

肿瘤细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗 在治疗腹膜肉瘤种植转移中的作用

石维坤¹, 张信华^{1*}, 何裕隆^{1,2}

1. 中山大学附属第一医院 胃肠外科中心, 广东 广州 510080

2. 中山大学附属第七医院 消化医学中心, 广东 深圳 518000

【摘要】 肿瘤细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗已经成为许多中心用于治疗腹膜假性黏液瘤、恶性腹膜间皮瘤的标准方法。该方法还应用于一些特定疾病的腹膜转移, 如结直肠癌、卵巢癌、胃癌, 并在经过挑选的患者中取得了显著疗效。腹膜是腹膜肉瘤转移的好发部位。目前腹膜肉瘤种植转移的手术治疗方式主要是肿瘤细胞减灭术, 而术后辅助化疗尚无标准方案。一些中心将肿瘤细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗应用于腹膜肉瘤种植转移治疗并取得一定成效。本文对肿瘤细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗治疗腹膜肉瘤种植转移的作用进行综述。

【关键词】 肿瘤细胞减灭术; 腹腔热灌注化疗; 腹膜肉瘤种植转移

The role of tumor cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal sarcomatosis

Shi Weikun¹, Zhang Xinhua^{1*}, He Yulong^{1,2}

1. Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

2. The Center of Digestive Disease, the Seventh Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Shenzhen 518000, Guangdong, China

【Abstract】 Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS/HIPEC) has been adopted by many centers as the standard treatment for patients with pseudomyxoma peritonei and malignant peritoneal mesothelioma. CRS/HIPEC has also shown significant benefits in selected cases of colorectal, ovary and gastric carcinomatosis. Peritoneum is the predilection site of metastasis abdominal sarcoma. Main surgical treatment for peritoneal sarcomatosis is cytoreductive surgery, yet without standardized adjuvant chemotherapy. Some centers also applied this approach to selected patients with peritoneal sarcomatosis and made certain achievements. We summarize studies to discuss the role of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in treating patients with peritoneal sarcomatosis.

【Key words】 Cytoreductive surgery; Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; Peritoneal sarcomatosis

肿瘤细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗 (cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, CRS/HIPEC) 是许多中心治疗腹膜假性黏液瘤^[1]、恶性腹膜间皮瘤^[2]的标准方法, 并对经过挑选的结直肠癌^[3]、卵巢癌^[4]、胃癌^[5]腹膜转移患者取得了显著疗效。一些中心也应用 CRS/HIPEC 治疗腹膜肉瘤种植转移 (peritoneal sarcomatosis, PS)^[6-23]。这里我们将结合文献介绍 PS、CRS 和 HIPEC 的概

念, 阐述 PS 的治疗方法, 并重点探讨 CRS/HIPEC 治疗 PS 的预后因素。

1 软组织肉瘤

软组织肉瘤是一种非常罕见的恶性肿瘤, 占成人实体恶性肿瘤的不到 1%。据统计, 2017 年在美国大约有 12 390 例新确诊病例和 4870 例死亡患者^[24]。软组织肉瘤是一组来源于胚胎中胚层及部分神经外胚层的肿瘤, 分化成为非上皮来源的骨骼外组织, 包括肌肉、脂肪、纤维组织^[25]。软组织肉瘤包含 70 余种病理亚型, 可以起病于身体的任何部位。大约有 36% 的软组织肉瘤源于腹腔脏器或腹膜后

第一作者: 石维坤, 博士研究生。

* 通信作者: 张信华, 副主任医师、硕士生导师。E-mail: zhangxinhua@mail.sysu.edu.cn

腔^[26]。软组织肉瘤的临床表现通常是非特异性的,患者最常见的主诉是触及无痛、进行性增大的肿物^[25]。CT与磁共振用于肿物的影像学描述,但确诊需要基于组织学描述,包括免疫组织化学、细胞遗传学、分子遗传学等^[27]。

手术是治疗局限性软组织肉瘤的最好方法。然而局限性腹腔肉瘤在完全切除后仍然有44%的局部复发率^[28]。辅助放疗适用于四肢的高级别及切缘阳性或距离肿瘤很近的中级别软组织肉瘤^[29]。辅助放疗也可以增加腹膜后软组织肉瘤的局部控制率,同时可能延长其总生存期^[30]。化疗对于大部分不可切除或转移的软组织肉瘤患者起姑息治疗作用。多柔比星是第一个用于治疗转移性软组织肉瘤的化疗药,自20世纪70年代应用以来,目前仍是转移性软组织肉瘤的一线化疗药,然而其反应率只有14%^[31]。分子靶向药物用于治疗具有特定靶点的软组织肉瘤,如伊马替尼用于治疗胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)^[32]。

肉瘤在腹腔内播散,种植于腹膜及肠系膜表面,称为腹膜肉瘤种植转移(PS)^[33]。PS传统上被认为是疾病的终末阶段,患者已失去根治性手术的机会,如果发生肠梗阻、输尿管梗阻、出血、消化道穿孔等并发症,可以行姑息手术治疗^[34]。

2 肿瘤细胞减灭术

肿瘤细胞减灭术(cytoreductive surgery, CRS)是一种以消灭腹腔所有肉眼可见病灶为目的的技术手段,由美国外科学家 Sugarbaker 完善并推广,首先应用于腹膜癌。Sugarbaker 在创立该方法之前的研究表明,肿瘤负荷量越大预后越差($P=0.0006$)^[35],故 CRS 的第一步为评估腹腔的肿瘤负荷量。目前最广泛使用的评分系统是腹膜癌指数(peritoneal cancer index, PCI)^[36]。PCI 汇总了腹盆腔13个区域的肿瘤大小及分布,形成了0~39分的定量评分系统,可以有效评估肿瘤负荷^[37]。完成 CRS 的第二步是评估肿瘤切除程度。Lyon 团队^[38]成功应用 R0、R1、R2 来评估肿瘤切除的程度。R0 为镜下根治, R1 肉眼根治镜下残留, R2 则为肉眼残留。由于 PS 接受 CRS 手术,理论上不存在 R0 切除,因此, PS 手术根治度通常区分为 R0~1 与 R2 两个等级^[7,9,12]。Sugarbaker 等^[36]提出细胞减灭程度评分(CC score), CC-0 相当于肉眼根治; CC-1 定义为所有残留肿瘤结节的直径均 <2.5 mm; CC-2 定义为存在直径介于 2.5~25 mm 之间的肿瘤结节,若有结节直径 >25 mm 则定义为 CC-3。

