

卵巢癌腹腔热灌注化疗的研究进展与争议

刘洋, 吴玉梅*

作者单位: 100006 北京, 首都医科大学附属北京妇产医院妇科
作者简介: 刘洋, 毕业于首都医科大学, 硕士, 医师, 主要研究方向为妇科肿瘤
* 通信作者, E-mail: wym597118@ccmu.edu.cn

【关键词】 晚期卵巢癌; 复发性卵巢癌; 腹腔热灌注化疗
【中图分类号】 R 737.31 【文献标志码】 A 【文章编号】 1674-4020(2021)06-007-04
doi: 10.3969/j.issn.1674-4020.2021.06.02

卵巢癌的死亡率位居各类妇科恶性肿瘤之首。随着筛查、治疗手段的进步, 在近二十余年里所有癌症的死亡率总体下降了约 29%, 但是卵巢癌的生存预后仍未见明显改善^[1]。由于卵巢癌发病隐匿, 约 59% 的患者发现时已为晚期, 而晚期卵巢癌 5 年生存率仅为 29%^[2]。卵巢癌转移形式以腹膜种植转移最为常见, 无法彻底切除的腹腔残留病灶是导致卵巢癌复发率、死亡率居高不下的关键因素。但即使是接受了规范的肿瘤细胞减灭术 (cytoreductive surgery, CRS) 及化疗, 仍有 60% ~ 70% 患者以腹膜种植转移的形式复发^[3]。腹腔热灌注化疗 (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC) 作为一种治疗腹腔表面肿瘤的新兴技术, 对恶性腹水的控制具有独特优势, 为解决上述难题提供了新思路。本文就 HIPEC 治疗晚期及复发性卵巢癌的研究进展及目前存在的争议做一综述。

1 理论基础

HIPEC 技术首先是建立在腹腔化疗的基础上, 然后叠加在一定范围内恒温的高温热效应, 进而对肿瘤细胞产生协同杀伤作用。以往的证据表明腹腔化疗能够有效提高卵巢癌患者的生存率, 为 HIPEC 技术奠定了基础^[4-5]。根据现有证据, HIPEC 的作用机制主要分为如下 3 方面, 即腹腔化疗、热效应以及机械冲刷作用。

热效应除可直接杀伤肿瘤细胞、诱导其氧化应激和自噬作用以外, 还可通过激活机体免疫效应、诱导肿瘤细胞 BRCA2 溶解和下调等途径, 对肿瘤细胞产生间接杀伤作用^[6]。液体流动产生剪切力则可直接冲刷肿瘤病灶, 导致肿瘤细胞发生失巢凋亡^[7]。此外, 热效应联合腹腔化疗起到了将两者效应放大的作用: ① 单纯腹腔化疗主要针对增殖期细胞具有杀伤作用, 高温协同化疗也可对静息期细胞产生杀伤作用^[8]。② 导致肿瘤细胞

膜、肿瘤血管通透性发生变化, 增加肿瘤细胞中化疗药物的浓度^[9]。③ 增强化疗药物的组织渗透性, 增加肿瘤深部的药物浓度^[10]。

2 历史沿革

HIPEC 技术在人体使用最早见于 1980 年, Spratt 等^[11]对 1 例腹膜假黏液瘤患者术后成功接受 HIPEC 治疗的过程进行了报道, 证实了 HIPEC 技术临床应用的安全性。1986 年起有学者开始研究卵巢癌的 HIPEC。1999 年首次出现关于手术联合 HIPEC 治疗卵巢癌的报道, 而 HIPEC 在妇科肿瘤治疗中的应用则最早始于 21 世纪初^[1,12]。由于 HIPEC 在腹膜表面肿瘤治疗中的突出表现, 在 2014 年于阿姆斯特丹举办的第九届国际腹膜癌大会上提出的《肿瘤细胞减灭术加腹腔热灌注化疗的国际建议》中将 CRS + HIPEC 治疗策略作为腹膜假黏液瘤、结直肠癌的腹膜转移癌、腹膜间皮瘤等腹膜表面肿瘤的标准治疗, 以及卵巢癌、胃癌伴有腹膜种植转移的推荐治疗^[13]。

