

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

腹腔热灌注联合全身静脉化疗在卵巢癌治疗中的不良反应评价

杨静, 汪洋, 冯绣程, 蔡红兵

引用本文:

杨静, 汪洋, 冯绣程, 等. 腹腔热灌注联合全身静脉化疗在卵巢癌治疗中的不良反应评价[J]. *肿瘤防治研究*, 2019, 46(12): 1131–1135.

YANG Jing, WANG Yang, FENG Xiucheng, et al. Adverse Reaction of HIPEC Combined with Intravenous Chemotherapy on Ovarian Cancer Patients[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2019, 46(12): 1131–1135.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0324>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

新辅助与辅助膀胱热灌注化疗治疗高危非肌层浸润性膀胱癌的疗效对比

Effectiveness of Neoadjuvant and Adjuvant Bladder Intracavitary Hyperthermic Perfusion Chemotherapy (BHPC) on High-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer Patients

肿瘤防治研究. 2019, 46(3): 253–256 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1176>

康艾注射液联合OFL方案治疗胃癌随机对照多中心临床试验

A Multi-center Randomized Controlled Clinical Study of Kang'ai Injection Combined with OFL Regimen on Gastric Cancer Patients

肿瘤防治研究. 2019, 46(3): 257–261 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1177>

榄香烯同步放化疗治疗鼻咽癌疗效及对患者免疫功能的影响

Therapeutic Effect of Elemene Combined with Chemoradiotherapy and Its Influence on Immune Function in Nasopharyngeal Carcinoma Patients

肿瘤防治研究. 2019, 46(12): 1118–1122 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0669>

脂质体紫杉醇联合卡铂与紫杉醇联合卡铂治疗上皮性卵巢癌的疗效和安全性比较

Comparison of Efficacy and Safety Between Liposome-paclitaxel plus Carboplatin and Paclitaxel plus Carboplatin on Epithelial Ovarian Cancer

肿瘤防治研究. 2018, 45(6): 410–413 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.1516>

卵巢癌化疗患者紫杉醇血药浓度监测的临床价值

Clinical Value of Pharmacokinetic Monitoring of Serum Paclitaxel Concentration in Paclitaxel-based Chemotherapy on Patients with Ovarian Cancer

肿瘤防治研究. 2017, 44(4): 268–271 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.04.006>



杂志官网



微信公众号

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0324

• 临床应用 •

腹腔热灌注联合全身静脉化疗在卵巢癌治疗中的不良反应评价

杨静, 汪洋, 冯绣程, 蔡红兵

Adverse Reaction of HIPEC Combined with Intravenous Chemotherapy on Ovarian Cancer Patients

YANG Jing, WANG Yang, FENG Xiucheng, CAI Hongbing

Department of Gynecological Oncology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Hubei Cancer Clinical Study Center, Hubei Key Laboratory of Tumor Biological Behaviors, Wuhan 430071, China

Corresponding Author: CAI Hongbing, E-mail: chb2105@163.com

Abstract: Objective To evaluate adverse reactions of the hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) combined with intravenous chemotherapy in the treatment of ovarian cancer(OC) after the cytoreductive surgery (CRS), and to analyse the effect of adverse reactions on the survival time of patients. **Methods** We selected 163 patients with ovarian cancer. All patients got CRS for OC, and then were divided into two groups according to the different treatment modes: observation group ($n=47$, HIPEC in combination of intravenous chemotherapy) and control group ($n=116$, intravenous chemotherapy). The adverse reactions of the two groups were observed. All patients were followed up after operation. **Results** The incidence of hypoproteinemia in the observation group was higher than that in the control group, while the incidence of leukopenia, thrombocytopenia, abdominal distention and abdominal pain were lower than those in the control group ($P<0.05$), and the other adverse reactions were not statistically different. The incidence of D-Dimer increase, hypocalcemia, hyperglycemia as well as nausea and vomiting in patients with >2 cycles of HIPEC were increased ($P<0.05$). There was no significant difference in overall survival rate between the two groups. The survival of patients without anemia or mild anemia in the observation group was better than that of patients with severe anemia ($P<0.05$). The occurrence of other adverse reactions had no significant effect on the overall survival rate of the patients. **Conclusion** HIPEC combined with intravenous chemotherapy after CRS would not increase adverse reactions, especially severe adverse reactions in OC patients, but there is a high incidence of hypoproteinemia.

