

腹腔热灌注化疗技术临床应用专家共识(2016 版)

腹腔热灌注化疗技术临床应用专家协作组

一、概述

腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)是近年来新兴的一种腹腔恶性肿瘤辅助治疗手段。HIPEC 在预防与治疗胃癌、结直肠癌、卵巢癌、腹膜假性黏液瘤、腹膜恶性间皮瘤、肝癌、胆管癌和胰腺癌等腹腔恶性肿瘤的腹膜种植转移及其并发的恶性腹水方面具有独特的疗效^[1-6]。自 1980 年 Spratt 等^[7]首次报道 HIPEC 以来,国内外学者对其技术方法进行了不断的探索,从简单的灌注液加热后直接灌入法,逐渐演变为目前精准的腹腔热灌注治疗技术方法,其设备得到了不断创新和改进,HIPEC 已经成为成熟的临床应用技术^[8-10]。

传统的 HIPEC 由于控温不精准,存在治疗安全隐患;由于不能充盈腹腔而存在治疗盲区,达不到安全有效的最大化;由于没有统一的治疗标准,临床研究上不能科学地评价安全性和有效性。精准化和规范化是实现 HIPEC 安全有效最大化的技术要求。近年来,随着腹腔镜外科的发展,HIPEC 被引入到了微创外科领域。在腹腔镜腹腔恶性肿瘤切除或腹腔探查的基础上,进行腹腔镜辅助 HIPEC,可充分应用微创外科的优势,避免不必要的手术切口带来的创伤,有着很好的临床应用前景^[11-12]。

腹膜癌(peritonealcancer, PC)是指在腹膜上发生和(或)发展的一类恶性肿瘤,包括原发性和继发性两种,前者的典型代表是原发性腹膜癌和腹膜恶性间皮瘤,后者的典型代表是各种肿瘤所形成的腹膜转移癌^[13]。PC 的发生源于自然因素或手术创伤因素所导致的肿瘤脱落、转移淋巴结破裂、淋巴管癌栓破裂和癌栓破裂出血等导致的游离癌细胞脱落,癌细胞着床腹膜,形成微小癌灶、癌结节和广泛性 PC^[14-15]。既往的主流看法认为,PC 为癌症晚期或终末期表现,通行的做法是保守治疗,即使是外科干预,也仅是姑息性减瘤手术。近几年来,国际肿瘤学界对这一问题的认识已经发生了转变,PC 已不再被一概认为是癌广泛转移的表现,而是一种区域性癌转移。对于经过细胞减灭术(cytoreductive surgery, CRS)可以达到完整切除标准的部分 PC 患者,CRS 手术联合 HIPEC,有可能达到临床治愈。而按照肿瘤根治术的标准进行手术后存在潜在腹膜转移风险的患者,经过 HIPEC,清除游离癌细胞和微小癌结节,手术后进行常规化疗,可达到临床治愈。对于手术探查时,发现散在的 PC,经过 HIPEC 后 PC 消失,再进行根治性手术,手术后行 HIPEC

并常规化疗,也可达到临床治愈。HIPEC 能够发挥大容量清除或缩小 PC 结节,改变癌细胞的生物学特性,抑制或消除恶性腹水^[16-17]。

二、HIPEC 的概念

HIPEC 是指将含化疗药物的灌注液精准恒温、循环灌注、充盈腹腔并维持一定时间,预防和治疗腹膜的种植转移。随着现代生物技术和大量的 HIPEC 临床应用带来的技术要求,HIPEC 如要实现安全和有效的最大化,其在理论上和技术上都要求达到精准化和规范化。这其中包含了精准控温、精准定位和精准清除三大新理念:(1)精准控温:测温精度 $\leq \pm 0.1^\circ\text{C}$,控温精度 $\leq \pm 0.5^\circ\text{C}$,流速控制精度 $\leq \pm 5\%$;(2)精准定位:“X”内交叉放置灌注管至膈下和盆底,使热灌注液体充盈整个腹腔,不留治疗盲区,发挥 HIPEC 的最佳效果;(3)精准清除:容量清除游离癌细胞、亚临床病灶和微小癌结节^[10,18]。

