,HIPEC 中使用顺铂对中晚期卵巢癌疗效较好,且毒副反应较少^[23]。研究表明^[24],腹腔内顺铂和其他铂类药物的峰值浓度虽有差异,但作用机理几乎相同;同样有效的还有奈达铂和草酸铂,但奈达铂较草酸铂疗效更为显著^[25]。目前临床对晚期卵巢癌多采用铂类联合其他药物进行 HIPEC:其中卡铂联合 5-氟尿嘧啶行 HIPEC 不仅使患者腹水控制率达 100%^[26],而且在术后近期疗效优于单药 5-氟尿嘧啶 HIPEC 联合全身化疗,且不会明显增加毒副反应,可供Ⅲ~Ⅳ期卵巢癌治疗选用^[27]。紫杉醇在晚期卵巢癌的 HIPEC 中也取得了良好效果^[28];晚期卵巢癌使用多西他赛联合顺铂、洛铂行 HIPEC 获益明显,且毒性小^[29];紫杉醇 HIPEC 辅助 TP(紫杉醇+顺铂)方案治疗晚期上皮性卵巢癌获益优于单用 TP 方案者^[30]。此外,研究也发现吉西他滨腹腔热灌注治疗晚期卵巢癌是安全有效的^[31]。

晚期卵巢癌 HIPEC 的研究很多,患者的选择、灌注方式和治疗方案亦有差别。但值得肯定的是 HIPEC 有助于增强铂类药物对卵巢癌细胞的杀伤作用、诱导细胞凋亡、提高术后抗肿瘤疗效和患者生存质量,同时解除机体免疫抑制、增强免疫作用、为晚期卵巢癌患者的治疗提供了更多选择^[28]。总体而言,应用不同的化疗药物进行 HIPEC 在卵巢癌的治疗中能起到一定的疗效。

2.2 HIPEC 控制恶性腹水

腹水是晚期卵巢癌常见的并发症。临床发现,单纯采用利尿或腹腔穿刺抽液方法有时不仅达不到预期效果反而容易导致更多并发症。研究证实 HIPEC 观察组腹水有效控制率为 81.8%,明显高于对照组的 54.5%,可改进患者生活质量,减少全身化疗不良反应及并发症^[32]。研究证实 HIPEC 可能是晚期卵巢癌伴腹水的有效治疗方法之一^[33-34]。其机制主要是在患者腹腔内形成循环热灌注以及大剂量的冲刷作用,促使腹腔内亚临床病灶及游离肿瘤细胞有效被清除^[13]。无论对于初治晚期伴有腹水患者还是耐药性或难治性卵巢癌伴腹水患者 HIPEC 同样有效。总之,HIPEC 能有效控制恶性腹水、缓解症状,对预防晚期卵巢癌合并腹水的患者术后种植转移及复发,改善患者预后及生活质量,具有十分明显的临床疗效。

2.3 HIPEC 降低卵巢癌肿瘤标志物水平

目前,卵巢癌肿瘤标志物主要有糖蛋白抗原(carbohydrate antigen, CA)125、人附睾蛋白(human

epididymis protein 4, HE4),其余还有 CA199、组织多肽抗原(tissue polypeptide specific antigen, TPA)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等。多项研究显示^[35-36],CA125 联合 CA199、HE4 对诊断卵巢癌的灵敏度和特异性均高于 CA125 单独检测,对临床卵巢癌诊断有一定参考依据。研究发现:HIPEC 不仅可显著降低晚期(FIGO Ⅲ~Ⅳ 期)上皮性卵巢癌患者 CRS 术后血清 CA125 水平^[33],CA199 也有降低趋势;同时也可显著降低血清 TPA、HE4、VEGF 水平^[31,34,37]。那么是否可认为 HIPEC 抗癌作用可能与 CA125、CA199、TPA、HE4 等肿瘤标记物有关,还需进一步探讨其具体机制。目前,我们可以确定的是 HIPEC 能够有效降低卵巢癌肿瘤标志物水平,一定程度上可提高临床近期疗效,改善晚期卵巢癌患者的预后。

