

专家共识

DOI: 10.19538/j.fk.2024010115

妇科肿瘤腹腔热灌注治疗临床药物应用专家共识 (2024年版)

中国抗癌协会宫颈癌专业委员会

关键词: 妇科肿瘤; 腹腔热灌注治疗; 专家共识

Keywords: gynecological tumor; hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; expert consensus

中图分类号: R737.3 文献标志码: A

1 背景

妇科肿瘤有发生腹膜播散的倾向,特别是卵巢癌、子宫内膜癌和特殊类型子宫颈癌(包括子宫颈胃型腺癌和子宫颈黏液性腺癌)^[1]。妇科肿瘤发生腹膜播散时,肿瘤细胞减灭术联合化疗是最常用的治疗手段,彻底切除肿瘤并及时进行静脉化疗是改善腹膜播散性妇科肿瘤患者预后的重要方法。但是,即便手术切除所有可见病灶并规范完成化疗,多数患者仍会复发,并最终死于恶性肠梗阻,这一现象在卵巢癌患者中尤为常见。手术后残留微小转移灶和游离癌细胞是复发的源头。化疗虽然可以弥补手术的效果,但通过静脉给药时,腹膜屏障会限制化疗药物在腹腔内的弥散能力^[2]。腹腔热灌注治疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)是清除腹腔内播散性肿瘤的重要手段。已有高等级证据证实,HIPEC可改善卵巢癌、腹膜假黏液瘤和转移性卵巢癌患者的预后。基于HIPEC的有效性和安全性,美国、澳大利亚、法国、和韩国等多个学术团体已制定了妇瘤患者HIPEC的共识和管理规范^[3-5]。

近年来,国内学者提出了适用于我国临床特点的闭合式HIPEC治疗模式,HIPEC在国内的应用率显著增加。以循证医学证据为基础,中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会于2017年组织妇科肿瘤专家编写了我国首部《妇科肿瘤腹腔热灌注治疗临床应用专家共识》^[6],并在2019年进行了修订^[7]。2023年,在证据不断增加的基础上,专家共识更新为《妇科肿瘤腹腔热灌注治疗临床应用指南》^[8],由中国抗

癌协会宫颈癌专业委员会发布,为指导国内HIPEC的规范化应用提供了纲领性指导文件。

药物是决定HIPEC疗效和安全性的关键因素,种族差异会影响药代学和用药安全性。目前,支持HIPEC的证据多来自欧美人群,而欧美治疗方案并不完全适应于中国人群。如果照搬国外指南的药物剂量,我国患者接受HIPEC后毒性反应的发生风险和严重程度会显著增加。基于安全性考虑,中国抗癌协会宫颈癌专业委员会组织专家撰写、总结了适用中国妇科肿瘤患者的HIPEC治疗方案,编写了本共识,以期为国内HIPEC的药物安全应用提供更为全面、详细的指导。

2 共识制定方法学

本共识由执笔作者基于临床研究证据和临床经验形成初稿。检索数据库包括PubMed、Embase、CNKI、万方等。英文文献检索主题为“peritoneal metastasis”“ovarian cancer”“cervical cancer”“endometrial cancer”“sarcoma”“hyperthermic intraperitoneal chemotherapy”等。最终,编写专家组成员对共识中的内容进行讨论而确定推荐内容,最后由专家委员会审定。推荐内容遵循“美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南证据级别和推荐等级”分级法。见表1。

3 HIPEC药物选择的基本原则

HIPEC治疗中药物的作用除来自细胞毒性外,还取决于热效应^[9]。能够用于HIPEC的药物需要具备以下特点^[10]:(1)加热后理化性质稳定。(2)分子质量大,不易穿透腹膜屏障,能够维持稳定且较高的腹膜-血浆浓度比。(3)不需要通过肝脏代谢,可直接杀伤肿瘤细胞。(4)具有良好的组织渗透性。(5)热效应能够提高细胞毒性,即具有温热效应(thermal augmentation)^[11]。顺铂是HIPEC治疗中疗效最确切、安全性数据最全面的药物,在临床实践中应用最为广泛。氟尿嘧啶(5-FU)需要通过肝脏代谢形成5F-dUMP才具有充分的细胞毒性,而白蛋白紫杉醇中的蛋白

基金项目:广州市重大技术项目(2023P-ZD12);广东省基础与应用基础研究基金(2023A1515012647, 2021A1515111177, 2021A1515220142);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);希思科-桐树基因肿瘤研究基金项目(Y-tongshu2021/ms-0133)