3 临床证据

虽然 HIPEC 在卵巢癌中的应用受到了越来越多的关注, 但目前高质量的临床证据仍然较为有限。目前, HIPEC 治疗原发性卵巢癌在治疗方案、时机的选择, 治疗疗效, 并发症及不良反应等问题上仍存在较大争议。

3.1 治疗方案

HIPEC 治疗原发性卵巢癌的方案 (化疗药物、剂量、温度、持续时间) 尚未统一。据现有文献, 用于 HIPEC 的化疗药物主要有: 紫杉醇、顺铂、丝裂霉素、奥沙利铂、多西他赛、卡铂、阿霉素及脂质体阿霉素等, 顺铂和 (或) 紫杉醇是 HIPEC 中最常见的化疗药物。虽然美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network,

NCCN指南^[14]推荐 HIPEC 化疗剂量为:顺铂 100 mg/m² (该剂量指的是在 40℃ 和水化以及使用硫代硫酸钠解毒的条件下),但 HIPEC 中的药物剂量尚无明确计算方式。原则上按照静脉用量标准,当联合静脉化疗时,HIPEC 剂量应包含在全身用药剂量中。国外的 1 项剂量爬坡实验观察到当不使用硫代硫酸钠解毒,HIPEC 中顺铂剂量超过 80 mg/m² (42℃、持续 1h),肾损伤的发生率明显增加,另外考虑到对肾脏的延迟毒性,因此建议顺铂不应超过 70 mg/m²^[15]。现有的数据多基于欧美人,国内的《妇科恶性肿瘤腹腔热灌注化疗临床应用专家共识(2019)》中推荐顺铂(温度 43℃、持续 1 h)的给药剂量不应超过 80 mg/m²,硫代硫酸钠可酌情用于已存在肾功能不全的患者(Ⅱ级证据)^[16]。制订出更加适合中国人的方案还需要后期更多大样本研究数据支持。此外,HIPEC 的持续时间随治疗机构和化疗药物的不同也长短不一(30~120 min)。多数研究对于如何确定热灌注的时间长短没有明确的解释,仅少数文献提到对于年龄大(65 岁及以上)、肾功能不全、手术范围广或身体状态差的患者酌情缩短灌注时间^[17]。

3.2 治疗时机

HIPEC 治疗原发性卵巢癌的时机,目前较多的文献报道用于初始治疗:间歇性肿瘤细胞减灭术(interval debulking surgery, IDS)和初始治疗的肿瘤细胞减灭术(primary cytoreductive surgery, PCS)术后;此外,也有少数报道用在复发后的二次 CRS 后,以及二次剖腹探查术(简称二探术)术后,即 PCS + 化疗后达到完全缓解后的巩固治疗。

3.3 治疗疗效

目前对于 HIPEC 治疗原发性卵巢癌是否能延长生存期仍存在争议。证据较充分且认为 HIPEC 能增加患者获益的治疗方式为 IDS 后联合 HIPEC,其次为 PCS 后联合 HIPEC。

3.3.1 初始治疗 最新发表的一篇系统性综述统计了 2019 年 8 月之前发表于 MEDLINE、EMBASE 以及 Cochrane 等数据库的有关 HIPEC 用于初始治疗原发上皮性卵巢癌的研究数据^[18]。该研究共纳入了 35 项研究,包含患者 2 252 例,其研究结果表明,回顾性研究占比最大(67%, 24/35),且大多数来自于单中心(83%, 29/35)。此外,多数研究设计存在局限性,35 项研究中仅有 6 项设立了对照组,仅 1 项为 III 期随机对照研究。