2.4 HIPEC 改善患者 KPS 评分及 PFS、OS

KPS 评分适用于晚期卵巢癌患者的生存情况的评估。Spiliotis 等^[38]的一项前瞻性研究及 Fagotti 等^[39]的病例对照研究分析表明:晚期卵巢癌患者在行 HIPEC 后 KPS 评分显著提高。国内外均有文献^[28,40-41]表明:一定程度上 HIPEC 可提高卵巢癌晚期患者的 KPS 评分和生活质量,延长患者 PFS 及 OS,且不明显增加并发症与不良反应发生率,并且能延迟卵巢癌患者的复发时间,降低复发风险,延长 5 年生存期,为临床综合治疗晚期卵巢癌提供了重要参考依据^[14]。然而,有研究报道 HIPEC 对总体生存率无影响^[42-43]。这可能是因为目前关于 HIPEC 的报道多为回顾性研究且样本量也较少,在总体生存率上我们需要进一步的前瞻性研究使得其有效性更具说服力。尽管如此,就目前研究来看,HIPEC 更具成本效益,无论对于原发性或复发性卵巢癌^[38-41],联合应用 HIPEC 可有效改善患者生存质量,对晚期卵巢患者的预后具有重大意义。

2.5 HIPEC 的不良反应及并发症

大量研究表明:HIPEC 的不良反应主要为骨髓抑制、胃肠道反应、肝功能损伤、心血管毒性及肾功能受损等,与全身化疗的不良反应大致相同;HIPEC 虽增加了腹腔内抗癌药浓度,但并不增加患者不良反应发生率^[44]。甚至有研究发现 HIPEC 较全身化疗而言可以降低骨髓抑制、胃肠道反应、肝功能损伤的发生率^[34]。有研究发现极少数患者治疗时伴有轻微的腹胀、腹痛不适症状。这可能与热效应本身对腹膜及腹腔内脏器不良刺激如灼伤、烫伤等有

关^[45]。

化学性腹膜炎、肠粘连、不完全性肠梗阻、肠麻痹等是 HIPEC 特殊的并发症,一定程度上会影响患者的术后恢复,临幊上需及时明确诊断并恰当处理。van der Vange 等^[46]在探讨腹腔热灌注手术中及术后并发症及肾毒性时,发现并无严重并发症和肾损伤的发生。但有研究证明,HIPEC 并发症为未行 HIPEC 治疗患者的 1.8 倍^[47]。对于有肠管损伤或肠管切除的患者,HIPEC 可能会增加肠瘘、穿孔及出血风险^[45]。总之,HIPEC 的不良反应与普通化疗相比不仅无新增甚至在某种程度上可降低其发生率;HIPEC 的并发症多与手术技术和疾病本身相关,及时正确处理即可恢复正常。

3 HIPEC 在晚期卵巢癌中的应用前景

研究发现,卵巢癌是以局部浸润和腹腔种植转移为主的热敏感性肿瘤。全身化疗是各种恶性肿瘤的主要治疗方式,但卵巢癌全身化疗的疗效并未达到预期;原因可能是腹膜-血管屏障的存在使得进入盆腹腔的抗癌药无法达到有效杀灭癌细胞的浓度。而 HIPEC 的出现有望解决这一问题,一方面借助较好的药代动力学,使得药物快速进入肿瘤细胞并达到有效浓度;另一方面,化疗药主要集中于腹腔而进入循环系统的药物浓度降低,进而有效减轻化疗药物全身毒副作用^[48]。国外有研究表明,对复发性上皮性卵巢癌唯一有效的治疗为 CRS 联合 HIPEC^[13,49]。国内多项研究也表明:晚期卵巢癌患者在 CRS 后行 HIPEC 时,采用联合用药有明确的短期效益,患者不仅耐受度高,而且不良反应少;患者复发时间延长、复发率降低、生存率提高,可获得最大的生存受益,值得进行积极推广和进一步研究^[33]。有研究者推荐Ⅲ期卵巢癌患者在 IDS 术后使用顺铂行 HIPEC^[50-52]。近来,一项随机 3 期试验(OVHIPEC 试验; NCT00426257)显示,如果将 HIPEC 加入 IDS 中,则无复发和总体生存率显著提高^[53]。HIPEC 是晚期卵巢癌综合治疗的可供选择的方案之一,有广阔的应用前景。