Key words: Ovarian cancer; Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; Intravenous chemotherapy; Adverse reaction

摘要: 目的 评价肿瘤细胞减灭术后行腹腔热灌注联合全身静脉化疗在卵巢癌治疗中的不良反应及其对患者生存期的影响。**方法** 选取163例卵巢癌患者作为研究对象, 所有患者均行肿瘤细胞减灭术并按照治疗方法分为观察组(47例)与对照组(116例), 观察组为术后行腹腔热灌注联合全身静脉化疗, 对照组为术后单纯全身静脉化疗。观察两组患者的不良反应发生情况, 并对所有患者进行术后随访。**结果** 观察组低蛋白血症发生率高于对照组, 而白细胞减少、血小板下降、腹胀及腹痛发生率低于对照组($P<0.05$), 其余不良反应差异无统计学意义。当患者热灌注次数 >2 次时D2聚体升高、低钙血症、血糖升高和恶心呕吐的发生率升高($P<0.05$)。两组患者总生存率无显著差异, 观察组无贫血或轻度贫血患者生存情况优于重度贫血患者($P<0.05$), 其余不良反应的发生对患者整体生存率没有显著影响。**结论** 卵巢肿瘤细胞减灭术后行腹腔热灌注化疗联合静脉化疗并不会增加不良反

应、尤其是严重不良反应的发生, 但存在低蛋白血症发生率高的特点。

关键词: 卵巢癌; 腹腔热灌注; 静脉化疗; 不良反应

中图分类号: R737.31

文献标识码: A

开放科学(资源服务)

标识码(OSID):



收稿日期: 2019-03-18; 修回日期: 2019-08-27

作者单位: 430071 武汉, 武汉大学中南医院妇科, 湖北省肿瘤医学临床研究中心, 肿瘤生物学行为湖北省重点实验室

通信作者: 蔡红兵(1961-), 女, 博士, 主任医师, 主要从事妇科恶性肿瘤方面的研究, E-mail: chb2105@163.com

作者简介: 杨静(1990-), 女, 硕士在读, 主要从事妇科肿瘤的研究

0 引言

卵巢癌是致死率排在首位的妇科肿瘤，确诊时，75%患者已属晚期^[1]，肿瘤细胞减灭术（cytoreductive surgery, CRS）加术后铂类和紫杉类的联合化疗是晚期卵巢癌患者的标准治疗方式。腹腔热灌注化疗（hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC）是一种腹腔恶性肿瘤治疗手段，常被用于消化道肿瘤发生腹膜腔转移的治疗，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^[2]。晚期卵巢癌多伴有腹膜腔转移和腹腔积液，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卵巢癌的腹腔转移，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^[3-4]。

现阶段我国对于HIPEC联合静脉化疗是否会增加全身不良反应发生的相关资料还不够全面，HIPEC治疗次数和化疗药物剂量的不同是否对卵巢癌治疗的安全性有差异等目前尚不清楚。

本研究采用对照研究方法，在卵巢癌患者中行CRS+HIPEC并联合全身静脉化疗，探讨腹腔热灌注化疗治疗卵巢癌是否会增加不良反应的发生，为卵巢癌的腹腔热灌注化疗提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 资料收集

回顾性分析将我院2016年9月—2018年9月接受治疗的163例卵巢癌患者的临床资料，按照治疗方法分为两组：观察组47例，所有患者肿瘤细胞减灭术后行腹腔热灌注联合全身静脉化疗，对照组116例，患者术后单纯进行全身静脉化疗。

记录每位研究对象术前最近一次及每周期化疗前的血清CA125水平及血常规（白细胞、红细胞、血小板、血红蛋白计数）、凝血象（PT、APTT、D2聚体）、肝功能（谷丙转氨酶、谷草转氨酶）、肾功能（肌酐、尿素氮、尿酸）、营养状态（白蛋白、血糖、甘油三酯、胆固醇、钾、钙、镁）等，评估每周期化疗后患者恶心、呕吐、腹痛等程度。

术后通过电话随访记录患者生存状况，终点事件为死亡，总生存期（overall survival, OS）从术后第1天开始至死亡为截点。随访截至2019年7月，随访截止后仍未发生终点事件的患者则将最后一次随访时间作为终点来计算OS。