Van Driel 等^[19]于 2018 年发表在《新英格兰杂志》的关于 IDS 后接受 HIPEC 治疗晚期卵巢癌的唯一一项多中心 III 期随机对照临床试验(OVHIPEC)最具影响力,共纳入受试者 245 例。该研究表明,接受 IDS 的晚期卵巢癌患者,IDS + HIPEC 组相比非 HIPEC 组的无复发生存期(recurrence free survival, RFS)延长 3.5 个月($P=0.003$);总生存期(overall survival, OS)延长 11.8 个月($P=0.02$);两组不良反应和生活质量无统计学差异。在亚组分析中的不同年龄、组织类型、病变范围以及有无术前腹腔镜探查等,均提示 HIPEC 组的 RFS 和 OS 有着更优的结局。此后,在以健康相关生命质量

(HRQoL)作为次要终点的后续分析中,对生命质量、疲劳、神经病变和胃肠道症状等进行的调查结果显示,IDS + HIPEC 组与非 HIPEC 组之间无显著差异^[20]。同样基于该研究数据,Koole 等^[21]进行的成本-效益分析表明,平均增量成本-效果比(ICER)为每质量调整寿命年(quality-adjusted life year, QALY)28 299 欧元,小于开展该临床试验当地(荷兰)的最大支付意愿值 80 000 欧元/QALY,因此,认为 IDS 联合 HIPEC 治疗晚期卵巢癌具有成本-效果优势。越是举足轻重的研究结果越容易引发热烈讨论,该研究也不例外。Fotopoulou 等^[22]在该研究发表不久便提出了质疑,主要内容包括:① 由于该研究终点不是 OS,样本量较小时会造成严重偏倚;② 招募对象的范围局限,群体代表性差;③ 各研究中心招募人数相差悬殊;④ 招募周期长,导致治疗策略演变;⑤ 缺乏针对如 BRCA 突变状态、FIGO 分期中的亚型、NACT 反应率和组织学类型等可能影响预后的重要因素的分层研究。⑥ 此外,该研究似乎低估了 HIPEC 的毒性反应。因为,尽管两组间发生的毒性反应相似,但是,HIPEC 组的手术时间、住院时间更长,围手术期的胃造口术更多,有关不良事件(如急性肾功能衰竭)的报告也模糊不清。Spriggs 等^[23]在《新英格兰杂志》发表评论认为 OVHIPEC 随机试验为 HIPEC 的临床应用提供了重要的参考数据,但还并不足以此为依据指导临床实践。

另 1 项包含 87 例研究对象的回顾性队列研究的结果表明,HIPEC 联合手术(PCS 或 IDS)治疗组的 3 年无进展生存率(progression-free survival, PFS)优于非 HIPEC 组(63% vs 18%, $P<0.01$)^[24]。多因素分析结果显示,未接受 HIPEC 治疗和分化差的组织类型是导致不良预后的独立危险因素。

3.3.2 复发后的治疗 早在 2015 年,Spiliotis 等^[25]发表了首个 HIPEC 治疗复发性晚期卵巢癌的前瞻性随机对照研究。该研究表明对于接受二次减瘤术的初治后复发的晚期卵巢癌患者,HIPEC 组(二次减瘤术 + HIPEC)相比非 HIPEC 组的中位 OS 显著延长(26.7 个月 vs 13.4 个月, $P=0.006$)。但由于该研究没有进行临床试验注册,且试验设计上缺乏严谨性,受到了诸多质疑。如 Batista^[26]和 Harter 等^[27]指出了有关该研究的几个主要问题:① 没有明确样本量的计算方法;② 随机化分组模糊不清,术前分组的方式会造成有利于 HIPEC 组的偏倚;③ 虽然作者在文末提到该研究的观察指标包括患者的生存及复发状态,但结果中却未提及两组间 PFS 的差异,仅在作者的私人笔记中提到,HIPEC 组与非 HIPEC 组的平均 PFS 无明显差异(11.5 个月 vs 11.8 个月)。PFS 无差异而 OS 却有差异的结果似乎令人很难理解,文中也并未做进一步的解释。于 2020 年 5 月 20 日举办的美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)虚拟会议中,Oliver^[28]对其团队有关二次减瘤术 + / - 卡铂 HIPEC 用于铂敏感复发性卵巢癌患者的随机 II 期临床试验的结果进行了口头汇报。该研究随机分成术中 HIPEC 组(卡铂 800 mg/m², 90 min)和非 HIPEC 组,两组术后均接受静脉含铂化疗(HIPEC