4 结 论

总体而言,HIPEC 在晚期卵巢癌中的应用虽晚,但已有很多临床研究表明其有积极疗效;尤其是晚期上皮性卵巢癌及复发性卵巢癌中联合应用 HIPEC 被证明是安全有效的治疗模式。然而,目前,HIPEC 在我国的应用尚处于初始阶段,医疗设

备制造技术有待提高,灌注速度控制精度不高及灌注温度不稳定,难以实现 HIPEC 的最佳疗效;美国国立综合癌症网络、欧洲肿瘤内科学会、FIGO 指南对 HIPEC 虽均有提及但未列入正式推荐;此外,目前对于 HIPEC 的研究大多属于回顾性研究且样本量尚小,需要大量前瞻性研究进一步量化 HIPEC 的真实有效性,也需要更多的临床医生去推广应用,并制定严格的适应症、禁忌症以及操作规范,使 HIPEC 在晚期卵巢癌的治疗中发挥最大的作用,为患者提供一种最佳的治疗模式。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] 张国楠. 鼓舞与困惑,机遇迎挑战—2018 年妇科肿瘤学临床的 3 大热点问题[J]. 肿瘤预防与治疗,2019,32(2):99-102.
- [2] Liu Y, Ishibashi H, Takeshita K, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal dissemination from small bowel malignancy: Results from a single specialized center[J]. Ann Surg Oncol, 2016,23(5):1625-1631.
- [3] Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, et al. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy [J]. Cancer Res, 1980,40(2):256-260.
- [4] Wang W, Tan GHC, Skanthakumar T, et al. Exploring the trend in referrals for consideration of CRS and HIPEC to understand the attitudes of clinicians in the development of a national cancer centre programme in peritoneal disease[J]. Int J Hyperthermia, 2018, 34(5):551-558.
- [5] Kwakman R, Schrama AM, van Olmen JP, et al. Clinicopathological parameters in patient selection for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer metastases: A Meta-analysis[J]. Ann Surg, 2016,263(6):1102-1111.
- [6] Chia CS, You B, Decullier E, et al. Patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer treated with cytoreductive surgery

