

专家共识

DOI: 10.19538/j.fk.2019020116

妇科恶性肿瘤腹腔热灌注化疗临床应用 专家共识(2019)

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

关键词: 妇科恶性肿瘤;腹腔热灌注化疗;共识

Keywords: gynecological malignant tumor; hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; consensus

中图分类号: R737.3

文献标志码: C

腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)是一种治疗腹腔内肿瘤的手段,自1980年被Spratt等首次报道后,一直用于消化道肿瘤发生腹膜腔转移的患者。目前已有I级证据证实HIPEC在治疗和预防胃癌、结直肠癌、腹膜假黏液瘤、腹膜间皮瘤等恶性肿瘤的腹膜种植方面具有良好的效果,特别对于腹膜假黏液瘤和恶性腹水的控制,HIPEC具有独特的优势^[1-3]。

妇科肿瘤治疗中使用HIPEC技术最早见于20世纪初^[4],1986年起有学者开始研究卵巢癌的腹腔内热灌注化疗,1999年首次报道其联合手术治疗卵巢癌。晚期妇科恶性肿瘤多伴有腹腔转移和腹水,这一特点和消化道肿瘤相似,借鉴HIPEC在消化道肿瘤治疗中的经验来预防和治疗妇科恶性肿瘤的腹腔转移,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。

2017年中国妇科肿瘤专家遵循循证医学原则,对应用HIPEC治疗妇科肿瘤的证据进行了总结,并以此为依据制定了我国首部《妇科肿瘤腹腔热灌注治疗临床应用专家共识》^[5]。在共识的指导下,HIPEC技术在国内得到了稳步推广。2017年后,国内外多项针对HIPEC治疗妇科肿瘤的临床研究相继公布了结果,不少区域组织针对HIPEC制定了综合管理规范^[6]。这些进展和管理规范为进一步推动HIPEC技术的合理运用提供了临床应用证据,为解决HIPEC临床应用中的一系列问题提供了指导。根据HIPEC技术的最新进展和已获

得的临床经验,我们对共识进行了更新,旨在总结HIPEC在妇科肿瘤治疗中的意义、患者获益以及HIPEC技术应用中存在的问题,为进一步总结国内经验、推动开展多中心研究、使更多中国妇科肿瘤患者从HIPEC治疗中获益奠定基础。

1 HIPEC的作用机制

腹膜由单层间皮细胞、基底膜和5层纤维结缔组织组成,厚度约90 μm 。腹膜腔是晚期妇科恶性肿瘤发生种植转移的主要位置。HIPEC预防和治疗肿瘤腹膜腔转移的可能机制包括:(1)恶性肿瘤在43 $^{\circ}\text{C}$ 持续1h即可出现不可逆损害,而正常组织可耐受47 $^{\circ}\text{C}$ 持续1h。因此,通过合适的温度,HIPEC可直接通过热效应杀死肿瘤细胞^[7]。此外,HIPEC可直接抑制DNA的复制、转录和修复,在组织水平导致肿瘤血管血栓形成^[8-9]。(2)HIPEC治疗过程中的液体流动产生剪切力可直接导致肿瘤细胞死亡,冲刷组织导致肿瘤细胞发生失巢凋亡^[10-11]。(3)高温可导致肿瘤细胞膜、肿瘤血管通透性发生变化,减少肿瘤细胞对化疗药物的排泄率,增加肿瘤细胞中化疗药物的浓度^[12]。(4)HIPEC通过腹腔给药可增加腹腔内肿瘤病灶局部药物的作用浓度^[13]。(5)热效应可通过激活热休克蛋白的方式诱发自身免疫系统产生抗肿瘤效应,阻断血管新生,导致肿瘤细胞蛋白质变性^[14-15]。(6)体外实验发现热效应可逆转肿瘤细胞对铂类药物的耐药性,还可导致肿瘤组织中BRCA-2蛋白表达水平显著下调,因此,可能进一步提高PARPi治疗卵巢癌的有效率^[16-17]。(7)热效应可通过干扰肿瘤细胞的代谢、

通讯作者:林仲秋,中山大学孙逸仙纪念医院,广东 广州 510120,电子信箱:lin-zhongqiu@163.com

激活溶酶体直接杀死S期和M期细胞,而化疗药物主要作用于代谢活跃的M期细胞,由此,HIPEC联合化疗可以产生协同效应^[8,12,18]。(8)HIPEC的最大组织穿透深度为5mm,而普通化疗药物的组织穿透深度<3mm,HIPEC可增加某些药物在肿瘤深部的药物浓度,由此与化疗产生协同效应^[10,19]。