组:5 周期,非 HIPEC 组:6 周期),两组化疗结束后均不进行维持治疗,结果提示,二次减瘤术中 HIPEC 未显示任何优势。

3.3.3 初治缓解后的巩固治疗 另外,还有 4 项回顾性研究,报道了在二探术中同时行 HIPEC 与单纯二探术组对比的结果。其中两项研究(Gori 等^[29],Hoon Bae 等^[30])结果显示二探术+HIPEC 组的 OS 和 PFS 均优于单纯二探术组,而其他两项研究(Kim 等^[31],Mendivil 等^[32])却显示两组预后无显著差异。

3.4 不良反应

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,严格掌握温度、药物剂量是关键。HIPEC 最常见的不良反应包括:热损伤、肾损害、腹腔粘连、腹腔感染、血氧饱和度下降、引流管嵌顿或断裂。最新的 Meta 分析结果显示,初始治疗或复发的患者 30 d 内发生 III-IV 级毒性反应的比例约 33%,死亡率为 1%^[18]。仅 Van Driel 等^[19]的研究对比了 HIPEC 组与非 HIPEC 组不良反应发生率,结果显示无显著差异(27% vs 25%, $P=0.76$)。唯一的区别是,与非 HIPEC 组相比,接受肠切除术的患者中 HIPEC 组的结肠或回肠造口术更多(72% vs 43%, $P=0.04$ ^[2-3])。1 项美国的自 2016 年至 2020 年的回顾性研究数据表明,HIPEC 组的中位住院时间相较于非 HIPEC 组明显延长(8.4 d vs 5.7 d, $P<0.001$),HIPEC 组转入 ICU 的患者比率也显著升高(63.1% vs 11.0%, $P<0.001$)。此外,HIPEC 组发生并发症的风险是非 HIPEC 组的 1.87 倍^[33]。

4 腹腔热灌注化疗治疗卵巢癌的管理规范

对于 HIPEC 在卵巢癌的应用国内外的管理规范意见并不统一。由于 Van Driel 等^[19]研究结果的公布,《NCCN 卵巢癌临床实践指南(2019. V1)》中新增:对于接受 IDS 的 III 期卵巢癌患者可考虑使用顺铂(100 mg/m²)进行 HIPEC 治疗,并在最新版(2020. V1)中仍沿用此推荐^[14]。《妇科肿瘤腹腔热灌注治疗临床应用专家共识(2019)》也引用该研究结果,规定了 HIPEC 在卵巢癌中的适应证:① 卵巢癌(包括少见类型的卵巢肿瘤)的初始治疗包括 PCS 后的 HIPEC、用于新辅助化疗及 IDS 后(I 级证据)的再次 HIPEC。② 复发性卵巢癌包括所有铂敏感性复发、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)^[16]。

但是再完美的实验设计都可能存在不足,《2018 FIGO 癌症报告》则指出:由于这项研究没有设立单纯腹腔化疗组作为对照,无法判断其生存获益的增加到底是由腹腔化疗本身原因造成的还是 HIPEC 的原因,因此,认为 HIPEC 可能改善 IDS 术后晚期卵巢癌患者的预后,但这一益处有待于进一步评估^[34]。欧洲肿瘤学会(ESMO)和欧洲妇科肿瘤学会(ESGO)联合发布的《ESMO-ESGO 会议共识(2019)》中认为,HIPEC 仅限于设计良好的前瞻性随机对照临床试验,不推荐其应用于卵巢癌的一线标准治疗(II 级证据,推荐等级 A 级)^[35]。