1.2 治疗方法

由妇科肿瘤医生术中尽可能行最大程度CRS，并评估术后残余瘤的大小。

满意的CRS完成后，即行腹腔热灌注化疗。采用广州保瑞医疗技术有限公司生产的BR-TRG-II型体腔热灌注治疗系统进行腹腔热灌注化疗。将两

根进水管分别放置于两侧膈肌下方，两根出水管分别放置于左右髂窝。将3 000 ml 0.9%氯化钠溶液注入无菌化疗袋中，调配好化疗液，置入化疗仪中加热，达预定温度后（ $43\pm 0.5^\circ\text{C}$ ），通过输出泵注入腹腔，实现热灌注化疗。化疗药物一般选择洛铂（Lobaplatin, D219466, LBP） 50 mg/m^2 ，总的化疗时间为60 min。

观察组患者手术当天、术后第3天和第5天共进行3次腹腔热灌注化疗，术后7~10天进行全身静脉化疗；对照组患者术后7~10天开始行全身静脉化疗。化疗方案为以铂类为基础的联合化疗，每21天为1周期。化疗前后常规行止吐、保肝、水化、利尿治疗以减轻化疗不良反应。

1.3 不良反应评价

不良反应按常见不良事件评价标准（CTCAE）5.0版分为1~5级。其中，1~2级代表轻度不良反应；3~4级代表严重不良反应，极易导致治疗风险增大甚至危及生命；5级代表与不良事件相关的死亡。

1.4 统计学方法

采用SPSS 20.0统计学软件处理数据，计量资料以均数±标准差（ $\bar{x}\pm s$ ）表示，组间比较采用 t 检验；计数资料采用率（%）表示，采用 χ^2 检验研究两个分类参数之间的相关性；采用Cox回归模型进行多因素分析，Kaplan-Meier法描绘生存曲线， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线情况对比

观察组和对照组临床一般资料对比，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），可以进行后续比较，见表1。

2.2 不良反应发生率对比

对两组患者不良反应发生率进行比较，观察组低蛋白血症发生率高于对照组，而白细胞减少、血小板下降、腹胀及腹痛发生率低于对照组，其余不良反应差异无统计学意义，此外，在两组3~4级不良反应中，如贫血、白细胞减少、低蛋白血症、低钾血症和低钙血症的发生率之间比较，差异也无统计学意义（均 $P>0.05$ ），见表2。

2.3 腹腔热灌注化疗次数对不良反应的影响

不同热灌注次数患者的不良反应发生率比较，灌注次数 >2 次时，D2聚体升高、低钙血症、血糖升高和恶心呕吐的发生率升高，其余不良反应差异无统计学意义，见表3。

2.4 不良反应对患者生存预后的影响

截至2019年7月，观察组47人中死亡11人，存活33人，失访3人，发生终点事件（死亡）的概率是23.40%，中位生存时间为20月，生存时间为5~34（ 20.51 ± 7.68 ）月；对照组死亡34人，存活73

表1 两组患者基本临床病理特征 (n(%))

Table 1 Major clinicopathological characteristics of two groups (n(%))

Items	Observation group(n=47)	Control group(n=116)	P
Age(years)	48.40±9.63	51.06±11.19	0.156
Pathologic type			
Serous	23(48.94)	58(50.00)	0.972
Mucinous	8(17.02)	18(15.52)	
Others	16(34.04)	40(34.48)	
FIGO stage			
I - II	7(14.90)	23(19.83)	0.616
III -IV and Recurrent	20(42.55)	51(43.96)	
Unknown	20(42.55)	42(36.21)	
Ascites			
Yes	21(44.68)	54(46.55)	0.828
No	26(55.32)	62(53.45)	
Preoperative CA125			
>35U/ml	34(72.34)	79(68.10)	0.595
≤35 U/ml	13(27.66)	37(31.90)	
Residual disease			
0	37(78.72)	93(80.17)	0.416
≤1cm	8(17.02)	13(11.21)	
>1cm	2(4.26)	10(8.62)	

人,失访9人,中位生存时间为21月,生存时间为8~33(20.11±5.56)月,死亡的概率是29.31%。两组患者生存曲线见图1,总生存率差异无统计学意义(P=0.15)。