- and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Is cure a possibility? [J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(6) : 1971-1979.
- [7] Sgarbura O, Al Hosni M, Petruzzello A, et al. Complete pathologic response after two-stage cytoreductive surgery with HIPEC for bulky pseudomyxoma peritonei: Proof of concept [J]. Int J Hyperthermia, 2020, 37(1) : 585-591.
- [8] 张林风,孙文妹,李文娟,等.先期化疗联合肿瘤细胞减灭术后腹腔热灌注化疗治疗晚期卵巢癌的临床疗效分析[J].实用癌症杂志,2016,31(9):1495-1497.
- [9] 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,2019,12(14):1630-1633.
- [10] Lungoci C, Mironiu AI, Muntean V, et al. Muhammodality treatment strategies have changed prognosis of peritoneal metastases [J]. World J Gastroentero, 2016, 8(1) : 67-68.
- [11] Pelz JO, Vetterlein M, Grimmig T, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis: Role of heat shock proteins and dissecting effects of hyperthermia [J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(4) : 1105-1113.
- [12] Ihemelandu CU, Shen P, Stewart JH. Management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer [J]. Semin Oncol, 2011, 38(4) : 568-575.
- [13] 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.
- [14] 王晓琼.腹腔热灌注治疗卵巢浆液性囊腺癌的回顾性队列研究[D].河南:郑州大学,2016.
- [15] William HC, Leslie RW, Robert S, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in conjunction with surgery for the treatment of recurrent ovarian carcinoma [J]. Gynecol Oncol, 2007, 105(1) : 90-96.
- [16] 吴新华.术前辅助化疗联合术后腹腔热灌注治疗中晚期卵巢癌的疗效研究[J].系统医学,2017,2(9):110-112.
- [17] Aarts F, Hendriks T, Boerman OC, et al. A comparison between radioimmunotherapy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis of colonic origin in rats [J]. Ann Surg Oncol, 2007, 14(11) : 3274-3282.
- [18] 崔书中,巴明臣,唐鸿生.腹腔热灌注化疗技术方法变迁及展望[J].中华临床医师杂志(电子版),2011,5(7):2039-2042.
- [19] 腹腔热灌注化疗技术临床应用专家协作组.腹腔热灌注化疗技术临床应用专家共识(2016 版)[J].消化肿瘤杂志(电子版),2016,19(3):125-129.
- [20] 任红娟,李鹏.肿瘤细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗术治疗晚期妇科恶性肿瘤来源腹膜癌患者的效果及安全性[J].广东医学,2016,37(22):3440-3444.
- [21] Ryu KS, Kim JH, Ko HS, et al. Effects of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer [J]. Gynecol Oncol, 2004, 94(2) : 325-332.
- [22] Cascales-Campose A. Treatment of microscopic disease with hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy after complete cytoreduction improves disease-free survival in patients with stage IIIC/N ovarian cancer [J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(7) : 2383-2349.
- [23] 张勤,吴科,雷翠荣,等.卵巢癌肿瘤细胞减灭术后腹腔热灌注化疗的不良反应和有效性分析[J].肿瘤预防与治疗,2020,33(2):169-173.
- [24] 张林林,孙丹杰,张薏,等.顺铂腹腔热灌注化疗用于卵巢癌术后的临床疗效分析[J].浙江临床医学,2019,21(4):517-519.
- [25] 徐学新,蒙艳凤,杨国稳,等.奈达铂与草酸铂腹腔热灌注治疗卵巢癌的效果比较[J].中国综合临床,2014,30(9):957-960.
- [26] 陈勇.卡铂联合 5-氟尿嘧啶腹腔热灌注治疗恶性腹腔积液临床研究[J].河北医科大学学报,2013,3(34):270-272.
- [27] 甄生华,梁赅,卡铂及 5-氟尿嘧啶用于Ⅲ~Ⅳ期卵巢癌腹腔热灌注化学治疗临床研究[J].中国药业,2020,1(29):61-63.
- [28] 李楠,孙亚楠,杨亮,等.紫杉醇腹腔热灌注治疗晚期卵巢癌临床观察[J].河北医科大学学报,2017,38(12):1409-1412.
- [29] Zhang T, Pan Q, Xiao S, et al. Docetaxel combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy and hyperthermia in the treatment of advanced ovarian cancer [J]. Oncol Lett, 2016, 11(5) : 3287-3292.
- [30] 朱越.紫杉醇腹腔热灌注辅助 TP 方案化疗治疗晚期上皮性卵巢癌 74 例[J].山东医药,2018,58(19):57-59.
- [31] 李志改,林令华,许倩青,等.吉西他滨腹腔灌注治疗晚期卵巢癌疗效观察[J].药学与临床研究,2016,24(6):492-494.
- [32] 陈玉容,谢辉.腹腔热灌注化疗治疗卵巢癌恶腔积液疗效观察[J].临床合理用药,2019,8(12):89-90.
- [33] 丁璐璐.细胞减灭术联合腹腔热灌注治疗晚期卵巢癌的疗效分析[D].河南:郑州大学,2017.
- [34] 于佳丽,林红玉,高雪,等.不同腹腔热灌注化疗药物治疗晚期卵巢癌的近期疗效及不良反应分析[J].肿瘤药学,2018,10(8):759-762.
- [35] 张莹,姜付显.卵巢上皮癌血清肿瘤标志物的研究进展[J].现代药物与临床,2012,27(5):507-511.
- [36] 董少华,新辅助化疗联合腹腔热灌注治疗晚期卵巢癌疗效与预后分析[D].河南:郑州大学,2017.
- [37] 欧庆样,彭磊,陶兰,等.术前腹腔热灌注化疗对晚期卵巢癌手术效果及血清肿瘤标记物的影响[J].中国临床医生杂志,2018,46(10):1223-1225.
- [38] Spiliotis J, Vaxevanidou A, Sergouiotis F, et al. The role of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of recurrent advanced ovarian cancer: A prospective study[J]. 2011, 16(1) : 74-79.
- [39] Fagotti Anna, Costantini Barbara, Petrillo Marco, et al. Cytoreductive surgery plus HIPEC in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients: A case-control study on survival in patients with two year follow-up[J]. Gynecol Oncol, 2012, 127(3) : 502-505.
- [40] Lim SL, Havrilesky LJ, Habib AS, et al. Cost-effectiveness of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) at interval de-