5 展望

现有的文献资料在时机的选择、治疗方案、药物剂量、热灌注温度以及随访时间长短等方面存在显著的异质性,需要更多高质量的临床研究数据来统一并确定治疗中的重要参数。因此,迫切需要高质量的前瞻性随机试验来阐明 HIPEC 在卵巢癌一线治疗中的作用。目前正在进行的评估 HIPEC 在卵巢癌治疗中作用的随机对照试验共 6 项。其中,3 项为仅评估在 PCS 术后使用 HIPEC 的情况(NCT03772028、NCT03373058、NCT02124421),1 项为仅评估在 IDS 术后使用 HIPEC 的情况(NCT03275194),两者皆涉及的 1 项(NCT03842982)。此外,在另 1 项中国计划开始招募的临床试验中,首次提出于 IDS 术前与术后 48 h 分别进行 HIPEC 的方案(NCT03180177)。HIPEC 在卵巢癌治疗中的应用在中国尚处于起步阶段,亟需开展多中心的协作研究,提供基于中国人群的高质量循证医学证据,合理推动 HIPEC 在中国的规范化应用。

综上,HIPEC 仍存在许多不足之处,正视 HIPEC 的弊端,才能扬长避短,使患者在更大程度上获益。但无论如何,随着全世界临床试验数量的增加,HIPEC 有望成为卵巢癌治疗中的另一种重要方式。

【参考文献】

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020 [J]. CA-A Cancer Journal for Clinicians, 2020, 70(1): 7-30.
- [2] Howlader N, Noone A M, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017, National Cancer Institute. [EB/OL] <https://seer.cancer.gov/csr/1975-2017/>, 2019-10.
- [3] Lheureux S, Braunstein M, Oza A M. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine [J]. CA-A Cancer Journal for Clinicians, 2019, 69(4): 280-304.
- [4] Tewari D, Java J J, 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]. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 2015, 33(13): 1460-1466.
- [5] Armstrong D K, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer [J]. The New England Journal of Medicine, 2006, 354(1): 34-43.
- [6] Van D N, Odijk H, Van H N, et al. Heat-induced BRCA2 degradation in human tumours provides rationale for hyperthermia-PARP-inhibitor combination therapies [J]. International Journal of Hyperthermia, 2018, 34(4): 407-414.
- [7] Mallory M, Gogineni E, Jones G C, et al. Therapeutic hyperthermia: The old, the new, and the upcoming [J]. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2016, 97: 56-64.
- [8] Muller M, Chérel M, Dupré P F, et al. Cytotoxic effect of hyperthermia and chemotherapy with Platinum salt on ovarian cancer cells: results of an in vitro study [J]. European Surgical Research. Europäische Chirurgische Forschung. Recherches Chirurgicales Européennes, 2011, 46(3): 139-147.
- [9] Chiva L M, Gonzalez-Martin A. A critical appraisal of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of advanced and recurrent ovarian cancer [J]. Gynecologic Oncology, 2015, 136(1): 130-135.
- [10] Pomel C, Ferron G, Lorimier G, et al. Hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy using oxaliplatin as consolidation therapy for