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

成分在热效应下有变性风险,这两种药物不适合用于 HIPEC。可用于妇科肿瘤 HIPEC 的药物及其特点总结见表 2^[9-11]。

表 1 NCCN 指南证据级别和推荐等级及代表意义

证据级别和推荐等级	代表意义
1 级	基于高级别证据,指南编写委员会一致认为为该处理/干预是恰当的
2A 级	基于低级别证据,指南编写委员会一致认为为该处理/干预是恰当的
2B 级	基于低级别证据,指南编写委员会成员多数认为该处理/干预是恰当的
3 级	基于任何级别证据,指南编写委员会对于该处理/干预是否恰当存在较大争议
优先选择等级	
优先选择	干预手段疗效、安全性确定,且有证据支持;多数可负担
其他推荐	干预手段疗效、安全性欠佳,或毒副反应显著,或证据尚不充分;得到相似效果时,患者负担重
特定情况下可用	干预手段适用于特点人群(会有特定定义和推荐)

4 中国妇科肿瘤患者 HIPEC 药物应用推荐

4.1 原发性卵巢癌 在卵巢癌初始治疗中,已有 3 项前瞻性研究证实了顺铂 HIPEC 的疗效(见表 3)^[12-14]。

OVHIPEC 是首个在卵巢癌患者中证实 HIPEC 有效的前瞻性随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)^[13]。基于该研究,NCCN 和国际妇产科联盟(FIGO)等国际指南推荐接受新辅助化疗的 FIGO III 期卵巢癌患者在中间型肿瘤细胞减灭术(interval debulking surgery, IDS)后按照 OVHIPEC 方案使用大剂量顺铂(100mg/m²)进行 HIPEC。但是,OVHIPEC 方案的使用特点和不确定性值得关注。首先,顺铂为 3 段式给药法(图 1a):治疗开始时给予顺铂总剂量的 50%,治疗时间达到 30min 时再加入总剂量的 25%,剩余药量在治疗时间达到 60min 时加入,整个治疗持续 90min。使用这一方法时,足量顺铂只作用于整个治疗过程的最后 30min;其次,起始 30min 为循环液体加热阶段,患者体内温度并未达到有效治疗温度(41℃),这一阶段内顺铂的疗效无法完全发挥;再次,按照 OVHIPEC 方案采用开放式治疗时(图 1b),术者需要在患者腹腔内进行温度和流量调控(图 1c),液体挥发和外溢可导致顺铂实际使用剂量 < 100mg/m²;最后,由于温控精度有限,OVHIPEC 方案治疗温度仅 41℃,无法有效激发温热效应从而提高顺铂的细胞毒性(达到 43℃为最佳温度)。

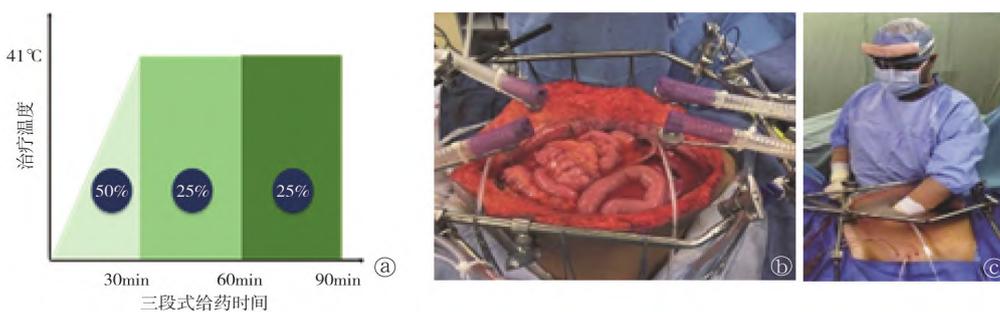
表 2 妇科肿瘤 HIPEC 可用药物汇总

药物	分子量(u)	渗透深度	细胞周期特异性	温热效应	特异性毒性反应
顺铂	300.1	2~5mm	否	有	肾毒性
卡铂	371.25	0.5mm	否	有	暂无数据
奥沙利铂	397.3	1~2mm	否	有	内脏出血、疼痛
紫杉醇	853.9	>80层细胞	是	弱	贫血、疲倦
多烯紫杉醇	580.0	4~6层细胞	是	弱	中性粒细胞减少
吉西他滨	299.5	暂无数据	是	暂无数据	中性粒细胞减少
培美曲塞	471.4	暂无数据	是	暂无数据	暂无数据
丝裂霉素	344.3	2mm	否	弱	中性粒细胞减少、切口愈合不良
多柔比星	580.0	4~6层细胞	否	有	疲倦、疼痛、消化道反应