2 HIPEC技术在妇科肿瘤应用的临床依据

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。因此,HIPEC的效果建立在腹腔化疗有效的基础上。目前,在妇科肿瘤的治疗中,腹腔化疗主要用于晚期卵巢癌。已有充分的证据显示,腹腔化疗可改善卵巢癌患者的预后(I级证据)^[20-24]。特别在美国妇科肿瘤组(GOG)172以及GOG 172试验的二次分析中,研究者发现腹腔化疗给卵巢癌患者带来的生存益处可持续至少10年;每增加1次腹腔化疗,卵巢癌患者的死亡风险可减少12%,对于接受满意细胞减灭术的患者,这一益处尤其显著^[20,24]。

由于可显著改善患者的预后,NCCN、FIGO、欧洲肿瘤内科学会(ESMO)均已将腹腔化疗作为满意肿瘤细胞减灭术后的晚期卵巢癌的一线治疗方式之一。

HIPEC目前已逐渐应用于妇科恶性肿瘤,特别是晚期卵巢癌的辅助治疗中。目前已有确切的证据显示,HIPEC用于妇科肿瘤的治疗是有效的。2018年1月18日出版的《新英格兰医学杂志》报道了首个HIPEC治疗晚期卵巢癌的多中心随机对照临床试验(I级证据)^[25]。研究者发现对于接受新辅助化疗和满意间歇性细胞减灭术的患者,与手术后常规静脉化疗组相比,术后常规静脉化疗加1次HIPEC组患者的中位无复发生存时间和中位总生存时间分别延长了3.5个月和11.8个月。两组治疗相关副反应和生活质量差异无统计学意义,均有90%以上的患者完成了整个治疗过程。Spiliotis等^[26]开展的RCT(II级证据)报道对于初治后发生复发的晚期卵巢癌患者,与传统静脉化疗相比,腹腔热灌注化疗可显著延长患者的中位生存时间,这一获益在铂敏感性复发患者中尤为显著。Huo等^[27]通过Meta分析对37项临床研究的结果进行了综合评估,结果显示:(1)与肿瘤细胞减灭术+化疗相比,肿瘤细胞减灭术+HIPEC可显著改善卵巢癌患者的1年生存率,且这种益处可

持续8年。(2)HIPEC并不显著增加并发症的发生率。(3)对于初治和复发患者,与肿瘤细胞减灭术+化疗相比,肿瘤细胞减灭术+HIPEC可提高患者1年、3年和5年生存率。现有回顾性研究结果显示,初治时接受HIPEC的晚期卵巢癌患者,无复发生存时间为12~24个月、总生存时间为42~57个月。复发时接受HIPEC治疗的卵巢癌患者,无复发生存时间为11~27个月、总生存时间为28~63个月^[28]。但现有回顾性研究存在样本量小、混杂因素多、缺少对照、HIPEC治疗温度和药物差异显著等问题。多数研究提示,对于初治卵巢癌患者,初治时联合HIPEC可改善预后,特别对于接受满意细胞减灭术的卵巢癌患者,这一益处更为显著^[28]。对于复发性卵巢癌,HIPEC带来的益处可能在铂敏感性复发患者中较为明显。2018年国际腹膜肿瘤学会(Peritoneal Surface Oncology Group International)报道了一项评价少见类型卵巢恶性肿瘤患者接受HIPEC治疗的研究结果^[29]。患者的肿瘤类型包括卵巢黏液性癌、恶性性索间质肿瘤、恶性生殖细胞肿瘤、小细胞癌等,该研究结果提示使用HIPEC对存在腹膜播散的少见类型卵巢恶性肿瘤进行治疗是可行的,并可能改善患者的预后,但这一益处需要进一步评估(II级证据)。

近年来,HIPEC已得到越来越多研究者的关注,意大利已制定了针对卵巢癌患者的HIPEC临床应用指南^[6]。截止到目前为止,ClinicalTrials.gov在线登记的前瞻性随机对照研究中(RCT、I~II级证据),在卵巢癌患者中评价HIPEC疗效的RCT已达8项(NCT 01539785、02124421、01628380、02328716、00426257、01539785、01767675和01376752)。《2018 FIGO癌症报告》^[30]卵巢癌诊治指南中引用了Van Driel等发表于《新英格兰医学杂志》的研究,提出值得进一步关注HIPEC的应用和研究。