为明确腹腔热灌注治疗后的不良对卵巢癌患者生存情况的影响,将观察组47例患者的贫血、白细胞减少、血小板减少、低蛋白血症、低钾血症、低钙血症、血糖增高、肝肾功异常、腹痛腹胀、恶心等不良反应纳入Cox回归模型,分析以上因素对OS的影响。结果显示,未发生贫血和轻度贫血的患者生存状况要优于重度贫血的患者(P=0.037),未发生低蛋白血症或仅有轻度低蛋白血症的患者和发生严重低蛋白血症患者的生存状况有明显差异(P=0.025),其余不良反应的发生对患者整体生存率没有显著影响(P>0.05),见图2。

3 讨论

卵巢癌是妇科生殖系统恶性肿瘤中病死率最高的疾病,在疾病相关死亡率中位居恶性肿瘤第5位,且5年生存率不超过20%^[5],并且初始治疗结束后,近75%的患者会出现疾病复发^[6]。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,在妇科肿瘤的治疗中主要应用于晚期卵巢癌^[7]。与单纯腹腔化疗相比,HIPEC具有操作高度标准化、肿瘤负担最低化、药物接触最优化、热疗化疗协同化等优点。目前应用于卵巢癌HIPEC治疗的药物主要是顺铂、卡铂及奥沙利铂等。顺铂的耳、肾、神经及胃肠道等不良

表2 两组患者不良反应发生率对比 (n(%))

Table 2 Comparison of incidence of adverse reactions between two groups (n(%))

Grade of adverse reactions	Observation Group(n=47)	Control Group(n=116)	χ^2	P
Anemia				
1-2	33(70.21)	81(69.82)		
3-4	9(19.15)	22(18.97)	0.000	0.093
Total	42(89.36)	103(88.79)	0.011	0.916
Leukopenia				
1-2	14(29.79)	53(45.69)		
3-4	4(8.51)	14(12.07)	0.015	0.903
Total	18(38.30)	67(57.76)	5.076	0.024
Thrombocytopenia				
1-2	5(10.64)	35(30.17)		
3-4	0(0)	0(0)		
Total	5(10.64)	35(30.17)	6.892	0.009
Prothrombin time prolonged				
1-2	21(44.68)	49(42.24)		
3-4	0(0)	0(0)		
Total	21(44.68)	49(42.24)	0.081	0.776
D-Dimer increased				
1-2	31(65.96)	65(56.03)		
3-4	0(0)	0(0)		
Total	31(65.96)	65(56.03)	1.360	0.243
ALT or AST increased				
1-2	15(31.91)	29(25.00)		
3-4	0(0)	0(0)		
Total	15(31.91)	29(25.00)	0.812	0.368
Creatinine increased				
1-2	3(6.38)	17(14.66)		
3-4	0(0)	0(0)		
Total	3(6.38)	17(14.66)	2.126	0.145
Hypoproteinemia				
1-2	40(85.11)	67(57.76)		
3-4	3(6.38)	11(9.48)	1.376	0.241
Total	43(91.49)	78(67.24)	10.282	0.001
Hyperglycemia				
1-2	34(72.34)	82(70.69)		
3-4	0(0)	0(0)		
Total	34(72.34)	82(70.69)	0.044	0.833
Hyperlipemia				
1-2	3(6.38)	11(9.48)		
3-4	0(0)	0(0)		
Total	3(6.38)	11(9.48)	0.409	0.759
Hypokalemia				
1-2	12(25.53)	34(29.31)		
3-4	4(8.51)	9(7.76)	0.112	0.737
Total	16(34.04)	43(37.07)	0.133	0.716
Hypocalcemia				
1-2	28(59.57)	65(56.03)		
3-4	11(23.40)	27(23.28)	0.017	0.895
Total	39(82.98)	92(79.31)	0.285	0.593
Hypomagnesemia				
1-2	24(51.06)	61(52.59)		
3-4	0(0)	0(0)		
Total	24(51.06)	61(52.59)	0.031	0.860
Nausea and vomiting				
1-2	16(34.04)	59(50.86)		
3-4	0(0)	0(0)		
Total	16(34.04)	59(50.86)	3.809	0.051
Abdominal distention				
1-2	7(14.89)	37(31.90)		
3-4	0(0)	0(0)		
Total	7(14.89)	37(31.90)	4.907	0.027
Abdominal pain				
1-2	2(4.26)	18(15.51)		
3-4	0(0)	0(0)		
Total	2(4.26)	18(15.51)	3.951	0.047
Thromboembolic				
1-2	1(2.13)	0(0)		
3-4	0(0)	0(0)		
Total	1(2.13)	0(0)	2.483	0.288
Intestinal obstruction				
1-2	1(2.13)	0(0)		
3-4	0(0)	0(0)		
Total	1(2.13)	0(0)	2.483	0.288