三、作用机制

腹膜总厚度约 90 μm ,包括单层的间皮细胞,基底膜及 5 层纤维结缔组织。结缔组织层包括间质细胞和胶原蛋白,透明质酸和蛋白聚糖组成的矩阵。细胞成分包括成纤维细胞,周细胞,实质细胞和毛细血管。热疗具有通过抑制 DNA 复制、转录和修复必不可少的核基质介导的功能,具有选择性杀伤肿瘤细胞的作用,它还可加强化疗药物的细胞毒作用,并提高药物在组织间的渗透。研究表明,正常组织细胞在高温条件下能持续耐受 47 $^\circ\text{C}$ 达 1 h,而恶性肿瘤细胞仅能持续耐受 43 $^\circ\text{C}$ 1 h,47 $^\circ\text{C}$ 和 43 $^\circ\text{C}$ 持续 1 h 被称为正常组织细胞和恶性肿瘤细胞不可逆损害的临界温度^[11]。热疗具有通过抑制 DNA 复制、转录和修复必不可少的核基质介导的功能,具有选择性杀伤肿瘤细胞的作用。高温状态下,癌细胞膜流动性增强,细胞膜及肿瘤血管通透性增高,有利于化疗药物的渗透和吸收。研究表明,热动力学效应能加快化疗药与癌细胞的结合,使药物活性大大增强,从而提高癌细胞对某些抗癌药的反应率;化疗药物在加温条件下,抗癌作用明显增强,热疗和化疗联合应用具有显著的协同作用^[19-23]。高温可消除某些癌基因对细胞摄取和排泄化疗药物的调控能力,导致热化疗后癌细胞内化疗药物排泄减少,蓄积浓度增加,同时抑制肿瘤细胞对化疗药物损伤的修复,改变肿瘤组织周边的血液循环,使化疗药物易于进入肿瘤组织。

由于剂量限制性毒性和腹膜血浆屏障的存在,那些残存的腹腔游离癌细胞(free cancer cell, FCC)便被相对乏血供的腹腔粘连隔离,药物肿瘤组织内不能达到有效的控制癌细胞生长的浓度,这种现象至少部分解释了单纯的全身

治疗对局部晚期胃癌疗效甚微的原因。而腹腔直接给药,细胞毒性药物可以增加与 FCC 接触的概率,最大限度地杀伤肿瘤细胞,减少全身静脉化疗引起的毒性反应。药物一方面可以从腹膜弥散或吸收,穿过腹膜淋巴孔而进入体循环;另一方面,也会通过覆盖肝、脾、胃、小肠和结直肠及肠系膜腹膜脏层而被吸收入门静脉,提高对潜在的肝脏微转移灶的治疗效果。由于腹膜-血液屏障,腹腔内给药的化疗药物浓度水平要比血浆水平高 20 ~ 1 000 倍。

此外,HIPEC 治疗恶性腹水的有效率为 90%,对预防和治疗腹腔恶性肿瘤的胸、腹膜种植转移具有较好的临床疗效^[24-27]。HIPEC 主要是运用癌细胞和正常组织对温度耐受的特殊性差异,通过腹腔热灌注治疗系统将化疗药物与灌注液加热到一定的温度,然后持续循环、恒温灌注到患者腹腔中,进而杀灭腹腔内游离癌细胞和微小的转移病灶。其主要机制为:(1)HIPEC 热效应的多重作用,在组织水平能抑制癌组织内血管再生,使肿瘤细胞变性、坏死;在细胞水平破坏细胞的自稳机制,激活溶酶体、破坏胞浆和胞核并诱导细胞凋亡;在分子水平使癌细胞膜蛋白变性,干扰蛋白质、DNA 和 RNA 合成^[28]。(2)热疗与化疗药物可发挥协同抗肿瘤作用,该协同作用在 43℃ 时即明显增强,热效应可增强抗癌药物的渗透性,使药物的渗透深度从 1 ~ 2 mm 加深至 5 mm^[29]。(3)通过持续的循环灌注,可对腹腔内游离癌细胞和腹膜微小转移病灶起到机械性冲刷作用,从而清除腹腔内残留的癌细胞和微小转移灶。