3 腹腔灌注化疗

腹腔灌注治疗(intraperitoneal chemotherapy, IPC)是一种将化疗药物直接注入腹腔的技术,该方法可以维持腹腔内化疗药物的高浓度,同时减少化疗药物的全身毒性^[39]。目前临床主要有两种 IPC 应用形式:腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)、术后早期腹腔灌注化疗(early postoperatively intraperitoneal

chemotherapy, EPIC)。

HIPEC 是在术中紧随 CRS,于肠吻合或关腹前实施,同时运用热能的 IPC^[40]。最初应用 CRS 联合 HIPEC(CRS/HIPEC)的报道是由 Spratt 等于 1980 年提出^[41]。此后, Sugarbaker 通过大量研究使得该方法得以推广^[42,43]。CRS/HIPEC 的基本原理是:尽力实现肉眼根治的 CRS,紧随其后,运用 HIPEC 处理肉眼看不见的剩余病灶^[44]。CRS 是 HIPEC 的先决条件,因为研究表明化疗药物难以穿透直径 >1.5 mm 的肿瘤^[45,46]。HIPEC 必须在 CRS 后立即实施,以避免腹腔粘连形成导致肿瘤细胞被包裹^[47]。高温应于灌注化疗过程中维持,以通过热能直接杀死肿瘤细胞、提高化疗药药效、诱导肿瘤杀伤相关的免疫反应^[48]。Helderman 等^[49]总结了影响 HIPEC 疗效的 8 个因素:化疗药的种类、剂量、溶剂,灌注液的量,灌注温度,治疗时长,开放式或封闭式给药,患者的筛选。EPIC 是通过 CRS 术中放置的引流管路,于术后 5 d 内实施的 IPC^[50]。化疗药灌注后于腹腔内留置 23 h,并利用 1 h 排出药物,然后更换下一周期化疗药,如此循环^[51]。EPIC 的优势在于可以应用多个周期的化疗药^[52]。

4 PS 的治疗

4.1 传统方法 治疗 PS 的传统方法是姑息手术联合或不联合系统化疗。传统方法并没有达到很好的疗效,患者中位总生存期为 13~15 个月^[34,53]。此后, CRS 成为治疗 PS 的重要方法。Karakousis 等^[54]回顾了 72 例腹腔肉瘤播散的患者,其中,实现肉眼根治 CRS 和未实现肉眼根治 CRS 患者的中位总生存期分别为 23 个月和 9 个月($P\leq 0.01$)。需要注意,该队列有 29 例患者在纳入时确诊肉瘤肝转移,尽管根治手术全部切除了肝转移灶,我们仍不能忽视肝转移对生存数据造成的潜在负面影响。Bonvalot 等^[55]报道了实现 CC-0 CRS 的 PS 患者,其中位总生存期及 5 年总生存率分别为 29 个月和 40%。传统方法治疗 PS 的研究报道非常少,导致我们对传统方法预后讨论的局限。

实现肉眼根治 CRS 的优势已经在 PS 患者中体现,这为进一步尝试联合 IPC 提供了理论基础。这种联合治疗方案是从腹膜癌的治疗中借鉴过来^[56]。评价 CRS/IPC 治疗 PS 的试验结果非常困难,受限于患者群体少、使用 EPIC 或 HIPEC、疾病进展程度不同、手术切除程度不同、病理分型差异,以及 HIPEC 具体实施方法不同等。

4.2 肿瘤细胞减灭术联合术后早期腹腔灌注化疗 EPIC 治疗 PS 的相关研究十分有限。Bonvalot 等^[55]进行了一个小型单中心随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),该实验纳入 38 例 PS 患者,均行肉眼根治 CRS,术后有 19 例患者行 EPIC。结果表明,两组患者的中位无疾病生存期和总生存期差异无统计学意义,分别为 12.5 个月和 29 个月。Berthet 等和 Honoré 等关于 PS 的研究分别有 14 例和 2 例患者的治疗方案为 CRS/EPIC,可是文中都缺少对该分组方式的具体描述^[15,20]。EPIC 对于清除腹腔内肉眼不可及

的病灶很可能有效,有关结直肠癌腹膜转移的研究显示,EPIC组与非EPIC组的3年总生存率与无疾病生存率分别为74.3%、53%与34.7%、7.5%(总生存期; $P=0.016$;无疾病生存期; $P=0.002$)^[57]。有关阑尾腺癌腹膜转移研究的多因素分析表明,联合HIPEC与EPIC相比单用HIPEC是总生存期的独立预后因素($P=0.009$)^[58]。而Bonvalot等认为EPIC对治疗PS没有帮助^[55]。这可能是由于EPIC不是CRS术后立即启用,容易形成早期粘连,进而导致化疗药分布相对不均^[59];也可能是因为相关肉瘤对化疗药物不敏感等原因^[60]。

随着对EPIC研究的进展,EPIC相关并发症的报道也增多,导致使用逐年减少。Elias等^[51]的回顾性研究共纳入46例行CRS的腹膜癌患者,将患者分为EPIC组与HIPEC组。结果显示,EPIC组较HIPEC组消化道瘘的发生率高($P=0.02$),分别为26%和0;同时EPIC组有2例围术期死亡,但围术期死亡率与HIPEC组无统计学差异。Huang等^[58]报道了EPIC组的住院时间显著长于单用HIPEC组($P<0.001$),不过两组主要并发症发病率及死亡率无统计学差异。目前的趋势为,于CRS后只行HIPEC。