表3 观察组不同灌注次数不良反应发生率对比 (n(%))

Table 3 Comparison of adverse reactions in observation group with different cycles of HIPEC (n(%))

Items	HIPEC cycles (times)		χ^2	P
	≤ 2 (n=22)	>2 (n=25)		
Anemia	20(90.91)	22(88.00)	0.104	1.000
Leukopenia	10(45.45)	8(32.00)	0.896	0.344
Thrombocytopenia	1(4.55)	4(16.00)	1.615	0.352
Prothrombin time prolonged	9(40.91)	13(52.00)	0.578	0.447
D-Dimer increased	11(50.00)	20(80.00)	4.691	0.030
ALT or AST increased	6(27.27)	9(36.00)	0.410	0.522
Creatinine increased	3(13.64)	0(0)	3.642	0.095
Hypoproteinemia	19(86.36)	24(96.00)	1.396	0.328
Hyperlipemia	1(4.55)	2(8.00)	0.234	1.000
Hypokalemia	6(27.27)	10(40.00)	0.844	0.358
Hypocalcemia	15(68.18)	24(96.00)	6.412	0.018
Hypomagnesemia	10(45.45)	14(56.00)	0.521	0.471
Hyperglycemia	11(50.00)	23(92.00)	10.317	0.001
Thromboembolic	0(0)	1(4.00)	0.899	1.000
Abdominal distention	2(9.09)	5(20.00)	1.099	0.423
Abdominal pain	1(4.55)	1(4.00)	0.009	1.000
Intestinal obstruction	0(0)	1(4.00)	0.899	1.000
Nausea and vomiting	3(13.64)	13(52.00)	7.670	0.006

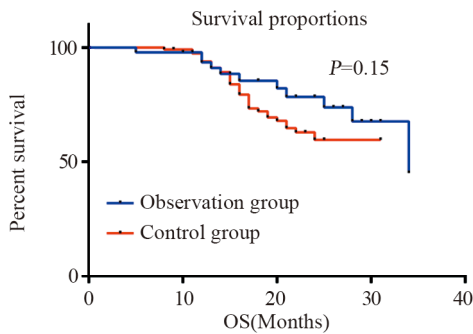


图1 观察组与对照组患者OS比较
Figure 1 Comparison of overall survival between two groups

反应显著，奥沙利铂和卡铂的灌注溶液需用5%葡萄糖液，术中可引起血糖升高，热效应也会增强顺铂、卡铂和奥沙利铂的细胞毒性^[8]，这些不足之处限制了其在腹腔灌注化疗中的应用。本研究选用的洛铂是第三代铂类抗癌药物，其作用与第一代顺铂和第二代卡铂相当，特别是与顺铂没有交叉耐药，而毒性与卡铂相似。另外洛铂对肿瘤敏感、分子量大、溶解度好，在0.9%氯化钠溶液中稳定。因此，从理论上来看，洛铂腹腔热灌注化疗能提高化疗的疗效。目前临床用于卵巢癌HIPEC治疗的洛铂剂量为50 mg/m²^[7]，但其是否会增加患者的全身不良反应暂没有明确报道，这也是本次研究的重点。

文献报道HIPEC治疗后近期常见的并发症和不良反应主要有低蛋白血症、贫血、白细胞减少、肾功能异常、凝血功能障碍以及消化道症状等^[9-11]，这与本研究结果基本一致。由于腹腔热灌注特殊的治