满意的肿瘤细胞减灭术联合静脉化疗是改善晚期和复发性子宫内膜癌患者预后的重要方法。腹膜腔病灶是影响患者预后的主要因素,已有数项研究探讨了应用HIPEC改善这些患者预后的可行性和效果^[31-36]。这些研究均为回顾性,且样本量有限,虽然现有临床研究结果提示,HIPEC治疗晚期和复发性子宫内膜癌是可行的,但这一方法是否可改善患者的预后尚无明确答案。

对于宫颈癌、子宫肉瘤,特别是存在腹膜转移

和使用子宫分碎器后发现的子宫肉瘤,使用 HIPEC 进行治疗已见诸报道^[37-41]。其中样本量最大的是 2017 年报道的一项国际多中心研究。36 例存在腹膜转移的子宫肉瘤患者(8 例曾接受子宫分碎器碎瘤)接受细胞减灭术联合 HIPEC 后,中位无复发生存时间为 15 个月、中位总生存时间为 37 个月。选择已有的样本量最大和时间最临近的研究作为对照,此报道的生存结果均具有显著优势。

卵巢良性和交界性黏液性肿瘤,如果术前或术中发生了肿瘤破裂,导致黏液性囊液污染盆腹腔,可以借鉴 HIPEC 应用于腹膜假黏液瘤的经验,鼓励患者参与临床研究,通过前瞻性随机对照研究得出证据。

3 HIPEC 治疗妇科肿瘤的适应证和禁忌证

3.1 适应证 HIPEC 主要用于预防和治疗妇科肿瘤的腹膜腔种植转移,包括(除非特别说明,均为 III 级证据)以下几方面。

3.1.1 卵巢癌(包括少见类型的卵巢肿瘤)的初治治疗 包括初治肿瘤细胞减灭术后的 HIPEC、用于新辅助化疗及间歇性细胞减灭术后(I 级证据)的再次 HIPEC^[25]。尤其适用于晚期特别是合并大量腹水、胸腔积液患者。

3.1.2 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(RO)的铂敏感性复发患者(II 级证据)^[26]。对于铂耐药性复发患者,HIPEC 仅用来控制恶性胸、腹水。

3.1.3 腹膜假性黏液瘤(I 级证据) HIPEC 是腹膜假性黏液瘤手术后的首选治疗方式^[2,42]。

3.1.4 伴有腹水或播散性腹膜腔转移的其他妇科恶性肿瘤 包括宫颈癌、子宫内膜癌、子宫肉瘤、外阴癌和阴道癌患者等。

3.1.5 妇科恶性肿瘤引起的难治性胸腔积液、腹水的姑息性治疗 此类证据为 II 级证据^[3]。

3.1.6 预防 可尝试使用并推荐开展预防妇科恶性肿瘤术后腹膜腔种植转移的临床试验,包括以下方面。

3.1.6.1 使用碎瘤器或碎宫器后发现的子宫肉瘤 包括癌肉瘤、平滑肌肉瘤和子宫内膜间质肉瘤。

3.1.6.2 卵巢黏液性肿瘤术前或者术中破裂、大量黏液溢出污染腹腔者 其中黏液性癌推荐 HIPEC,交界性和良性肿瘤推荐用单纯腹腔热灌注治疗。

3.2 禁忌证 肠梗阻;腹膜腔内广泛粘连;腹腔有明显炎症;可能存在术后吻合口愈合不良的高危因素,包括吻合口组织水肿、缺血、张力明显、严重低蛋白血症等;心脏、肾脏、肝脏和脑等主要器官功能障碍;严重凝血功能障碍;胆汁阻塞及输尿管梗阻;年龄 ≥ 75 岁为相对禁忌证。

4 HIPEC 治疗妇科恶性肿瘤的并发症和不良反应

HIPEC 治疗不增加并发症的发生率(I 级证据)^[25,27]。治疗后近期最常见的并发症为腹痛(II 级证据),其他与 HIPEC 相关的并发症及不良反应有:(1)热损伤:如温度过高($> 45^{\circ}\text{C}$)可引起热损伤,并可能导致腹腔粘连,稳定控温是避免这一并发症的主要手段。(2)腹腔感染:术中无菌操作不严格等可引起。(3)治疗过程中血氧饱和度下降:为腹腔压力增高、影响呼吸所致。(4)拔管困难或断裂。