表 3 卵巢癌 HIPEC 一线临床应用方案总结(基于 1 级证据)

临床应用方案	研究设计	使用药物	HIPEC 温度和时间	HIPEC 方式	手术方式
OVHIPEC (NCT00426257)	RCT	顺铂 100mg/m ²	40℃, 90min	开放式	IDS
K-HIPEC (NCT01091636)	RCT	顺铂 75mg/m ²	41.5℃, 90min	闭合式	PDS/IDS
KGOG3042 (NCT03448354)	前瞻性非随机队列研究	顺铂 100mg/m ² 或紫杉醇 175mg/m ²	42℃, 90min	开放式和闭合式	IDS

注:RCT,随机对照试验;IDS,中间型肿瘤细胞减灭术;PDS,初始肿瘤细胞减灭术



a.OVHIPEC 三段式给药法;b.开放式 HIPEC;c.开放式治疗期间的温度和流量调控

图1 NCCN指南“荷兰模式(OVHIPEC方式)”进行腹腔热灌注治疗

肾毒性是影响顺铂 HIPEC 安全性的重要因素,具有种族差异^[15]。亚洲女性使用 OVHIPEC 方案后出现的肾毒性值得关注。2017年新加坡学者证实,亚洲卵巢癌患者在 HIPEC 中使用顺铂 $90\text{mg}/\text{m}^2$ (40°C)、治疗 60min 时,急性肾损伤发生率高达 40%,其中 5% 需长期透析^[16]。基于安全性考虑,在 K-HIPEC 和 CHIPOR (NCT01376752) 中,研究者降低了顺铂剂量,按照 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 给药,同样取得了良好的疗效^[14,17]。

中山大学孙逸仙纪念医院通过系列临床研究,为亚洲女性提供了安全系统的顺铂 HIPEC 治疗方案^[18-20]。首先,研究发现,使用床边封闭式模式进行 HIPEC 时,1h 内顺铂实际使用率为 79.2%。在此基础上通过剂量探索试验,证实对于不需要使用贝伐(珠)单抗的中国患者,单药使用顺铂进行 HIPEC 时,顺铂最大耐受量为 $85\text{mg}/\text{m}^2$ 。如果后续化疗需要联合贝伐(珠)单抗,顺铂最大给药剂量为 $70\text{mg}/\text{m}^2$ ^[21]。不建议将顺铂总剂量分割后多次通过 HIPEC 给药。此外,有证据显示硫代硫酸钠可以降低患者接受顺铂 HIPEC 后发生肌酐升高和急性肾损伤的风险^[12],考虑到肾损伤对卵巢癌的治疗影响极大,共识专家委员会推荐顺铂 HIPEC 时应常规使用硫代硫酸钠。顺铂是强致呕性药物,建议预防性使用 5 羟色胺 3 (5HT₃) 受体阻滞剂+地塞米松+神经激肽 1 (NK₁) 受体阻滞剂。

双药 HIPEC 的疗效优于单药^[22]。紫杉烷类药物因具有热稳定性、分子质量大、腹膜-血浆浓度比高的特点,是用于 HIPEC 的理想药物^[1],可与顺铂联合使用。来自中山大学孙逸仙纪念医院的研究证据显示,HIPEC 中使用紫杉醇+顺铂 ($75\text{mg}/\text{m}^2$) 时,紫杉醇最大耐受量为 $175\text{mg}/\text{m}^2$ 。对于无法耐受紫杉醇的患者(有紫杉醇过敏史或合并糖尿病、神经系统传导功能障碍和心脏病),可选择多烯紫杉醇,多烯紫杉醇最大耐受量为 $75\text{mg}/\text{m}^2$ ^[20]。紫杉烷类药物在 HIPEC 中极少发生超敏反应,可以简化预处理流程。此外,基于紫杉烷类药物和顺铂的药理学特点,在 HIPEC 中应先使用紫杉烷类(第 1 天),再使用顺铂(第 2 天)。

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,CHIPOR 研究证实顺铂 HIPEC 可改善患者预后^[17]。该研究中顺铂用药方案为 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 。在 MSK-HIPEC