四、HIPEC 的治疗模式

HIPEC 的治疗模式主要为 HIPEC+,即 HIPEC 联合其他方法。(1)HIPEC+肿瘤根治术(cancer radical resection,CRR);(2)HIPEC+肿瘤细胞减灭术(cytoreductive surgery,CRS),CRS 即在保证手术安全的前提下,尽可能清除所有肉眼可见的肿瘤病灶,从而达到最大限度地降低肿瘤负荷的目的^[30-31];(3)CRR+HIPEC+化疗(chemotherapy)即 CHC 治疗模式:在 CRR 基础上,HIPEC 能清除肉眼发现不了的癌细胞和微小癌结节,手术后结合常规化疗,可提高治愈率;(4)HIPEC+CRS+(chemotherapy)即 HCC 治疗模式:HIPEC 结合 CRS 能够使细胞减灭满意度(completeness of cytoreduction,CC)达到 CC-0 和 CC-1 标准的部分腹膜癌患者达到临床治愈,提高细胞减灭满意度达到 CC-0、CC-1 和 CC-2 标准的腹膜癌患者的生存期和生活质量,手术后结合常规化疗。

五、药物选择

HIPEC 的药物选择除了与原发疾病种类有关外,还兼顾药物本身的特性,如药物对腹腔肿瘤的穿透力较强、腹膜吸收率较低、43℃ 热疗有协同作用且腹膜刺激性小等。使用过化疗药物的患者也可以根据以往对化疗药物的敏感性进行选择。目前应用较多的药物有奥沙利铂、卡铂、顺铂、丝裂霉素、吡柔比星、紫杉醇和吉西他滨。

实施 HIPEC 时,既可选择单一给药,也可联合序贯给药。化疗药物的剂量目前暂未有统一的标准,原则上以静脉用量为标准。如联合静脉应用,则剂量酌减。使用铂类化疗

药物时,按照药物说明书进行水化。使用紫杉醇药物时,按照说明书进行抗过敏等治疗,对腹膜、胸膜通透性不高的药物,可适当提高剂量,增加局部药物的浓度,提高肿瘤细胞减灭效果。

HIPEC 具体药物的选择:(1)胃癌:紫杉醇、泰素帝、奥沙利铂、顺铂和表柔比星;(2)结直肠癌:奥沙利铂、顺铂和丝裂霉素;(3)妇科肿瘤:紫杉醇、泰素帝、奥沙利铂、卡铂、顺铂和表柔比星;(4)腹膜假性黏液瘤:奥沙利铂、卡铂、顺铂、丝裂霉素和表柔比星;(5)肝胆胰腺癌:紫杉醇、泰素帝、奥沙利铂、卡铂、顺铂、丝裂霉素、表柔比星和吉西他滨。

灌注液主要以生理盐水为主,HIPEC 的容量为 3 000 ~ 5 000 ml。常用灌注流量为 400 ~ 600 ml/min,灌注时间 1 h。

需要注意的是,奥沙利铂和国产的卡铂与生理盐水稀释溶解在一起会引起药效不稳定,这两种药物的灌注溶液需用 5% 葡萄糖液,术中可引起血糖升高,需作相应的处理,对于合并糖尿病的患者尤其注意。

六、适应证和禁忌证

1. 适应证:HIPEC 治疗 PC:(1)胃癌、结直肠癌、胆管癌、胰腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌;(2)腹膜假性黏液瘤;(3)腹膜恶性间皮瘤;(4)癌性腹水;(5)其他恶性肿瘤腹膜种植转移的研究性治疗。HIPEC 预防 PC:(1)进展期胃癌、结直肠癌、卵巢癌根治手术后预防腹膜种植转移;(2)进展期胆管癌、胰腺癌根治术后的研究性治疗。