4.3 肿瘤细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗 关于CRS/HIPEC治疗PS的效果,目前没有相关RCT,只有许多小型I、II期研究^[6-23]。这些研究中,由于样本量及随访的限制,大部分研究没有对预后因素进行单因素及多因素分析。对于有分析结果的研究,综合其结果可以得出这样的结论:对PS患者行CRS/HIPEC后,肿瘤负荷、CRS程度和肿瘤组织病理分级是预后影响因素^[6,9,11,15,21]。

4.3.1 肿瘤负荷因素 Berthet等^[15]回顾了43例PS患者,多因素分析提示,肉瘤波及的腹腔区域及解剖部位数目是总生存期的预后因素,PCI只在单因素分析中提示为预后因素。一些其他研究没有发现PCI与CRS/HIPEC术后总生存期相关^[9,10,14]。这可能由于他们选取患者的平均PCI较小(5.5~7.7),反应相对低的肿瘤负荷,故影响预后程度不大。

Abu-Zaid等^[13]回顾了11例PS患者,中位PCI为14,该试验没有证明PCI与总生存期或无疾病生存期有关。Baratti等^[6]回顾了37例PS患者,平均PCI为14.7。该试验将患者分为PCI>14和PCI<14两组,然而单因素分析提示无统计学差异($P=0.158$)。这可能由于这些研究中,手术本身及肿瘤病理分级对预后影响更大,从而掩盖了肿瘤负荷对预后的影响。

Lim等^[16]设计的前瞻性队列研究纳入28例PS患者,旨在研究两种HIPEC化疗药组对预后的影响。结果表明两组患者的总生存期分别为16.9个月和5.5个月。作者分析,高肿瘤负荷量可能是该研究预后很差的原因,两组的肿瘤结节中位大小分别为9 cm和12.2 cm,肿瘤结节中位数分别为83个和100个。这进一步提示肿瘤负荷量高可能影响预后。

传统方法治疗PS的研究也探讨了肿瘤负荷对预后的影响。Billimoira等^[53]回顾了51例PS患者,依据术前CT

评估及术中所见,将所有患者按肿瘤负荷量分为高、低两组。具体分组细节如下,在本院手术则根据术中所见分组,将存在超过10个瘤结节,其中最大瘤结节直径>5 cm或存在超过20个瘤结节的患者定为高肿瘤负荷量组;在外院手术则使用术前CT分组,将存在超过5处肿瘤种植,其中最大肿瘤直径>5 cm或存在超过10处肿瘤种植的患者定为高肿瘤负荷量组。反之则为低肿瘤负荷量组。得出结论:低肿瘤负荷组2年总生存率显著优于高肿瘤负荷组,分别为82%和28%($P=0.008$)。此外,Anaya等^[61]回顾了393例腹膜后肉瘤的患者,将他们分为多病灶组、单病灶组,并得出结论:无论患者接受什么治疗,多病灶组的5年总生存率较单病灶组显著更差,分别为31%和60%($P<0.0001$)。

4.3.2 手术因素 Salti等^[11]回顾了13例PS患者,中位随访时间为12个月。其中,实现CC-0 CRS的患者平均总生存期为35个月,中位总生存期在随访期内尚未达到。这与未实现CC-0 CRS患者的总生存期显著不同,其中位总生存期只有4个月($P=0.012$)。在多因素分析中,CRS完成程度是唯一的预后因素。

Rossi等^[9]回顾了60例PS患者,其中68%实现了CC-0 CRS。多因素分析显示,CC-0 CRS较非CC-0 CRS显著改善无疾病生存期($P=0.02$)和总生存期($P=0.04$)。尽管文中未给出实行CC-0手术患者的中位总生存期,但是总队列中位总生存期为34个月。Baratti等的研究在单因素分析中也得出与Rossi等相似的结论:CC-0 CRS较非CC-0 CRS显著改善总生存期($P=0.039$)^[6,9]。

Randle等^[12]回顾了10例行CRS/HIPEC的7例PS患者,中位总生存期为21.6个月。其中,第一次CRS达到R0-1的患者中位总生存期可达64个月。尽管该试验只纳入7例患者,且组织病理类型多样,仍可提示肉眼根治的重要性。

我们在对于传统方法治疗PS的探讨中已经提及,实现肉眼根治CRS后中位总生存期可达23~29个月,远较姑息手术高^[54,55]。这些证据都反映了手术切除程度对预后的影响。

4.3.3 病理因素 肿瘤的病理分级在一些试验中未提示与预后相关^[8,15]。这些研究者认为病理分级不影响预后的主要原因可以概括为:PS是腹腔内肉瘤最具侵袭性的一种表现形式^[55]。在另一些试验中,肿瘤的病理分级则提示为预后因素^[6,9]。

Karamveri等^[14]回顾了20例PS患者,中位总生存期、无疾病生存期和5年总生存率分别为55个月、9个月和43%。需要注意,该研究纳入了4例卵巢癌肉瘤患者,不属于典型肉瘤。Sommariva等^[10]回顾了15例PS患者,中位总生存期、无疾病生存期和5年总生存率分别为27个月、15个月和29%。将Karamveri等与Sommariva等的研究进行比较,可以发现:两个试验中位随访时间相近、平均PCI相近、完整切除率相近、热灌注化疗药组合及剂量相近,区别在于Karamveri等研究的灌注时长为90 min,而

Sommariva 等研究为 60 min。我们分析上述两个试验在生存数据方面的差异,一方面是由于纳入的样本量有限,导致样本数据无法很好代表总体;另一方面可能是不同组织病理类型的肉瘤预后区别非常大,以至于我们在直接比较两项研究的中位总生存期时,可能仅仅是在比较 2 例均实现 CC-0 CRS/HIPEC 但病理类型不同患者的预后。由此反映出不同种肉瘤的生物学行为可能对 PS 的预后至关重要,也体现出分瘤种研究的重要性。

4.3.3.1 GIST 胃肠道平滑肌肉瘤和 GIST 的 PS 患者,在靶向药应用前,其中位生存期为 9~26 个月^[62,63]。酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)的使用明显延长了晚期 GIST 患者生存,中位总生存期达 47~57 个月^[64,65]。同时,近年有多个回顾性研究探讨了 TKIs 联合 CRS 在转移性 GIST 治疗中的作用,患者中位总生存期可达 39~87 个月^[66-69]。这些研究得出了基本一致的结论,可以概括为:为 TKIs 治疗后达到有效或稳定,且具有更少的转移灶、更可能达到 R0-1 切除的患者行 CRS 可以改善预后。然而 CRS/HIPEC 在 GIST 中却罕有讨论。