(NCT01767675) 中,研究者通过优选法未发现二次肿瘤细胞减灭术 ± 卡铂 HIPEC 可改善铂敏感复发性卵巢癌患者的预后,药代学分析显示,使用卡铂 ($800\text{mg}/\text{m}^2$) 进行 HIPEC 时,卡铂无法达到稳定持续的腹膜-血浆浓度比。因此,卡铂 ($800\text{mg}/\text{m}^2$) 用于 HIPEC 并不能产生理想的疗效^[23]。

对于以腹水为主要临床表现的复发性卵巢癌患者,HIPEC 有较好的治疗效果。如果患者为铂敏感复发性卵巢癌,可使用顺铂单药 (CHIPOR 方案) 或紫杉醇+顺铂 (Greece-HIPEC 方案)^[24],耐药性复发性患者可使用吉西他滨+紫杉醇或吉西他滨+多烯紫杉醇。

推荐意见 1: FIGO III~IV 期接受新辅助化疗的卵巢癌患者,可在 IDS 后使用顺铂进行 HIPEC,基于安全性考虑,不建议中国患者使用顺铂 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 的方案 (1 级推荐)。

推荐意见 2: 我国 FIGO III~IV 期接受新辅助化疗的卵巢癌患者,在 IDS 后使用如下方案进行 HIPEC (60~90min、 41°C ~ 43°C): 后续治疗不使用贝伐(珠)单抗的患者,可使用顺铂单药进行 HIPEC,最大给药剂量为 $85\text{mg}/\text{m}^2$ (2A 级推荐); 后续治疗需要联合贝伐(珠)单抗的患者,可使用顺铂单药进行 HIPEC,最大给药剂量为 $70\text{mg}/\text{m}^2$ (2A 级推荐)。HIPEC 中使用顺铂+紫杉醇可取得更好的疗效,用药方法为紫杉醇 $175\text{mg}/\text{m}^2$ (第 1 天 HIPEC)、顺铂 $75\text{mg}/\text{m}^2$ (第 2 天 HIPEC),如果患者后续治疗需要使用贝伐(珠)单抗,顺铂剂量为 $70\text{mg}/\text{m}^2$ (2A 级推荐)。如果患者既往有紫杉醇过敏史,或合并糖尿病、神经系统传导功能障碍、心脏病,HIPEC 中可用多烯紫杉醇代替紫杉醇; 用药方案为多烯紫杉醇 $75\text{mg}/\text{m}^2$ (第 1 天 HIPEC)、顺铂 $75\text{mg}/\text{m}^2$ (第 2 天 HIPEC),如果患者后续治疗需要使用贝伐(珠)单抗,顺铂剂量为 $70\text{mg}/\text{m}^2$ (2A 级推荐)。HIPEC 中使用紫杉醇和多烯紫杉醇时,极少发生超敏反应,预处理可简化,在治疗前 30min 内予地塞米松 10mg 静脉推注即可 (2B 级推荐); 不推荐在 HIPEC 中使用白蛋白紫杉醇 (2A 级推荐)。

推荐意见 3: 铂敏感复发性卵巢癌患者,可在二次肿瘤细胞减灭术后使用顺铂 ± 紫杉烷进行 HIPEC (60~90min、 41°C ~ 43°C),顺铂使用剂量为 $75\text{mg}/\text{m}^2$ (1 级推荐),紫杉烷类用药剂量可参考上文 (2A 级推荐),不建议使用卡铂进行 HIPEC (2A 级推荐)。

推荐意见 4:以腹水为主要表现的铂敏感复发性卵巢癌患者,可使用顺铂单药或紫杉醇+顺铂进行 HIPEC,使用方法同上。铂耐药复发性患者可使用吉西他滨+紫杉醇或吉西他滨+多烯紫杉醇;使用方法为紫杉醇 175mg/m²或多烯紫杉醇 75mg/m²(第 1 天 HIPEC)、吉西他滨 1000mg/m²(第 2 天 HIPEC)(2B 级推荐)。

推荐意见 5:使用顺铂进行 HIPEC 时建议采用如下措施降低肾损伤风险:使用硫代硫酸钠。分首剂给药和维持两个阶段用药。首剂:硫代硫酸钠 9g/m²+生理盐水 150mL,入泵 40min 内滴注,HIPEC 开始即用药;维持:硫代硫酸钠 12g/m²+生理盐水 1000mL,首剂结束后使用,维持 6h。不推荐使用注射用水配伍硫代硫酸钠,因患者用药后发生心衰和电解质紊乱的风险大、耐受性差(2A 级推荐)。水化和维持尿量,手术当日、HIPEC 当日和 HIPEC 后 24h 充分水化,顺铂 HIPEC 当日尿量 >0.5mL/(kg·h)(2A 级推荐)。保证有效循环血量:充分补充白蛋白,血清白蛋白至少达到 25g/L,最好达到 30g/L(2B 级推荐)。