卵巢癌初治中使用 HIPEC 后,严重并发症的发生率为 31.3%(极值:1.8%~55.6%),在复发性卵巢癌的治疗中使用 HIPEC 后,发生率为 26.2%(极值:1.8%~55.6%)^[27]。目前尚无确切的证据显示,与单用肿瘤细胞减灭术相比,肿瘤细胞减灭术+HIPEC 会增加术后并发症的发生率(II 级证据)^[2]。患者年龄大于 75 岁时,HIPEC 后并发症的发生风险会明显增加(II 级证据)^[2],但根据国内经验,HIPEC 的临床应用也包括年龄大于 75 岁甚至达 80 岁的人群,因此,建议在年龄 ≥ 75 岁患者中慎用 HIPEC,治疗期间给予全面评估和严密监测,治疗时降低灌注总容量和灌注流速,根据患者的反应和监测指标变化随时对治疗进行调整。

肠吻合术并非 HIPEC 的禁忌证^[2,25]。由有经验的妇科肿瘤医生或外科专科医生判断肠吻合术后可否给予 HIPEC,有助于降低术后吻合口并发症的发生率(II 级证据)。卵巢癌新辅助化疗中选择 HIPEC 时,HIPEC 诱导肿瘤肿胀、坏死,导致肿瘤体积增加,由此可加重患者的腹胀症状,部分患者可出现肠梗阻(常见于患者腹腔内肿瘤负荷较大时)。通过保守处理(禁食、胃肠减压、必要时使用糖皮质激素),多数患者的症状可在 1 周内缓解。

5 HIPEC 用于妇科肿瘤治疗时的术前评估

5.1 肿瘤负荷评估 肿瘤负荷是影响 HIPEC 疗效的重要因素,特别对于接受肿瘤细胞减灭术的卵

巢癌患者, R0切除可显著提高 HIPEC 的疗效(Ⅱ级证据)^[26-27]。此外, 规范化评估 HIPEC 前的肿瘤负荷, 也是评价 HIPEC 治疗妇科肿瘤疗效的重要指标, 这对于提供高质量的临床证据具有重要意义。术前有效的肿瘤负荷评估方式主要为影像学, 包括超声、CT(增强)、MRI 和正电子发射计算机断层显像(PET-CT)。与其他方法相比, PET-CT 对于评价有无腹腔外转移具有更高的敏感性和特异性(特别对于非黏液性肿瘤), 有助于指导临床医生判断有无必要选择 HIPEC(Ⅱ级证据)^[43]。腹膜癌指数(Peritoneal cancer index, PCI)是腹膜癌术中常用的分期方法, 可以借鉴应用。该评分方法将腹部分为 13 个区, 计算每个区的肿瘤负荷评分总和。

5.2 患者耐受性评估 可耐受肿瘤细胞减灭术的患者, 多数对于 HIPEC 具有良好的耐受性。患者术中情况及术前的一般状态可辅助评估患者对 HIPEC 的耐受性。肺功能、心脏功能评价(心脏彩超)对于评估 HIPEC 的安全性有一定的帮助(Ⅲ级证据)。此外, 腹腔容积也是影响患者对 HIPEC 耐受程度的重要因素, 术中(开腹或腹腔镜)充分分离粘连, 增加腹腔容积有助于减少 HIPEC 治疗中腹胀、腹痛的发生率, 由此可提高患者对 HIPEC 的耐受程度。

6 HIPEC 治疗时的注意事项

6.1 治疗开始时机 原发肿瘤切除 24h 后, 残留肿瘤增殖速度一般在 1 周后恢复到术前; 与原发肿瘤相比, 再生肿瘤的生物行为也会发生改变, 表现为肿瘤的侵袭性和耐药性增强(Ⅱ级证据)。因此, 手术后的 HIPEC 应尽早开始, 尽量在 1 周内完成(Ⅱ级证据)。

6.2 灌注管放置和管理

6.2.1 置管方式 可选择开腹手术关腹前置管, 也可选择腹腔镜或超声引导置管。腹腔镜置管具有视野清晰、创伤小、术后恢复快、效果确定的优势, 临床实用性强(Ⅱ级证据)。虽然有研究显示, 超声穿刺具有创伤小、费用低廉的特点, 但其操作受医师经验、超声机器分辨率、患者既往手术史的影响。妇科恶性肿瘤患者尤其是既往有手术史的患者, 腹腔内多有粘连, 超声置管风险较大(Ⅱ级证据)。