Bryan 等^[7]回顾了行 CRS/HIPEC 的 16 例 GIST 患者,其中有 11 例患者接受了 TKIs 治疗。该试验的中位总生存期为 40 个月,而术前服用 TKIs 进展的患者其术后的中位总生存期只有 13 个月。于是他们得出结论:对 TKIs 治疗无效的 GIST 患者行 CRS/HIPEC 可能无法改善预后。这一结论与 Fairweather 等^[69]提出的结论类似:对于转移性 GIST 患者行 CRS,术前 TKIs 治疗进展的患者不太可能从 CRS 获益。Baumgartner 等^[8]的回顾性研究纳入了 2 例行 CRS/HIPEC 的 GIST 患者,其中位生存期为 23.9 个月,均使用伊马替尼治疗。Baratti 等^[6]的研究纳入 8 例行 CRS/HIPEC 的 GIST 患者,中位总生存期为 18.2 个月,均未使用 TKIs 治疗。从以上数据我们未能有效分析 HIPEC 的作用。

4.3.3.2 脂肪肉瘤 高分化及去分化脂肪肉瘤是最常见的腹膜后肉瘤。Park 等^[70]报道了传统方法治疗腹膜后脂肪肉瘤(retroperitoneal liposarcoma, RPLS)的预后,复发性 RPLS 的中位总生存期为 13~100 个月,肿瘤自身的生长速度是预后影响因素。该研究报道,实现 CC-0 CRS 的患者术后第一次复发的中位无疾病生存期为 21 个月。Baratti 等^[6]的研究纳入 12 例行 CRS/HIPEC 的复发性 RPLS 患者,其中位总生存期和无疾病生存期分别为 34 个月和 12.1 个月,经过 28 个月的中位随访时间,所有患者均复发。作者提出合理解释:RPLS 在腹膜后解剖结构内播散,IPC 无法有效作用于腹膜后的血管、神经等结构。

4.3.3.3 子宫平滑肌肉瘤 平滑肌肉瘤(leiomyosarcoma, LMS)是子宫肉瘤(uterine sarcoma, US)最常见的亚型,称子宫平滑肌肉瘤(uterine leiomyosarcoma, ULMS),约占 US 的 63%和子宫恶性肿瘤的 1.3%^[71]。Ray-coquard 等^[72]回顾了 1977—2010 年 EORCT-STBSG 临床试验注册治疗的 269 例进展期及转移性 US 患者(ULMS 患者 190 例),并比较她们与同期确诊进展期及转移性其他类型软组织肉瘤的

预后。结果显示,经过传统方法治疗,上述 US 患者的中位总生存期和无疾病生存期分别为 10.4 个月和 4.1 个月,与其他型软组织肉瘤预后相似($P=0.098$)。Abeler 等^[73]回顾了挪威 419 例不同病理类型及分期的 US 患者,其中盆腔播散的 ULMS 患者共 36 例,经过 CRS 联合全身化疗后 5 年总生存率达到 25%。

Díaz-Montes 等^[17]回顾了 26 例行 CRS 治疗的复发性 US 患者(ULMS 患者 22 例),其中有 7 例患者行 CRS/HIPEC 治疗。经过 CRS/HIPEC 治疗的患者中位总生存期和 3 年总生存率可达 43.8 个月和 71.4%,而经过 CRS 联合全身化疗患者的中位总生存期和 3 年总生存率分别为 35.9 个月和 40%($P=0.36$)。尽管结果无统计学差异,我们通过分析两组患者的特点可以发现,CRS/HIPEC 组内有近半数患者在确诊时为 III~IV 期,且绝大多数患者经历过 CRS 联合全身化疗的治疗;而 CRS 联合全身化疗组的患者均为第一次复发,且绝大部分患者在确诊时为 I~II 期。这都提示 CRS/HIPEC 很可能改善 US 患者预后。

Baratti 等^[6]的试验纳入 11 例 ULMS 患者,其中位总生存期和无疾病生存期分别为 29.5 个月和 15 个月,有 5 例患者于 CRS/HIPEC 后存活 4~10 年。Jimenez 等^[74]报道了 3 例行 CC-0 CRS/HIPEC 的复发性 US 患者,其中有 2 例患者为 ULMS,分别随访 140 个月、34 个月,均存活且未见复发。Sardi 等^[18]回顾了 36 例行 CRS/HIPEC 的 US 患者,其中 29 例患者为 ULMS。该试验的中位总生存期、无疾病生存期和 5 年总生存率分别为 37 个月、18.9 个月和 32%,其中 ULMS 患者的 5 年总生存率为 41%。Kusamura 等^[19]回顾了 10 例行 CRS/HIPEC 的 US 患者,其中 8 例为 ULMS。经过 25 个月的中位随访时间,7 例 III 期 ULMS 患者中有 4 例仍存活。综合以上研究可见,US 患者,尤其是 ULMS 患者很可能从 CRS/HIPEC 获益。

4.3.3.4 促纤维增生性小圆细胞肿瘤(desmoplastic small round cell tumor, DSRCT) DSRCT 是一种罕见的、具有高度侵袭性的肉瘤,好发于儿童及青少年。发现特征性的 t(11;22)(p13;q12)染色体异位产生 EWS-WT1 融合基因可以确诊该病^[75]。经过传统方法治疗,DSRCT 腹腔播散患者的中位生存期约为 31.2 个月^[76]。