2. 禁忌证:(1)各种原因所致腹腔内广泛粘连;(2)吻合口存在水肿、缺血、张力等愈合不良因素者;(3)肠梗阻患者;(4)有明显肝肾功能不全者;(5)严重心血管系统病变;(6)患者的生命征不稳定;(7)恶病质患者。

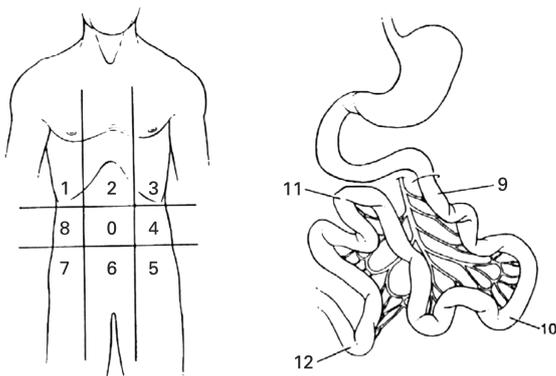
七、HIPEC 术前评估

1. 肿瘤体积的评估:术中根据日本胃癌研究规约和 Sugarbaker 的腹膜转移癌指数(peritoneal carcinomatosis index,PCI)系统量化肿瘤体积^[32]。PCI 将腹部分成 13 个区,再结合每个区内病灶的大小(lesion size,LS)相加计分,测定所有侵犯腹膜的癌肿。见图 1。0-8 区除腹膜外尚包括该区内相应解剖结构上的癌结节。LS 计分需在分离所有粘连、显露全部脏层与壁层的腹膜表面后加以计算和测定。LS 评分为 0 ~ 3 分,以肉眼可见最大结节直径作为代表性评分对象。LS-0 表示未发现种植病灶,LS-1 表示种植灶直径 ≤ 0.5 cm,LS-2 表示种植灶直径 0.5~5 cm,LS-3 表示种植灶直径 > 5 cm 或融合。原发肿瘤处或局部复发处因肯定能被切除而无需计算在内。若肿瘤结节融合成片或与脏器融合在一起,则直接计分为 LS-3,即使薄片的融合也是如此。各区的 LS 分值累计所得即为 PCI 计分,范围 0 ~ 39 分。

2. 细胞减灭术(CRS)及其减瘤程度判断:对于 PC 患者,在行 HIPEC 前尽可能实施 CRS,最大程度清除肉眼可见肿瘤,为 HIPEC 提供良好的条件,而 HIPEC 可消除或缩小 CRS 术后残存的病灶。在完成 CRS 后于腹壁四个象限各放置 1 条灌注管,两侧入水口导管位于脐上 4 ~ 5 cm 与锁骨中线相交处,两侧出水导管位于脐下 4 ~ 5 cm 与锁骨中线相

交界处, 在无菌条件下将管路 with 外循环管及体腔热灌注治疗仪连接, 构成循环通路。

CC 评分目前采用 Sugarbaker 等^[1]制定的标准来评定术中残留肿瘤量。CC-0 表示 CRS 后整个手术野已无肉眼可见瘤结节; CC-1 表示术后残余瘤直径 < 2.5 mm; CC-2 表示残余瘤直径介于 2.5 ~ 2.5 cm 之间; CC-3 表示残余瘤直径 > 2.5 cm, 或腹腔和盆腔内任何部位存在无法切除的病灶。以残余瘤直径不超过 2.5 mm (CC-0 分和 CC-1 分) 被视为彻底的 CRS。