推荐意见 6:推荐接受顺铂 HIPEC 的患者使用 5HT₃受体阻滞剂+地塞米松+NK₁受体阻滞剂预防呕吐(2A 级推荐)。

4.2 腹膜假黏液瘤和消化道来源的转移性卵巢癌 国际腹膜表面肿瘤组织开展的多中心回顾性临床研究证实,肿瘤细胞减灭术达到 R0 切除并联合 HIPEC 可显著改善腹膜假黏液瘤患者的预后,HIPEC 药物以丝裂霉素最常用,奥沙利铂次之^[25]。目前,肿瘤细胞减灭术+HIPEC 已成为腹膜假黏液瘤的标准治疗方法^[4]。对于肠癌卵巢转移患者,近期公布结果的 HIPEC4(NCT02614534)证实对于局部晚期结肠癌患者(cT4N0M0,肿瘤累及卵巢、子宫和膀胱),肿瘤细胞减灭术联合丝裂霉素 HIPEC 可显著降低局部复发率^[26]。

推荐意见 1:对于腹膜假黏液瘤和消化道来源的转移性卵巢癌,肿瘤细胞减灭术+HIPEC 可显著改善预后。

推荐意见 2:推荐 HIPEC 治疗方案为:丝裂霉素 30mg/m²(41℃~43℃、60min)(1 级推荐)或丝裂霉素 30mg/m²(第 1 天 HIPEC)、奥沙利铂 130mg/m²(第 2 天 HIPEC)(2B 级推荐)。

推荐意见 3:奥沙利铂需要使用 5% 葡萄糖配伍,治疗过程中会导致渗透性利尿,需要注意补充血容量;此外,奥沙利铂具有组织刺激性并增加内脏出血风险,治疗中和治疗结束后需要注意腹腔引流状态(2A 级推荐)。

4.3 播散性子宫肉瘤 子宫体肉瘤在腹腔内无保护状态下分碎(morecellation)而导致的医源性播散对患者预后严重影响,尤以平滑肌肉瘤患者为甚。碎宫/碎瘤后患者 5 年总生存率(OS)仅 25.3%,而完整切除子宫的患者 5 年 OS 为 62.6%^[27]。肉瘤(包括平滑肌肉瘤、间质肉瘤和未分化肉瘤)发生医源性播散后应及时行开腹肿瘤细胞减灭术。肿瘤细胞减灭术联合 HIPEC 可显著改善患者预后(肿瘤细胞减灭术 vs. 肿瘤细胞减灭术+HIPEC, 3 年 PFS: 0 vs. 71.4%;

3 年 OS: 50.1% vs. 75%)。现有药物中,以左旋苯丙氨酸氮芥(马法兰)疗效最佳^[28]。但由于马法兰已退出国内市场,共识编写专家委员会建议可借鉴子宫平滑肌肉瘤静脉化疗方案进行 HIPEC。

推荐意见 1:腹腔内无保护碎宫/碎瘤后诊断为子宫体肉瘤时,应尽早行开腹肿瘤细胞减灭术+HIPEC(41℃~43℃、60~90min)(2A 级推荐);HIPEC 方案可选择多烯紫杉醇 75mg/m²(第 1 天 HIPEC)、吉西他滨 1000mg/m²(第 2 天 HIPEC)(2B 级推荐)。

推荐意见 2:使用多烯紫杉醇+吉西他滨后,Ⅲ级及以上中性粒细胞减少症发生风险较高,应密切随访(2A 级推荐)。

5 结语

HIPEC 治疗腹腔播散性妇科肿瘤的疗效证据已日渐充分。以证据为基础规范开展治疗,是保证我国妇科肿瘤患者从 HIPEC 治疗中获益的根本途径。本共识在《妇科肿瘤腹腔热灌注治疗临床应用指南(2023 年版)》的基础上,对适合我国患者的 HIPEC 方案药物应用进行了梳理、总结和细化,旨在指导临床医生遵守并落实。共识编写专家委员会鼓励开展多中心协作研究,以探索更多适合我国临床实践的 HIPEC 方案。