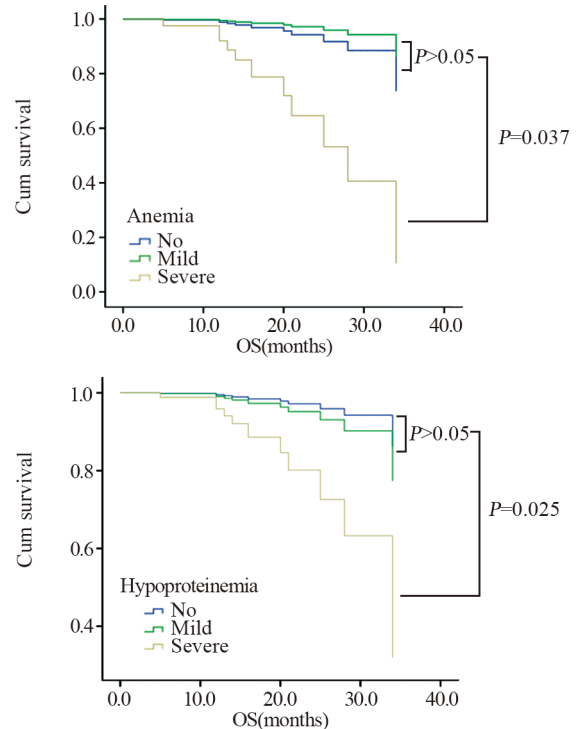


图2 贫血和低蛋白血症对观察组患者OS的影响
Figure 2 Effect of anemia and hypoproteinemia on OS of observation group

疗方式，反复引流易导致患者体液丢失引起低蛋白血症，但两组患者3~4级低蛋白血症和其他严重不良反应的发生率差异无统计学意义。因此，我们认为腹腔热灌注化疗联合全身静脉化疗并不会增加不良反应的发生，尤其是严重不良反应。这一结果与美国外科医师学会国家外科质量改进计划（ACS NSQIP）数据库等多项研究的结论一致^[4,12]。

此外，Hotouras等对HIPEC在复发性卵巢癌中的应用进行了系统评价，认为接受过HIPEC治疗的患者不良反应发生率在13.3%~100%之间，3~4级严重不良反应发生率始终在12%~30%之间^[13]。也有研究表明，CRS联合HIPEC治疗的不良反应平均发生率为33%左右^[12]，3~4级严重不良反应的发生率在12.6%~40%之间^[11]，HIPEC联合全身静脉化疗的病例中，也有8%~31%出现3~4级不良反应^[14]。而本研究发现，在卵巢癌患者中行CRS+HIPEC并联合全身静脉化疗，各项不良反应的发生率在2.13%~91.49%之间，平均发生率约为37.94%，其中，3~4级严重不良反应的发生率为0~23.4%。另有研究^[15]表明，CRS+HIPEC可延长卵巢癌腹膜癌患者的总生存期，安全可行。

本研究发现，对于同样接受腹腔热灌注治疗的患者来说，进行腹腔热灌注 ≤ 2 次或者 >2 次对大部分不良反应的发生没有显著影响，但热灌注次数增加时，会提高D2聚体升高、低钙血症、血糖升高和恶心呕吐的发生率。有研究发现，恶心呕吐的发生率会随

着化疗周期的增加而递增^[16],化疗次数和药物本身也会增加凝血功能障碍的发生风险^[17]。此外,有研究证实,手术创伤应激诱发机体分泌儿茶酚胺、皮质醇和炎性介质等胰岛素拮抗因子,促使血糖增高,持续的血糖升高伴随着不良预后及死亡率风险的增加^[18]。腹腔热灌注次数增加会导致患者的应激次数增加,因此,对于接受腹腔热灌注治疗的患者,要注重血糖变化,以改善患者的高血糖及其生存状态。

蒋川等多项随机对照研究发现,HIPEC治疗卵巢癌比单纯静脉化疗的生存率要高^[19]。这一结论未能在本研究中证实,可能与本研究纳入的HIPEC病例数较少,导致结果可能存在偏倚。本研究通过分析卵巢癌患者的生存状况,虽然并不能认为腹腔热灌注化疗能提高患者的生存率,但可以发现观察组的整体生存情况仍稍优于对照组,这也为腹腔热灌注化疗应用于卵巢癌治疗提供一定的支持依据。此外,分析不良反应对观察组患者生存状况的影响时,虽然除重度贫血外,其余不良反应均不能明显影响卵巢癌患者生存率,但仍需引起重视。

总之,卵巢肿瘤细胞减灭术后行腹腔热灌注化疗联合静脉化疗并不会增加不良反应、尤其是严重不良反应的发生,但也存在低蛋白血症发生率高的特点,需要加强关注和及时处理。

参考文献:

[1] van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, *et al.* The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer*[J]. *N Engl J Med*, 1995, 332(10): 629-634.