6.2.2 置管位置(Ⅲ级证据)和数量 置管位置可

根据医师经验决定, 通常管口放置在肝肾隐窝、肝脾隐窝和盆底。一般置 4 根管, 2 根为入水管, 2 根为出水管。从上腹部皮肤引出的 2 根管其腹腔内的管头端放置于盆底, 从下腹部皮肤引出的 2 根管其腹腔内的管头端放置于肝肾隐窝和肝脾隐窝。为方便堵管时操作, 置管时留入腹腔内管道长度应 $\geq 25\text{cm}$, 可使用褥式缝合闭合引流口, 减少术后引流口渗液的发生率。此外, 灌注管不要直接放在大网膜表面, 以防大网膜组织被吸附于灌注管内。

6.2.3 灌注管堵管时的处理(Ⅲ级证据) 灌注管阻塞是导致 HIPEC 治疗失败、患者腹痛的重要因素。导致堵管的原因主要有纤维蛋白凝结形成管道阻塞、大网膜包裹和嵌顿、肿瘤组织堵塞。灌注管堵管重在预防, 其中尽早开始治疗尤为关键。堵管时处理方法包括: 灌注出入口调换位置、将被堵管道作为出水口增加灌注速度; 调整灌注管朝向; 使用生理盐水冲管同时旋转管道; 上述方法均失败时可在充分消毒后, 拔出部分管道至侧孔, 在重新调整管道方向后再将管道还纳入腹腔。

6.3 HIPEC 麻醉、监护和护理(Ⅲ级证据)

6.3.1 麻醉 可选择在初治手术结束后利用手术麻醉尚未结束时马上给予 HIPEC; 也可选择盐酸异丙嗪(非那根)、盐酸曲马多肌肉注射、或丙泊酚静脉麻醉、或一氧化二氮(笑气)吸入; 如果暂时无条件给予上述麻醉处理, 可给予半量“冬眠合剂”(冬眠合剂组成: 氯丙嗪 50mg、哌替啶 100mg、异丙嗪 50mg), 治疗过程中, 如果患者仍然诉有疼痛, 可补充哌替啶至总量 100mg。

6.3.2 监护 全程监测生命体征, 计算 24h 出入量; 随时调整灌注的入量和出量, 治疗全程保持灌注液体循环通畅, 注意治疗场所环境消毒。HIPEC 治疗期间患者可出现轻度体温升高, 一般不超过 38℃。

6.3.3 护理 非麻醉状态下, 患者接受 HIPEC 时, 出现的不适感主要包括腹痛和腹胀。积极给予心理疏导对于缓解患者的紧张情绪、增加患者对 HIPEC 的耐受性具有重要作用。

6.4 HIPEC 治疗温度、灌注容量、灌注液、治疗维持时间

6.4.1 温度 设定于 43℃, 此外, 灌注全程要求温度稳定(Ⅰ级证据)^[2], 这是保证 HIPEC 疗效和安全性的重要因素。为了达到这一标准, 需要实现精

确控温,要求 HIPEC 控温精度 $\leq\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 、测温精度 $\leq\pm 0.1^{\circ}\text{C}$ 。

6.4.2 灌注容量 容量选择遵循腹腔充分充盈、患者耐受、循环通畅的原则,灌注液体总量 3000~5000mL,流速 300~600mL/min(Ⅲ级证据)。

6.4.3 灌注液 生理盐水、林格液、葡萄糖、蒸馏水均可作为灌注液体。灌注液体的选择主要取决于液体的脱水效果、肿瘤类型和药物。理论上,灌注液的脱水效果越好、导致肿瘤脱水死亡的可能性越大,治疗效果也越好。从这一角度出发,蒸馏水是最佳选择。但蒸馏水在导致肿瘤脱水的同时也会导致正常组织脱水,患者可因此出现高钠血症、高钾血症。临床实践中极少有患者能够耐受蒸馏水灌注治疗时产生的脱水效应,因此,其使用率不高(Ⅱ级证据)。即便选择蒸馏水时,也宜与其他液体,如生理盐水、葡萄糖交替使用。治疗黏液性肿瘤时,宜选择葡萄糖,治疗腹膜假黏液瘤时选择 10%以上的葡萄糖液可达到更好的效果。从实用性和安全性出发,在临床实践中可将生理盐水作为首选(Ⅲ级证据)。