- bulking of epithelial ovarian cancer following neoadjuvant chemotherapy [J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 153(2) : 376-380.
- [41] Deraco M, Kusamura S, Virzì S, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as upfront therapy for advanced epithelial ovarian cancer: Multi-institutional phase-II trial [J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 122(2) : 215-220.
- [42] Glehen O, Mithieux F, Osinsky D, et al. Surgery combined with peritonectomy procedures and intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancers with peritoneal carcinomatosis: A phase II study [J]. *Clin Oncol*, 2003, 21(5) : 799-806.
- [43] Goere D, Glehen O, Quenet F, et al. Results of a randomized phase 3 study evaluating the potential benefit of a second-look surgery plus HIPEC in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases (PROPHYLOCHIP-NTC01226394) [J]. *Clin Oncol*, 2018, 36(15_suppl) : 3531-3531.
- [44] Hotouras A, Desai D, Bhan C, et al. Heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for patients with recurrent ovarian cancer: A systematic literature review [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2016, 26(24) : 661-170.
- [45] 吴澜. 腹腔热灌注化疗在晚期卵巢癌治疗中的应用[J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(12) : 2086-2088.
- [46] van der Vange N, van Goethem AR, Zoetmulder FA, et al. Extensive cytoreductive surgery combined with intra-operative intraperitoneal perfusion with cisplatin under hyperthermic conditions (OVHIPEC) in patients with recurrent ovarian cancer: A feasibility pilot [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2000, 26(7) : 663-668.
- [47] Quenet F, Elias D, Roca L, et al. A UNICANCER phase III trial of hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal carcinomatosis (PC): PRODIGE 7 [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2019, 45(2) : e17.
- [48] de Bree E, Michelakis D. An overview and update of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2020, 21(12) : 1479-1492.
- [49] Saladino E, Fleres F, Irato S, et al. The role of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of ovarian cancer relapse [J]. *Updates Surg*, 2014, 66(2) : 109-113.
- [50] Behbakht K, Cohn DE, Straughn JM Jr. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) is cost-effective in the management of primary ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 151(1) : 4-5.
- [51] Sin EI, Chia CS, Tan GHC, et al. Acute kidney injury in ovarian cancer patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy [J]. *Int J Hyperthermia*, 2017, 33(6) : 690-695.
- [52] Koole SN, van Driel WJ, Sonke GS. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer: The heat is on [J]. *Cancer*, 2019, 125(24) : 4587-4593.
- [53] Koole S, van Stein R, Sikorska K, et al. Primary cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for FIGO stage III epithelial ovarian cancer: OVHIPEC-2, A phase III randomized clinical trial [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2020, 30(6) : 888-892.