Honore 等^[20]回顾了 48 例行 CC-0 CRS 的 DSRCT 患者,均为 PS,其中有 9 例行 HIPEC、2 例行 EPIC。该试验得出的总生存期为 42 个月,但行 IPC 的患者和未行 IPC 患者的 5 年总生存率分别为 0 和 22%($P=0.085$),行 IPC 的患者和未行 IPC 患者的术后并发症发病率分别为 40%和 10%($P=0.05$)。作者得出结论:IPC 没有改善预后,同时增加并发症发病率。分析该研究可以发现,接受 IPC 患者的 PCI 显著高于未行 IPC 的患者($P=0.05$)。同时,该研究 HIPEC 的化疗药物方案中,有 5 例选用奥沙利铂,使用顺铂的患者数据不完善。此外,该试验还联合新辅助化疗、辅助化疗、辅助全腹腔放疗等方法。因此得出上述结论是不稳妥的。

Hayes-Jordan 等^[21]回顾了 14 例行 CC-0-1 CRS/HIPEC 的 DSRCT 患者(包含 8 例肝转移患者),其中位总生存期为 44.3 个月。而类似研究,没有使用 HIPEC,在切除 90%以上瘤体的患者中,中位总生存期约为 38.4 个月^[76]。这很可能提示 HIPEC 具有改善 DSRCT 患者预后的作用,但两个试验评价手术程度方法不同,直接进行比较说服力有限。

Subbiah 等^[22]回顾了 MD 安德森肿瘤中心治疗的 187 例 DSRCT 患者(包括腹腔外转移患者),其中 101 例行 CRS。在这 101 例患者中,有 77 例行 CRS/HIPEC。行 CRS 治疗的患者较未行手术治疗的患者总生存期显著延长($P < 0.01$),中位总生存期为 40.8 个月。排除腹腔外转移的患者(包括肝脏、肺)后,行 CRS/HIPEC 的 PS 患者中位总生存期可达 63.6 个月。然而该试验结果及亚组分析均提示 CRS/HIPEC 与 CRS 不联合 HIPEC 预后无显著区别。这很可能是联合 WART 及新辅助化疗的影响。

4.3.4 灌注化疗药物 通常 HIPEC 的化疗药倾向于选择与热能具有协同作用的药物,如顺铂、丝裂霉素 C、多柔比星、米托蒽醌和美法仑^[77-81]。每个中心热灌注药物选择的剂量和组合方式不尽相同,不过绝大多数都是使用上述药物。

Baratti 等^[6]试验的单因素分析提示,顺铂联合多柔比星较顺铂联合丝裂霉素 C 具有更好的局部控制率($P=0.033$)。Lim 等^[16]的研究显示,顺铂组与顺铂联合米托蒽醌组的中位总生存期分别为 16.9 个月和 5.5 个月(未给出显著性分析)。关于 HIPEC 治疗 PS 的药物剂量和组合方式尚无统一标准,还需要更多相关研究。对于某些特定类型的肉瘤,例如 GIST,对传统化疗不敏感,但全身 TKI 治疗效果明显。由于所有 TKI 均为口服剂型,缺少静脉用药,因此也无法应用于 IPC。

4.3.5 安全性 有许多研究讨论 CRS/HIPEC 的安全性。一项单中心研究回顾了 460 例腹膜恶性肿瘤播散(包括腹膜癌及 PS)的患者,共行 501 例次 CRS 联合 HIPEC 治疗,发现术后 30 d 死亡率与并发症发病率分别为 4.8%和 43%^[82]。一项大型回顾性研究比较 CRS/HIPEC 与胰十二指肠切除术等大型手术的死亡率与并发症发病率,该研究纳入了 34 114 例患者,其中 1822 例行 CRS/HIPEC。结果显示,CRS/HIPEC、Whipple 术、右半肝切除术和食管切除术后 30 d 死亡率分别为 1.1%、2.5%、2.9%和 3.0%($P < 0.001$)。同时,在并发症方面,CRS/HIPEC 也具有相对低的并发症发生率^[83]。

CRS/HIPEC 的术后并发症可以分为手术并发症和热灌注化疗引起的局部及全身并发症。化疗相关全身并发症通常有肾损伤和骨髓抑制等,但术后感染等并发症也可能导致肾损伤及骨髓抑制等,且热灌注化疗的局部并发症与手术区域的并发症不易鉴别,故许多关于 PS 的研究将它们合并在一起讨论。常用的并发症分级标准有 Clavien-Dindo 分级和美国国立卫生研究院的 CTCAE 标准^[84]。没有使用上述标准的研究则通常会列出并发症的名称,我们可以大致将它们归类到上述两个标准中。

纵观我们讨论的 20 项研究^[6-23,39,55],PS 患者在 CRS/HIPEC 术后 30 d 的总体死亡率为 0~11%,其中有 15 项研究的术后死亡率为 0。除去 Lim 等的这项研究,CRS/HIPEC 术后总 III~IV 级并发症发病率为 0~50%^[16]。

Lim 等^[16]发表的前瞻性研究纳入了 28 例患者,探讨 HIPEC 化疗药的毒性。患者根据 HIPEC 治疗的用药分为两组:19 例使用 90 mg/m² 顺铂热灌注,9 例使用相同剂量顺铂联合 20 mg/m² 米托蒽醌热灌注。两组 III~IV 级化疗药毒性相关并发症的发病率分别为 60%和 90%。这种高度全身毒性反应的原因之一可能是顺铂浓度高。在 Abu-Zaid 等和 Karamveri 等的试验中,顺铂剂量均为 50 mg/m²,且均未见化疗药毒性相关并发症^[13,14]。Randle 等^[12]的试验中有患者采用了 125 mg/m² 剂量的顺铂,尽管文中没有记载具体使用该化疗方案的人数,但并发症发病率高达 50%,且包含骨髓抑制、肾损伤等全身毒性。由此我们推论,顺铂剂量的增加会导致全身毒性增加。此外,如前文提及,Lim 等^[16]的研究纳入患者的肿瘤负荷非常高,很可能导致手术创面增大,破坏腹膜屏障,从而进一步增加化疗药毒性。