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(重庆大学附属肿瘤医院/重庆市肿瘤医院);盛修贵(中国医学科学院肿瘤医院);王丹波(大连理工大学附属肿瘤医院/辽宁省肿瘤医院);李斌(中国医学科学院肿瘤医院);刘开江(上海交通大学医学院附属仁济医院);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(重庆大学附属肿瘤医院/重庆市肿瘤医院)

副主编: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);王宁(大连医科大学附属第二医院);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);王登凤(四川省肿瘤医院);方佳峰(中山大学附属第三医院);尹如铁(四川大学华西第二医院);申震(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);朱笕青(浙江省肿瘤医院);孙阳(福建省肿瘤医院);李卫平(中国人民解放军总医院妇产医学部);李艺(北京大学人民医院);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);李新(武汉大学人民医院);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);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(上海交通大学医学院附属仁济医院);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(华中科技大学同济医学院附属协和医院);林仲秋(中山大学孙逸仙纪念医院);周琦(重庆大学附属肿瘤医院/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妇产医学部);赵宏喜(空军军医大学唐都医院);赵莹(广州医科大学肿瘤医院);段徽(首都医科大学附属北京妇产医院);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);夏百荣(安徽省肿瘤医院);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);程文俊(江苏省人民医院);温灏(复旦大学附属肿瘤医院);谢昕(澳门镜湖医院);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(中国医学科学院北京协和医院);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] 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.
- [2] Foster JM, Zhang C, Rehman S, et al. The contemporary management of peritoneal metastasis: a journey from the cold past of treatment futility to a warm present and a bright future [J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(1):49-71.
- [3] Armstrong DK, Alvarez RD, Backes FJ, et al. NCCN guidelines (R) insights: ovarian cancer, Version 3. 2022 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20:972-980.
- [4] Batista TP, Sarmiento 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.
- [5] Kim J, Son JH, Kong TW, et al. Gynecologic cancer clinical practice guidelines in Korea and current issues [J]. *Korean J Women Health Nurs*, 2022, 28(2):83-86.
- [6] 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 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33(9):926-932.
- [7] 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.
- [8] 中国抗癌协会宫颈癌专业委员会. 妇科肿瘤腹腔热灌注化疗临床应用指南 (2023年版) [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2023, 39(9):926-934.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Aronson SL, van Stein RM, Sonke GS, et al. Future of HIPEC for ovarian cancer [J]. *BJOG*, 2023, 130(2):135-140.
- [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] 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] Lee JY, Lee YJ, Son JH, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after interval cytoreductive surgery for patients with advanced-stage ovarian cancer who had received neoadjuvant chemotherapy [J]. *JAMA Surg*, 2023, 158(11):1133-1140.
- [15] Kusamura S, Baratti D, Younan R, et al. Impact of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on systemic toxicity [J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(9):2550-2558.
- [16] 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.
- [17] 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, 41:5510-5510.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] You ZY, Wu MF, Li H, et al. A phase I dose-finding trial of hyperthermic intraperitoneal docetaxel combined with cisplatin

- in patients with advanced-stage ovarian cancer [J]. *J Gynecol Oncol*, 2023; doi: 10.3802/jgo.2024.35.e1. Online ahead of print.
- [21] 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.
- [22] Chambers L, Horowitz M, Costales A, et al. Cisplatin and paclitaxel are associated with improved progression-free survival compared to cisplatin alone during interval debulking surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in women with advanced epithelial ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 162:S58-S59.
- [23] 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.
- [24] Spiliotis J, Vaxevanidou A, Sergouniotis F, et al. The role of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of recurrent advanced ovarian cancer: a prospective study [J]. *J BUON*, 2011, 16(1):74-79.
- [25] Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, et al. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(20):2449-2456.
- [26] Arjona-Sánchez A, Espinosa-Redondo E, Gutiérrez-Calvo A, et al. Efficacy and safety of intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for locally advanced colon cancer: a phase 3 randomized clinical trial [J]. *JAMA Surg*, 2023, 158(7):683-691.
- [27] Xu X, Lin H, Wright JD, et al. Association between power morcellation and mortality in women with unexpected uterine cancer undergoing hysterectomy or myomectomy [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(35):3412-3424.
- [28] Matsuzaki S, Matsuzaki S, Chang EJ, et al. Surgical and oncologic outcomes of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for uterine leiomyosarcoma: a systematic review of literature [J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 161(1):70-77.

(2023-11-20收稿)