6.4.4 治疗维持时间、治疗次数和给药方案 建议 60~90min,必要时可以适当调整。目前,针对 HIPEC 的高质量临床研究中(包括消化道肿瘤治疗相关研究),HIPEC 治疗均为单次给药,结合妇科肿瘤细胞(滋养细胞肿瘤除外)的生物学特点,推荐单次足量用药,不建议分次用药灌注。多次治疗时,为避免堵管,推荐间隔时间小于 24h(Ⅱ级证据)。灌注次数主要取决于患者病情,对于腹膜假黏液瘤的患者,灌注 3~5 次后黏液性成分才可以充分溶解并排出,可使用 10%及以上高糖溶液灌注 5 次及以上。对于非腹膜假黏液瘤,在使用药物灌注化疗前可使用生理盐水或葡萄糖进行灌注治疗。国内常用的部分灌注方案如下:(1)第 1~3 天使用生理盐水进行灌注治疗,第 4 天使用多烯紫杉醇或紫杉醇进行灌注化疗,第 5 天使用顺铂进行灌注化疗。(2)第 1 天使用生理盐水进行灌注治疗,第 2 天使用多烯紫杉醇或紫杉醇进行灌注化疗,第 3 天使用顺铂进行灌注化疗。(3)第 1 天使用生理盐水进行灌注治疗,第 2 天在静脉使用紫杉烷类药物后使用顺铂进行灌注化疗。

6.4.5 HIPEC 治疗的血糖管理 HIPEC 治疗会诱发血糖升高,原因包括应激、使用糖皮质激素、灌注液中含有葡萄糖等(Ⅱ级证据)^[44]。腹膜假黏液

瘤患者接受 HIPEC 时,灌注液推荐选择浓度 10%以上的葡萄糖,血糖升高会更加明显。对于非糖尿病患者,HIPEC 诱导的高血糖会在灌注治疗 2h 后消失,不会对患者造成不良影响。因此,不建议对这些患者(包括接受高糖进行灌注)常规监测血糖。对于合并糖尿病的患者,HIPEC 诱导的高血糖会增加并发症的发生率,推荐常规监测血糖并根据血糖情况临时使用短效胰岛素。此外,HIPEC 中使用浓度 $\geq 10\%$ 的葡萄糖会导致渗透性利尿,建议常规静脉补液以缓解由此导致的脱水(Ⅱ级证据)。

6.5 终止 HIPEC 治疗的指征 HIPEC 时常见的不良反应有大汗淋漓、心率 > 100 次/min 等症状。出现这些临床表现时,首先需要排除血容量不足。可以通过中心静脉管监测中心静脉压评估血容量(Ⅰ级证据)。此外,部分患者可能出现呼吸、血氧异常,这时需要注意麻醉情况和灌注量。灌注管阻塞导致灌注液体排出不畅时,可发生膈肌抬高,这是诱发患者出现上述不适的重要原因。在降低灌注入量的基础上,解决相关原因后,如果患者仍有上述临床表现或其他严重不适,可终止 HIPEC(Ⅲ级证据)治疗^[45]。

7 HIPEC 治疗妇科恶性肿瘤时药物的选择

HIPEC 的药物选择取决于患者既往病史、疾病种类和药物特性。宜选择单药治疗对肿瘤有效、肿瘤组织穿透性高、分子质量相对大、腹膜吸收率低、与热效应有协同作用、腹膜刺激性小的药物^[9,46]。HIPEC 中化疗药物剂量尚无明确计算方式,原则上按照静脉用量标准。目前文献报道的用于妇科肿瘤治疗中使用的 HIPEC 药物及剂量如下:顺铂(50~150mg/m²)、卡铂(AUC 6 或 200~800mg/m²)、奈达铂(80~100mg/m²)、洛铂(50mg/m²)、奥沙利铂(85~460mg/m²)、紫杉醇(20~175mg/m²)、多烯紫杉醇(有报道单次总量 40mg 和 60mg/m²)、吉西他滨(50~1000mg/m²)、丝裂霉素(15~35mg/m²)。

HIPEC 联合静脉化疗时,HIPEC 剂量应包括在全身总治疗剂量中。热效应可增强顺铂、卡铂、奥沙利铂、丝裂霉素、紫杉烷类的细胞毒性(Ⅱ级证据)^[46],应用时需要注意相应毒性反应,必要时调整用药剂量。