4.3.6 HIPEC 的作用 根据现有研究资料,分组区别 CRS 不联合 HIPEC 和 CRS 联合 HIPEC 的回顾性研究没有提示 HIPEC 可以显著改善预后^[17]。分组区别 CRS 不联合 EPIC 和 CRS 联合 EPIC 的随机对照试验没有提示 EPIC 可以显著改善预后^[55]。直接比较不同试验之间的预后数据参考价值有限。然而从 CRS/HIPEC 应用于 ULMS、DSRCT 的数据可以看出:应用 CRS 联合 HIPEC 治疗的患者,其总生存期较 CRS 不联合 HIPEC 延长。由此可见,CRS 联合 HIPEC 可能较单纯 CRS 更助于改善 PS 患者预后。但这一结论有待更多单一瘤种的高级别证据支持。

5 结论

治疗 PS 的新方法一直在不断尝试,CC-0 CRS 已经取得明显成效。是否结合腹腔灌注化疗仍然存在争议。更加有效的全身及 IPC 化疗药亟待研发,其中包括靶向药物的静脉使用剂型。我们需要更多的前瞻性研究和 RCT 来探索 PS 的治疗。

参考文献

- [1] 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.
- [2] ENOMOTO LM, SHEN P, LEVINE EA, et al. Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal mesothelioma: Patient selection and special considerations [J]. Cancer Manag Res, 2019,11:4231-4241.
- [3] FRANKO J, IBRAHIM Z, GUSANI NJ, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion versus systemic chemotherapy alone for colorectal peritoneal carcinomatosis [J].

- Cancer, 2010,116(16):3756–3762.
- [4] 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.
- [5] SESHADRI RA, GLEHEN O. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2016,22(3):1114–1130.
- [6] BARATTI D, PENNACCHIOLI E, KUSAMURA S, et al. Peritoneal sarcomatosis: Is there a subset of patients who may benefit from cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy? [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010,17(12):3220–3228.
- [7] BRYAN ML, FITZGERALD NC, LEVINE EA, et al. Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in sarcomatosis from gastrointestinal stromal tumor [J]. *Am Surg*, 2014,80(9):890–895.
- [8] BAUMGARTNER JM, AHRENDT SA, PINGPANK JF, et al. Aggressive locoregional management of recurrent peritoneal sarcomatosis [J]. *J Surg Oncol*, 2013,107(4):329–334.
- [9] ROSSI CR, DERACO M, DE SIMONE M, et al. Hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy after cytoreductive surgery for the treatment of abdominal sarcomatosis [J]. *Cancer*, 2004,100(9):1943–1950.
- [10] SOMMARIVA A, PASQUALI S, DEL FIORE P, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal sarcomatosis: Long-term outcome from a single institution experience [J]. *Anticancer Res*, 2013,33(9):3989–3994.
- [11] SALTI GI, AILABOUNI L, UNDEVIA S. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal sarcomatosis [J]. *Ann Surg Oncol*, 2012,19(5):1410–1415.
- [12] RANDLE RW, SWETT KR, SHEN P, et al. Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal sarcomatosis [J]. *Am Surg*, 2013,79(6):620–624.
- [13] ABU-ZAID A, AZZAM A, ABUZAID M, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for management of peritoneal sarcomatosis: A preliminary single-center experience from Saudi Arabia [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2016,2016:6567473.
- [14] KARAMVERI C, PALLAS N, KYZIRIDIS D, et al. Cytoreductive surgery in combination with hipec in the treatment of peritoneal sarcomatosis [J]. *Indian J Surg Oncol*, 2019,10(1):40–45.
- [15] BERTHET B, SUGARBAKER TA, CHANG D, et al. Quantitative methodologies for selection of patients with recurrent abdominopelvic sarcoma for treatment [J]. *Eur J Cancer*, 1999,35(3):413–419.
- [16] LIM SJ, CORMIER JN, FEIG BW, et al. Toxicity and outcomes associated with surgical cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for patients with sarcomatosis [J]. *Ann Surg Oncol*, 2007,14(8):2309–2318.
- [17] DÍAZ-MONTES TP, EL-SHARKAWY F, LYNAM S, et al. Efficacy of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery in the treatment of recurrent uterine sarcoma [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2018,28(6):1130–1137.
- [18] SARDI A, SIPOK A, BARATTI D, et al. Multi-institutional study of peritoneal sarcomatosis from uterine sarcoma treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2017,43(11):2170–2177.
- [19] KUSAMURA S, RASPAGLIESI F, BARATTI D, et al. Uterine sarcoma treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion: A feasibility study [J]. *J Chemother*, 2004,16 Suppl 5:19–22.
- [20] HONORE C, ATALLAH V, MIR O, et al. Abdominal desmoplastic small round cell tumor without extraperitoneal metastases: Is there a benefit for HIPEC after macroscopically complete cytoreductive surgery? [J]. *PLoS One*, 2017,12(2):e0171639.
- [21] HAYES-JORDAN AA, COAKLEY BA, GREEN HL, et al. Desmoplastic small round cell tumor treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Results of a phase 2 trial [J]. *Ann Surg Oncol*, 2018,25(4):872–877.
- [22] SUBBIAH V, LAMHAMEDI-CHERRADI S-E, CUGLIEVAN B, et al. Multimodality treatment of desmoplastic small round cell tumor: Chemotherapy and complete cytoreductive surgery improve patient survival [J]. *Clin Cancer Res*, 2018,24(19):4865–4873.
- [23] STILES ZE, MURPHY AJ, ANGHELESCU DL, et al. Desmoplastic small round cell tumor: Long-term complications after cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy [J]. *Ann Surg Oncol*, 2020,27(1):171–178.
- [24] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2017 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017,67(1):7–30.
- [25] CLARK MA, FISHER C, JUDSON I, et al. Soft-tissue sarcomas in adults [J]. *N Engl J Med*, 2005,353(7):701–711.
- [26] JO VY, FLETCHER CDM. WHO classification of soft tissue tumours: An update based on the 2013 (4th) edition [J]. *Pathology*, 2014,46(2):95–104.
- [27] LINCH M, MIAH AB, THWAY K, et al. Systemic treatment of soft-tissue sarcoma—gold standard and novel therapies [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2014,11(4):187–202.
- [28] CONLON KC, CASPER ES, BRENNAN MF. Primary gastrointestinal sarcomas: Analysis of prognostic variables [J]. *Ann Surg Oncol*, 1995,2(1):26–31.
- [29] KATZ SC, BRENNAN MF. Randomized clinical trials in soft tissue sarcoma [J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2010,19(1):1–11.
- [30] SAMPATH S, HITCHCOCK YJ, SHRIEVE DC, et al. Radiotherapy and extent of surgical resection in retroperitoneal soft-tissue sarcoma: Multi-institutional analysis of 261 patients [J]. *J Surg Oncol*, 2010,101(5):345–350.
- [31] JUDSON I, VERWEIJ J, GELDERBLUM H, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: A