注: 0: 中央 (腹正中切口—全部大网膜—横结肠); 1: 右上腹 (右肝叶上方表面—右膈表面—肝右后间隙); 2: 上腹中部 (上腹脂肪垫—左肝叶—小网膜—镰状韧带); 3: 左上腹 (左膈表面—脾—胰尾—胃的前、后面); 4: 左侧腹 (降结肠—左结肠旁沟); 5: 左下腹 (直至乙状结肠处的盆腔外侧壁—乙状结肠); 6: 盆腔 (女性包含卵巢、输卵管、子宫—膀胱—Douglas 凹—直肠); 7: 右下腹 (盆腔右侧壁—盲肠—阑尾); 8: 右侧腹 (右结肠旁沟—升结肠); 9~12: 全部小肠 (上段空肠为 9, 下段空肠为 10, 上段回肠为 11, 下段回肠为 12)

图 1 计算腹膜癌指数 (PCI) 的分区模式图

八、HIPEC 操作过程

1. 时间选择: 原发肿瘤切除后, 24 h 残留癌细胞增殖动力学发生变化, 残留 G₀ 期癌细胞进入增殖期, 残留癌细胞 3 d 后增殖速度减缓, 1 周后恢复到术前水平^[33]。因此, 根治术或 CRS 后 HIPEC 要尽早开始, 尽量在 1 周内完成。

2. 灌注管放置方法: HIPEC 可采用腹腔镜辅助、或 B 超引导下、或开腹状态下放置灌注管。腹腔镜辅助具有创伤小、患者痛苦少、术后恢复快、疗效肯定等优点, 避免了不能手术切除的患者大切口手术带来的痛苦, 有很好的临床应用前景。Ferron 等^[34]动物实验研究表明: 腹腔镜辅助 HIPEC 进行顺利, 腹腔内液体分布均匀, 温度适当, 无手术并发症发生, 故认为腹腔镜辅助 HIPEC 安全可行。B 超定位穿刺创伤较小, 对于腹腔积液的诊断具有特异性, 费用低廉, 且可重复进行^[35]。但 B 超未必适用于所有恶性腹水患者, 如患者曾有腹部手术史、或结核性腹膜炎等炎性病所致腹水, 腹腔内常有粘连, 使腹水包裹, 穿刺置管风险较大。

进展期恶性肿瘤的术中 HIPEC 通常是在肿瘤根治术后或 CRS 结束后进行, 分别于左右膈下各置管 1 根, 盆底置导

管 2 根, 导管戳孔引出体外, 关闭腹腔。

灌注管的位置 (以胃癌术后为例): 管口位于上腹部的 2 条引流管作为灌注管, 管口放置在左侧膈下和肝肾隐窝, HIPEC 完成后左侧膈下可以作为手术后腹腔引流管。管口位于下腹部的 2 条引流管作为流出管, 管口放置在两侧盆底。各引流管一般放置在腋前线平面, 把灌注管放置在肿瘤附近, 把流出管放置在远离肿瘤区域。

3. HIPEC 的治疗技术参数: 灌注管连接精准腹腔热灌注治疗系统, 恒温、恒速、恒量地注入和排出腹腔。HIPEC 灌注液、温度、时间、循环流速等参数设定如下: (1) 灌注液为生理盐水和化疗药物混合液, 一般生理盐水用量为 3 000 ~ 5 000 ml, 灌注液的量以腹腔充盈和循环畅通为原则, 化疗药物根据原发肿瘤来选择敏感的药物, 剂量参考静脉化疗剂量; (2) 治疗温度设定为 43℃; (3) 治疗时间为 60 ~ 90 min, 根据不同药物选择不同的治疗时间, 多数药物为 60 min, 多次 HIPEC 时, 每次间隔时间为 24 h; (4) 循环流速一般为 300 ~ 600 ml/min。