铂类药物是目前妇科恶性肿瘤治疗中最常用的腹腔化疗药物,顺铂的使用率最高,也是目前

HIPEC 中应用最为广泛的药物,其安全性和疗效最肯定。使用顺铂进行 HIPEC 时需要水化。43℃ 下进行 HIPEC 治疗,顺铂使用剂量为 70mg/m²、治疗持续 1h,顺铂实际使用量可达到给药量的 78%。Gouy 等^[47]报道 HIPEC 中顺铂使用剂量达到 80mg/m²时(42℃、治疗 1h),出现限制性毒性反应,特别是肾毒性发生率显著增加。考虑到肾脏毒性反应具有迟发性,该研究推荐 HIPEC 中顺铂使用剂量不应超过 70mg/m²(Ⅱ级证据)。据报道亚洲人群接受 HIPEC 时,顺铂使用剂量达到 90mg/m²时(40℃、治疗 1h),急性肾损伤的发生率可达到 40%,其中 37%可发展为慢性肾损伤。热效应会增强顺铂的细胞毒性,结合现有证据,我们建议中国妇科肿瘤患者接受顺铂进行 HIPEC 时(43℃、治疗 1h),给药剂量不宜超过 80mg/m²。硫代硫酸钠可缓解顺铂的肾脏毒性,可酌情用于已存在肾功能不全的患者(Ⅱ级证据)。

卡铂和奥沙利铂用生理盐水配伍会导致药效改变,宜选用 5%葡萄糖液作为灌注液体。此外,奥沙利铂具有神经毒性,还有增加内脏出血风险的报道。由于 HIPEC 可增加奥沙利铂的毒性作用,选择该药需慎重(Ⅱ级证据)^[46]。

紫杉烷类药物是铂类以外在妇科肿瘤治疗中最常用的药物。紫杉烷类药物的分子质量显著大于顺铂,腹腔内用药时极少通过腹膜屏障,因此,腹腔使用紫杉烷类药物的毒性反应显著小于静脉给药。使用紫杉烷类药物进行 HIPEC 治疗妇科肿瘤的安全性和有效性已在临床研究中得到验证,且相关研究几乎均未报道超敏反应^[28,48]。多烯紫杉醇具有温热效应,更适用于 HIPEC^[48-49]。需要注意的是,HIPEC 用药时仍需要预处理,具体方法与静脉用药相同(Ⅰ级证据)^[45]。

8 HIPEC 疗效及不良反应监测

8.1 肿瘤治疗疗效监测 包括肿瘤标志物和影像学检查等,具体项目取决于患者的疾病情况。

8.2 不良反应监测 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。从现有证据来看,HIPEC 并不增加并发症的发生率。由于 HIPEC 可增强化疗药物的细胞毒性作用,因此,治疗后应加强骨髓、肾脏毒性反应的监测(Ⅲ级)。此外,N-端脑钠肽有助于评价 HIPEC 治疗后发生心肺功能不全的风险,可结合临床实

际使用(Ⅱ级)^[50]。

9 总结

腹腔内肿瘤种植、转移是影响妇科恶性肿瘤患者预后的主要因素,借鉴 HIPEC 在治疗消化道肿瘤腹腔转移方面的经验,为 HIPEC 应用于妇科肿瘤的治疗和预防奠定了基础。HIPEC 在妇瘤治疗中的应用已得到越来越多的证据支持,有可能成为妇科恶性肿瘤治疗中的另一种重要方式。更新共识的初衷在于总结证据,进一步合理推动 HIPEC 的临床应用。规范化应用是保证 HIPEC 安全性的基础,开展多中心协作研究、提供高质量循证医学证据是进一步明确 HIPEC 疗效、解决临床相关问题的根本途径。

参与编写共识专家组成员(以姓氏笔划为序)