- advanced epithelial ovarian carcinoma. Results of a phase II prospective multicentre trial. CHIPOVAC study [J]. *European Journal of Surgical Oncology; the Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 2010, 36(6):589-593.
- [11] Spratt J S, Adcock R A, Muskovic M, et al. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy [J]. *Cancer Research*, 1980, 40(2):256-260.
- [12] 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]. *Oncology Reports*, 2005, 13(1):121-125.
- [13] Lambert L A. Looking up; recent advances in understanding and treating peritoneal carcinomatosis [J]. *CA-A Cancer Journal for Clinicians*, 2015, 65(4):284-298.
- [14] National Comprehensive Cancer Network. (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer, Version 1. 2019. [EB/OL] <https://www.nccn.org>. 2019-03-08.
- [15] 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]. *Gynecologic Oncology*, 2016, 142(2):237-242.
- [16] 李晶, 林仲秋. 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.
- [17] Gonzalez Bayon L, Steiner M A, Vasquez Jimenez W, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma: Upfront therapy, at first recurrence, or later? [J]. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 2013, 39(10):1109-1115.
- [18] Bouchard-Fortier G, Cusimano M C, Fazlzad R, et al. Oncologic outcomes and morbidity following heated intraperitoneal chemotherapy at cytoreductive surgery for primary epithelial ovarian cancer; A systematic review and meta-analysis [J]. *Gynecologic Oncology*, 2020, 158(1):218-228.
- [19] Van Driel W J, Koole S N, Sonke G S. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2018, 378(14):1363-1364.
- [20] Koole S N, Kieffer J M, Sikorska K, et al. Health-related quality of Life after interval cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with stage III ovarian cancer [J]. *European Journal of Surgical Oncology; the Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 2019(19):S0748-7983(19)30444.
- [21] Koole S N, Van Lieshout C, Van Driel W J, et al. Cost effectiveness of interval cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in stage III ovarian cancer on the basis of a randomized phase III trial [J]. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2019, 37(23):2041-2050.
- [22] Fotopoulou C, Sehouli J, Mahner S, et al. HIPEC: Hope or hype in the fight against advanced ovarian cancer? [J]. *Annals of Oncology; Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 2018, 29(8):1610-1613.
- [23] Spriggs D R, Zivanovic O. Ovarian cancer treatment - are we getting warmer? [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2018, 378(3):293-294.
- [24] Cascales-Campos P A, Gil J, Gil E, et al. Treatment of microscopic disease with hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy after complete cytoreduction improves disease-free survival in patients with stage IIIC/IV ovarian cancer [J]. *Annals of Surgical Oncology*, 2014, 21(7):2383-2389.
- [25] Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study [J]. *Annals of Surgical Oncology*, 2015, 22(5):1570-1575.
- [26] Batista T P. Comment on: surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study [J]. *Annals of Surgical Oncology*, 2017, 24(Suppl 3):630.
- [27] Harter P, Reuss A, Sehouli J, et al. Brief report about the role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in a prospective randomized phase 3 study in recurrent ovarian cancer from spiliotis et al [J]. *International Journal of Gynecological Cancer; Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*, 2017, 27(2):246-247.
- [28] Oliver Zivanovic. A randomized phase II trial of secondary cytoreductive surgery (SCS) +/- carboplatin hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients (pts) with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer (EOC) [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(Suppl 15):6016.
- [29] Gori J, Castaño R, Toziano M, et al. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2005, 15(2):233-239.
- [30] Bae J H, Lee J M, Ryu K S, et al. Treatment of ovarian cancer with paclitaxel-or carboplatin-based intraperitoneal hyperthermic chemotherapy during secondary surgery [J]. *Gynecologic Oncology*, 2007, 106(1):193-200.
- [31] Kim J H, Lee J M, Ryu K S, et al. Consolidation hyperthermic intraperitoneal chemotherapy using paclitaxel in patients with epithelial ovarian cancer [J]. *Journal of Surgical Oncology*, 2010, 101(2):149-155.
- [32] Mendivil A A, Rettenmaier M A, Abaid L N, et al. Consolidation hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of advanced stage ovarian carcinoma: a 3 year experience [J]. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2017, 80(2):405-410.
- [33] Charo L M, Jou J, Binder P, et al. Current status of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for ovarian cancer in the United States [J]. *Gynecologic Oncology*, 2020, 159(3):681-686.
- [34] Berek J S, Crum C, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum [J]. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics; the Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 2012, 119(Suppl 2):S118-S129.
- [35] Colombo N, Sessa C, Bois A D, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease [J]. *International Journal of Gynecological Cancer; Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*, 2019, 30(5):672-705.

(收稿日期:2020-09-18 编辑:向晓莉)