九、镇静剂的使用

在患者不耐受的情况下进行 HIPEC 治疗时应给予镇静剂, 根据患者反应调整镇静剂的剂量, 根据生命体征监测情况进行补液, 要使用监护仪进行监护。

常用药物为非那根 (盐酸异丙嗪) 25 mg 或 (和) 曲马多 100 mg (或者地佐辛 5 mg), 一般情况下肌肉注射给药即可, 特殊情况时可根据患者情况调整剂量或静脉给药。丙泊酚首次静脉注射 1 ~ 2 mg/kg, 之后维持剂量 2 mg · kg⁻¹ · h⁻¹, 该药只有麻醉医师或重症监护室医生有权限使用。

十、不良反应的预防和处理

在 HIPEC 治疗过程中, 监测生命体征和血氧饱和度、尿量、灌注管有无堵塞和流出液是否顺畅。如果出现大汗淋漓、心率快超过 100 次/min 等症状, 需要排除血容量不足的原因后加强补液。如果出现呼吸或血氧饱和度等异常, 注意麻醉药物和灌注液用量, 必要时停止治疗。

十一、临床疗效评价

1. 疗效评价标准: (1) 常用相关肿瘤标志物检测; (2) B 超、CT、MRI、PET-CT 等影像学评价; (3) 部分患者微创或开放手术探查评价; (4) KPS 评分或 ECOG 评分^[1]; (5) 无进展生存率和总生存率; (6) WHO 肿瘤临床疗效评价标准^[1]。

2. 不良事件: 可能会出现低热、恶心呕吐或腹胀腹痛等不适, 予退热、止吐、解痉、止痛等对症处理后较易缓解。温热与化疗药物联合, 可能产生相互叠加的不良反应, 如骨髓抑制或胃肠道反应等, 应密切观察或监测病情变化。个别患者会出现胃排空障碍、肠麻痹等并发症, 但这些并发症多与患者本身的疾病因素或手术有关, 经对症处理后多可恢复正常。

十二、结语

以疾病为中心和技术至上的生物医疗模式正在被以患者为中心的综合医疗模式所替代, 对患者整体健康和生命内在质量的追求成为肿瘤治疗的新理念。HIPEC 的理念和

技术涵盖以手术为核心的外科治疗全过程,是将一系列现代科学理论和技术与传统外科治疗方法综合优化,针对不同病情的患者进行的补充治疗手段。

随着国际肿瘤学界的探索,HIPEC 在理论研究和技術层面上不断突破,充分发挥了多种治疗模式的协同效应,已成为目前预防和治疗 PC 的最优选择。对于部分 PC 患者,采用包括 HIPEC 的积极综合治疗措施不但能有效控制病情进展,而且还有希望达到临床治愈。国际 PC 大会已推荐 HIPEC 作为经过选择的结直肠癌 PC 患者的标准治疗方法,而对于胃癌同时性 PC 患者,也已有 I 级循证医学证据支持推荐 HIPEC 治疗^[4]。当前,国内只有少数中心能够将 HIPEC 视为具有治愈希望的治疗手段并应用于临床。因此,亟需深入研究 HIPEC 在腹腔恶性肿瘤 PC 中的预防和治疗效果,提高恶性肿瘤的综合治疗水平,推动肿瘤学科的整体进步。

参与编写专家名单(按姓氏拼音先后排序):蔡国响(复旦大学附属肿瘤医院);崔书中(广州医科大学附属肿瘤医院);陈凛(解放军总医院);陈环球(江苏省肿瘤医院);丁研(广州医科大学附属肿瘤医院);方志远(广州医科大学附属肿瘤医院);季加孚(北京大学肿瘤医院);姜小清(上海东方肝胆医院);花亚伟(河南省肿瘤医院);李国新(南方医科大学南方医院);李雁(武汉大学中南医院);李勇(河北医科大学第四医院);梁寒(天津医科大学肿瘤医院);唐鸿生(广州医科大学附属肿瘤医院);王磊(中山大学附属第六医院);吴晓江(北京大学肿瘤医院);徐惠绵(中国医科大学附属第一医院);薛敏(中南大学湘雅三医院);薛英威(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院);杨英捷(贵州医科大学附属医院);张菊新(河南省人民医院);张相良(广州医科大学附属肿瘤医院);周岩冰(青岛大学医学院附属医院);周志伟(中山大学附属肿瘤医院);朱正纲(上海交通大学医学院附属瑞金医院)