- randomised controlled phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014,15(4):415-423.
- [32] DEMETRI GD, VON MEHREN M, BLANKE CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors [J]. *N Engl J Med*, 2002,347(7):472-480.
- [33] COLOMBO C, BARATTI D, KUSAMURA S, et al. The role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and isolated perfusion (ILP) interventions in sarcoma [J]. *J Surg Oncol*, 2015,111(5):570-579.
- [34] MUDAN SS, CONLON KC, WOODRUFF JM, et al. Salvage surgery for patients with recurrent gastrointestinal sarcoma [J]. *Cancer*, 2000,88(1):66-74.
- [35] SUGARBAKER PH, CHANG D, KOSLOWE P. Prognostic features for peritoneal carcinomatosis in colorectal and appendiceal cancer patients when treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy [J]. *Cancer Treat Res*, 1996,81(2):89-104.
- [36] JACQUET P, SUGARBAKER PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis [J]. *Cancer Treat Res*, 1996,82:359-374.
- [37] LLUECA A, ESCRIG J, SERRA-RUBERT A, et al. Prognostic value of peritoneal cancer index in primary advanced ovarian cancer [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2018,44(1):163-169.
- [38] 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]. *J Clin Oncol*, 2003,21(5):799-806.
- [39] EILBER FC, ROSEN G, FORSCHER C, et al. Surgical resection and intraperitoneal chemotherapy for recurrent abdominal sarcomas [J]. *Ann Surg Oncol*, 1999,6(7):645-650.
- [40] GONZÁLEZ -MORENO S. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Rationale and technique [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2010,2(2):68-75.
- [41] SPRATT JS, ADCOCK RA, MUSKOVIN M, et al. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy [J]. *Cancer Res*, 1980,40(2):256-260.
- [42] SUGARBAKER PH. Peritonectomy procedures [J]. *Ann Surg*, 1995,221(1):29-42.
- [43] GLEHEN O, MOHAMED F, GILLY FN. Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: New management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia [J]. *Lancet Oncol*, 2004,5(4):219-228.
- [44] SUGARBAKER PH, STUART OA. Pharmacokinetic and phase II study of heated intraoperative intraperitoneal melphalan [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2006,59(2):151-155.
- [45] LOS G, DE GRAAF PW, MCVIE JG, et al. Direct diffusion of cis-diamminedichloroplatinum (H) in intraperitoneal rat tumors after intraperitoneal chemotherapy: A comparison with systemic chemotherapy [J]. *Cancer Res*, 1989,49(12):3380-3384.
- [46] VAN DE VAART PJM, VAN DER VANGE N, ZOETMULDER FAN, et al. Intraperitoneal cisplatin with regional hyperthermia in advanced ovarian cancer: Pharmacokinetics and cisplatin - DNA adduct formation in patients and ovarian cancer cell lines [J]. *Eur J Cancer*, 1998,34(1):148-154.
- [47] SUGARBAKER TA, CHANG D, KOSLOWE P, et al. Pathobiology of peritoneal carcinomatosis from ovarian malignancy [J]. *Cancer Treat Res*, 1996,81(63-74).
- [48] ISSELS RD. Hyperthermia adds to chemotherapy [J]. *Eur J Cancer*, 2008,44(17):2546-2554.
- [49] HELDERMAN R, LOKE DR, KOK HP, et al. Variation in clinical application of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: A review [J]. *Cancers (Basel)*, 2019,11(1):1-18.
- [50] SUGARBAKER PH. Peritoneal metastases from gastrointestinal cancer [J]. *Curr Oncol Rep*, 2018,20(8):62.
- [51] ELIAS D, BENIZRI E, DI PIETRANTONIO D, et al. Comparison of two kinds of intraperitoneal chemotherapy following complete cytoreductive surgery of colorectal peritoneal carcinomatosis [J]. *Ann Surg Oncol*, 2007,14(2):509-514.
- [52] GLEHEN O, COTTE E, KUSAMURA S, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Nomenclature and modalities of perfusion [J]. *J Surg Oncol*, 2008,98(4):242-246.
- [53] BILIMORIA MM, HOLTZ DJ, MIRZA NQ, et al. Tumor volume as a prognostic factor for sarcomatosis [J]. *Cancer*, 2002,94(9):2441-2446.
- [54] KARAKOUSIS CP, BLUMENSON LE, CANAVESE G, et al. Surgery for disseminated abdominal sarcoma [J]. *Am J Surg*, 1992,163(6):560-564.
- [55] BONVALOT S, CAVALCANTI A, LE PECHOUX C, et al. Randomized trial of cytoreduction followed by intraperitoneal chemotherapy versus cytoreduction alone in patients with peritoneal sarcomatosis [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2005,31(8):917-923.
- [56] SUGARBAKER PH, GRAVES T, DEBRUIJN EA, et al. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant therapy to surgery for peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer: Pharmacological studies [J]. *Cancer Res*, 1990,50(18):5790-5794.
- [57] PARK SY, CHOI GS, PARK JS, et al. Efficacy of early postoperative intraperitoneal chemotherapy after complete surgical resection of peritoneal metastasis from colorectal cancer: A case - control study from a single center [J]. *Ann Surg Oncol*, 2016,23(7):2266-2273.
- [58] HUANG Y, ALZHRANI NA, LIAUW W, et al. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy for low -grade appendiceal mucinous neoplasms with pseudomyxoma peritonei: Is it beneficial? [J]. *Ann Surg Oncol*, 2016,24(1):176-183.
- [59] ROSSI CR, CASALI P, KUSAMURA S, et al. The consensus statement on the locoregional treatment of abdominal sarcomatosis [J]. *J Surg Oncol*, 2008,98(4):291-294.
- [60] PERVAIZ N, COLTERJOHN N, FARROKHAYAR F, et al. A systematic meta -analysis of randomized controlled trials of

- adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma [J]. *Cancer*, 2008,113(3):573-581.
- [61] ANAYA DA, LAHAT G, LIU J, et al. Multifocality in retroperitoneal sarcoma: A prognostic factor critical to surgical decision-making [J]. *Ann Surg*, 2009,249(1):137-142.
- [62] DEMATTEO RP, LEWIS JJ, LEUNG D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors [J]. *Ann Surg*, 2000,231(1):51-58.
- [63] NG E-H, POLLOCK RE, ROMSDAHL MM. Prognostic implications of patterns of failure for gastrointestinal leiomyosarcomas [J]. *Cancer*, 1992,69(6):1334-1341.
- [64] BLANKE CD, DEMETRI GD, VON MEHREN M, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard-versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT [J]. *J Clin Oncol*, 2008,26(4):620-625.
- [65] CASALI PG, ZALCBERG J, LE CESNE A, et al. Ten-year progression-free and overall survival in patients with unresectable or metastatic gi stromal tumors: Long-term analysis of the european organisation for research and treatment of cancer, italian sarcoma group, and australasian gastrointestinal trials group intergroup phase III randomized trial on imatinib at two dose levels [J]. *J Clin Oncol*, 2017,35(15):1713-1720.
- [66] BAUER S, RUTKOWSKI P, HOHENBERGER P, et al. Long-term follow-up of patients with gist undergoing metastasectomy in the era of imatinib - analysis of prognostic factors (EORTC-STBSG collaborative study) [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2014,40(4):412-419.
- [67] DEMATTEO RP, MAKI RG, SINGER S, et al. Results of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal stromal tumor [J]. *Ann Surg*, 2007,245(3):347-352.
- [68] RUBI6-CASADEVALL J, MARTINEZ-TRUFERO J, GARCIA-ALBENIZ X, et al. Role of surgery in patients with recurrent, metastatic, or unresectable locally advanced gastrointestinal stromal tumors sensitive to imatinib: A retrospective analysis of the spanish group for research on sarcoma (GEIS) [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015,22(9):2948-2957.
- [69] FAIRWEATHER M, BALACHANDRAN VP, LI GZ, et al. Cytoreductive surgery for metastatic gastrointestinal stromal tumors treated with tyrosine kinase inhibitors: A 2-institutional analysis [J]. *Ann Surg*, 2018,268(2):296-302.
- [70] PARK JO, QIN L-X, PRETE FP, et al. Predicting outcome by growth rate of locally recurrent retroperitoneal liposarcoma [J]. *Ann Surg*, 2009,250(6):977-982.
- [71] D'ANGELO E, PRAT J. Uterine sarcomas: A review [J]. *Gynecol Oncol*, 2010,116(1):131-139.
- [72] RAY-COQUARD I, RIZZO E, BLAY JY, et al. Impact of chemotherapy in uterine sarcoma (UtS): Review of 13 clinical trials from the EORTC soft tissue and bone sarcoma group (STBSG) involving advanced/metastatic UtS compared to other soft tissue sarcoma (STS) patients treated with first line chemotherapy [J]. *Gynecol Oncol*, 2016,142(1):95-101.
- [73] ABELER VM, ROYNE O, THORESEN S, et al. Uterine sarcomas in norway. A histopathological and prognostic survey of a total population from 1970 to 2000 including 419 patients [J]. *Histopathology*, 2009,54(3):355-364.
- [74] JIMENEZ WA, SARDI A, NIERODA C, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of recurrent high-grade uterine sarcoma with peritoneal dissemination [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2014,210(3):259.e251-259.
- [75] LADANYI M, GERALD W. Fusion of the EWS and WT1 genes in the desmoplastic small round cell tumor [J]. *Cancer Res*, 1994,54(11):2837-2840.
- [76] LAL DR, SU WT, WOLDEN SL, et al. Results of multimodal treatment for desmoplastic small round cell tumors [J]. *J Pediatr Surg*, 2005,40(1):251-255.
- [77] RIETBROEK RC, VAN DE VAART PJM, HAVEMAN J, et al. Hyperthermia enhances the cytotoxicity and platinum-DNA adduct formation of lobaplatin and oxaliplatin in cultured SW 1573 cells [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1997,123(1):6-12.
- [78] TEICHER BA, KOWAL CD, KENNEDY KA, et al. Enhancement by hyperthermia of the in vitro cytotoxicity of mitomycin C toward hypoxic tumor cells [J]. *Cancer Res*, 1981,41(3):1096-1099.
- [79] PILATI P, MOCELLIN S, ROSSI CR, et al. Doxorubicin activity is enhanced by hyperthermia in a model of ex vivo vascular perfusion of human colon carcinoma [J]. *World J Surg*, 2003,27(6):640-646.
- [80] SCHOPMAN EM, VAN BREE C, BAKKER PJ, et al. Hyperthermia-enhanced effectiveness of mitoxantrone in an experimental rat tumour [J]. *Int J Hyperthermia*, 1996,12(2):241-254.
- [81] SARDI A, JIMENEZ W, NIERODA C, et al. Melphalan: A promising agent in patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy [J]. *Ann Surg Oncol*, 2014,21(3):908-914.
- [82] LEVINE EA, STEWART JHT, RUSSELL GB, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: Experience with 501 procedures [J]. *J Am Coll Surg*, 2007,204(5):943-945.
- [83] FOSTER JM, SLEIGHTHOLM R, PATEL A, et al. Morbidity and mortality rates following cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy compared with other high-risk surgical oncology procedures [J]. *JAMA Network Open*, 2019,2(1):e186847.
- [84] CLAVIEN PA, BARKUN J, DE OLIVEIRA ML, et al. The clavian-dindo classification of surgical complications: Five-year experience [J]. *Ann Surg*, 2009,250(2):187-196.