[2] Mulier S, Claes JP, Dierieck V, *et al.* Survival benefit of adding Hyperthermic IntraPeritoneal Chemotherapy (HIPEC) at the different time-points of treatment of ovarian cancer: review of evidence[J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(25): 3793-3803.

[3] 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.

[4] 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.

[5] Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016(1): CD005340.

[6] Gadducci A, Sartori E, Maggino T, *et al.* Analysis of failures after negative second-look in patients with advanced ovarian cancer: an Italian multicenter study[J]. *Gynecol Oncol*, 1998, 68(2): 150-155.

[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. [Chinese Society of Anti-Cancer Oncology Professional Committee, Clinical application of peritoneal perfusion chemotherapy in Chinese gynecology group. Consensus of experts

on Clinical Application of Intraabdominal Hyperthermic Perfusion chemotherapy for Gynecological malignant tumors(2019)[J]. *Zhongguo Shi Yong Fu Ke Yu Chan Ke Za Zhi*, 2019, 35(2): 194-201.]

[8] 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.

[9] Polom K, Roviello G, Generali D, *et al.* Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of ovarian cancer[J]. *Int J Hyperthermia*, 2016, 32(3): 298-310.

[10] Zivanovic O, Chi D S, 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.

[11] D'Hondt V, Goffin F, Roca L, *et al.* Interval Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in First-Line Treatment for Advanced Ovarian Carcinoma: A Feasibility Study[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2016, 26(5): 912-917.

[12] Jafari MD, Halabi WJ, Stamos MJ, *et al.* Surgical outcomes of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: analysis of the american college of surgeons national surgical quality improvement program[J]. *JAMA Surg*, 2014, 149(2): 170-175.

[13] 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(4): 661-670.

[14] Bakrin N, Classe JM, Pomel C, *et al.* Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian cancer[J]. *J Visc Surg*, 2014, 151(5): 347-353.

[15] 孙建华, 姬忠贺, 于洋. 细胞减灭术加腹腔热灌注化疗治疗卵巢癌腹膜转移癌的临床研究[J]. *肿瘤防治研究*, 2016, 43(4): 282-286. [Sun JH, Ji ZH, Yu Y, *et al.* Clinical investigation on cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on patients with peritoneal carcinomatosis from epithelial ovarian cancer[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2016, 43(4): 282-286.]

[16] 孙宇, 康倩. 化疗所致恶心呕吐影响因素及评估工具研究进展[J]. *中国护理管理*, 2018, 18(8): 1126-1130. [Sun Y, Kang Q. Influencing factors and instruments for the measurement of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: a review[J]. *Zhongguo Hu Li Guan Li*, 2018, 18(8): 1126-1130.]

[17] 宫辉, 高玲娟, 苏亚娟. 血浆D-二聚体及凝血指标在卵巢癌患者中的应用价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(24): 3307-3308. [Gong H, Gao LJ, Su YJ. Application value of plasma D-dimer and coagulation index in patients with ovarian cancer[J]. *Guo Ji Jian Yan Yi Xue Za Zhi*, 2014, 35(24): 3307-3308.]

[18] Sebranek JJ, Lugli AK, Coursin DB. Glycaemic control in the perioperative period[J]. *Br J Anaesth*, 2013, 111 Suppl 1: i18-i34.

[19] 蒋川, 蒋运兰, 周香德, 等. 腹腔热灌注化疗治疗卵巢癌疗效和安全性的Meta分析[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(11): 2655-2660. [Jiang C, Jiang YL, Zhou DX, *et al.* Meta analysis of efficacy and safety of intraperitoneal hot perfusion chemotherapy in ovarian cancer[J]. *Zhongguo Fu You Bao Jian*, 2019, 34(11): 2655-2660.]

[编辑: 安凤; 校对: 黄园玲]

作者贡献:

杨 静: 数据收集与分析、文章撰写与修改
汪 洋: 数据收集与分析
冯绣程: 数据收集
蔡红兵: 指导构思及文章修改, 对本研究工作各方面负责