参 考 文 献

- [1] Blair SL, Chu DZ, Schwarz RE. Outcome of palliative operations for malignant bowel obstruction in patients with peritoneal carcinomatosis from nongynecological cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2001,8(8):632-637.
- [2] Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study [J]. *Cancer*, 2000,88(2):358-363.
- [3] 李雁,周云峰,梁寒,等. 细胞减灭术加腹腔热灌注化疗治疗腹膜表面肿瘤的专家共识[J]. *中国肿瘤临床*, 2015,42(4):198-205. DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.20150013.
- [4] Tabrizian P, Franssen B, Jibara G, et al. Cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal hepatocellular carcinoma [J]. *J Surg Oncol*, 2014,110(7):786-790. DOI:10.1002/jso.23739.
- [5] Golse N, Bakrin N, Passot G, et al. Iterative procedures combining cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal recurrence: postoperative and long-term results [J]. *J Surg Oncol*, 2012,106(2):197-203. DOI:10.1002/jso.23062.
- [6] Arjona-Sanchez A, Muñoz-Casares C, Ortega-Salas R, et al. Long-term survival with peritoneal mucinous carcinomatosis from intraductal mucinous papillary pancreatic carcinoma treated with complete cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy [J]. *Int J Hyperthermia*, 2014,30(6):408-411. DOI:10.3109/02656736.2014.952251.
- [7] Spratt JS, Adcock RA, Muskovic M, et al. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy [J]. *Cancer Res*, 1980,40(2):256-260.
- [8] Ba M, Long H, Zhang X, et al. Different sequential approaches of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in treating ovarian cancer with malignant ascites [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014,140(9):1497-1506. DOI:10.1007/s00432-014-1692-5.
- [9] Ba M, Long H, Wang Y, et al. Intrapleural hyperthermic perfusion using distilled water at 48°C for malignant pleural effusion [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013,139(12):2005-2012. DOI:10.1007/s00432-013-1526-x.
- [10] 崔书中,巴明臣,黄狄文,等. BR-TRG-I 型体腔热灌注治疗系统的研制与开发 [J]. *中国医疗设备*, 2009,24(9):7-9. DOI:10.3969/j.issn.1674-1633.2009.09.003.
- [11] Garofalo A, Valle M, Garcia J, et al. Laparoscopic intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for palliation of debilitating malignant ascites [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2006,32(6):682-685.
- [12] Ferron G, Gesson-Paute A, Classe JM, et al. Feasibility of laparoscopic peritonectomy followed by intra-peritoneal chemohyperthermia: an experimental study [J]. *Gynecol Oncol*, 2005,99(2):358-361.
- [13] 郝希山. 细胞减灭术加腹腔热灌注化疗治疗腹膜表面肿瘤的专家共识导读 [J]. *中国肿瘤临床*, 2015,42(4):197. DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.20150184.
- [14] Sugarbaker PH. Peritoneal carcinomatosis: natural history and rational therapeutic interventions using intraperitoneal chemotherapy [J]. *Cancer Treat Res*, 1996,81:149-168.
- [15] Yonemura Y, Kawamura T, Bandou E, et al. The natural history of free cancer cells in the peritoneal cavity [J]. *Resent Results Cancer Res*, 2007,169:11-23.
- [16] 陈祖龙,吴印兵,唐鸿生,等. 腹腔热灌注化疗联合静脉化疗治疗恶性腹水的临床疗效观察 [J]. *实用医学杂志*, 2014,30(18):2950-2952. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2014.18.028.
- [17] 王俞,崔书中,巴明臣. 腹腔热灌注化疗联合免疫治疗在恶性腹水中的应用 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2013,18(11):1041-1044.
- [18] 崔书中,巴明臣,黄狄文,等. BR-TRG-I 型体腔热灌注治疗系统安全性评估的动物实验 [J]. *中国比较医学杂志*, 2009,19(10):27-30. DOI:10.3969/j.issn.1671-7856.2009.10.007.
- [19] 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. DOI:

- 10.1002/jso.21051.
- [20] Zhang X, Shi H, Tang H, et al. miR-218 inhibits the invasion and migration of colon cancer cells by targeting the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2015,35(5):1301-1308. DOI: 10.3892/ijmm.2015.2126.
- [21] Cui S, Ba M, Tang Y, et al. B ultrasound-guided hyperthermic intraperitoneal perfusion chemotherapy for the treatment of malignant ascites [J]. *Oncol Rep*, 2012,28(4):1325-1331. DOI: 10.3892/or.2012.1913.
- [22] Ruan Q, Fang ZY, Cui SZ, et al. Thermo-chemotherapy Induced miR-218 upregulation inhibits the invasion of gastric cancer via targeting Gli2 and E-cadherin [J]. *Tumour Biol*, 2015,36(8):5807-5814. DOI: 10.1007/s13277-015-3250-4.
- [23] 王佳泓, 张相良. 肿瘤细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗治疗结直肠癌腹膜转移癌 [J]. *中国肿瘤临床*, 2012,39(22):1694-1695. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2012.22.003.
- [24] Brigand C, Arvieux C, Gilly FN, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis in gastric cancers [J]. *Dig Dis*, 2004,22(4):366-373.
- [25] Canbay E, Yonemura Y, Brucher B, et al. Intraperitoneal chemotherapy and its evolving role in management of gastric cancer with peritoneal metastases [J]. *Chin J Cancer Res*, 2014,26(1):1-3. DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2014.02.06.
- [26] Yarema RR, Ohorchak MA, Zubarev GP, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in combined treatment of locally advanced and disseminated gastric cancer: Results of a single-centre retrospective study [J]. *Int J Hyperthermia*, 2014,30(3):159-165. DOI: 10.3109/02656736.2014.893451.
- [27] Roviello F, Caruso S, Neri A, et al. Treatment and prevention of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: overview and rationale [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2013,39(12):1309-1316. DOI: 10.1016/j.ejso.2013.10.010.
- [28] Graziosi L, Cantarella F, Mingrone E, et al. Preliminary results of prophylactic HIPEC in patients with locally advanced gastric cancer[J]. *Ann Ital Chir*, 2013,84(5):551-556.
- [29] Jacquet P, Averbach A, Stuart OA, et al. Hyperthermic intraperitoneal doxorubicin; pharmacokinetics, metabolism, and tissue distribution in a rat model [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1998,41(2):147-154.
- [30] Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and peri-operative intraperitoneal chemotherapy as a curative approach to pseudomyxoma peritonei syndrome [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2001,27(3):239-243.
- [31] Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and peri-operative intraperitoneal chemotherapy as a curative approach to pseudomyxoma peritonei syndrome [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2001,27(3):239-243.
- [32] Harmon RL, Sugarbaker PH. Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer [J]. *Int Semin Surg Oncol*, 2005,2(1):3.
- [33] Fisher B, Gunduz N, Saffer EA. Influence of the interval between primary tumor removal and chemotherapy on kinetics and growth of metastases [J]. *Cancer Res*, 1983,43(4):1488-1492.
- [34] Ferron G, Gesson-Paute A, Classe JM, et al. Feasibility of laparoscopic peritonectomy followed by intra-peritoneal chemohyperthermia; an experimental study[J]. *Gynecol Oncol*, 2005,99(2):358-361.
- [35] Ba M, Long H, Zhang X, et al. Different sequential approaches of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in treating ovarian cancer with malignant ascites[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014,140(9):1497-1506. DOI: 10.1007/s00432-014-1692-5.

(收稿日期:2015-12-11)

(本文编辑:卜建红)