万小平(上海市第一妇婴保健院);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);王沂峰(南方医科大学珠江医院);尹如铁(四川大学华西第二医院);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);李小毛(中山大学附属第三医院);李晶(中山大学孙逸仙纪念医院);狄文(上海交通大学附属仁济医院);吴玉梅(首都医科大学北京妇产医院);何勉(中山大学附属第一医院);张菊新(河南省人民医院);张瑜(中南大学湘雅医院);杨英捷(贵州省肿瘤医院);孟元光(中国人民解放军总医院);林仲秋(中山大学孙逸仙纪念医院);周琦(重庆市肿瘤医院);赵欣(上海市普陀区妇幼保健院);赵莹(广州医科大学肿瘤医院);徐丛剑(复旦大学附属妇产科医院);高雨农(北京大学肿瘤医院);郭晓青(上海市第一妇婴保健院);康山(河北医科大学第四医院);崔书中(广州医科大学肿瘤医院);黄向华(河北医科大学第二医院);蔡红兵(武汉大学中南医院);熊光武(重庆医科大学附属第三医院);潘凌亚(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)

李晶,林仲秋 执笔

参考文献

- [1] Lambert LA.Looking up: recent advances in understanding and treating peritoneal carcinomatosis[J].CA Cancer J Clin, 2015, 65(4):284-298.

- [2] Li Y, Zhou YF, Liang H, et al. Chinese expert consensus on cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal malignancies [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(30):6906–6916.
- [3] van Driel WJ, Lok CA, Verwaal V, et al. The role of hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy in ovarian cancer [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2015, 16(4):14.
- [4] 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]. *Oncol Rep*, 2005, 13(1):121–125.
- [5] 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 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33(9):926–932.
- [6] Cavaliere D, Cirocchi R, Coccolini F, et al. 1st Evidence-based Italian consensus conference on cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinoma from ovarian cancer [J]. *Tumori*, 2017, 103(6):525–536.
- [7] 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.
- [8] Muller M, Chérel M, Dupré PF, et al. Cytotoxic effect of hyperthermia and chemotherapy with platinum salt on ovarian cancer cells: results of an in vitro study [J]. *Eur Surg Res*, 2011, 46(3):139–147.
- [9] Falk MH, Issels RD. Hyperthermia in oncology [J]. *Int J Hyperthermia*, 2001, 17(1):1–18.
- [10] Sugarbaker PH, Stuart OA, Yoo D. Strategies for management of the peritoneal surface component of cancer: cytoreductive surgery plus perioperative intraperitoneal chemotherapy [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2005, 11(3):111–119.
- [11] Mallory M, Gogineni E, Jones GC, et al. Therapeutic hyperthermia: the old, the new, and the upcoming [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, (97):56–64.
- [12] Chiva LM, Gonzalez-Martin A. A critical appraisal of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of advanced and recurrent ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 136(1):130–135.
- [13] Lu Z, Wang J, Wientjes MG, et al. Intraperitoneal therapy for peritoneal cancer [J]. *Future Oncol*, 2010, 6(10):1625–1641.
- [14] Zunino B, Rubio-Patiño C, Villa E, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy leads to an anticancer immune response via exposure of cell surface heat shock protein 90 [J]. *Oncogene*, 2016, 35(2):261–268.
- [15] Pelz JO, Vetterlein M, Grimmig T, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis: role of heat shock proteins and dissecting effects of hyperthermia [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(4):1105–1113.
- [16] van den Tempel N, Odijk H, van Holthe N, et al. Heat-induced BRCA2 degradation in human tumours provides rationale for hyperthermia-PARP-inhibitor combination therapies [J]. *Int J Hyperthermia*, 2018, 34(4):407–414.
- [17] Hettinga JV, Konings AW, Kampinga HH. Reduction of cellular cisplatin resistance by hyperthermia—a review [J]. *Int J Hyperthermia*, 1997, 13(5):439–457.
- [18] Didelot C, Lanneau D, Brunet M, et al. Anti-cancer therapeutic approaches based on intracellular and extracellular heat shock proteins [J]. *Curr Med Chem*, 2007, 14(27):2839–2847.
- [19] Pomel C, Ferron G, Lorimier G, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy using oxaliplatin as consolidation therapy for advanced epithelial ovarian carcinoma. Results of a phase II prospective multicentre trial. CHIPOVAC study [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2010, 36(6):589–593.
- [20] Tewari D, Java JJ, 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]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(13):1460–1466.
- [21] Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Phase III study of intraperitoneal cisplatin-intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin-intravenous cyclophosphamide in patients with optimal [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 1996, 6(5):28–29.
- [22] Markman M, Bundy BN, Alberts DS, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(4):1001–1007.
- [23] Gadducci A, Carnino F, Chiara S, et al. Intraperitoneal versus intravenous cisplatin in combination with intravenous cyclophosphamide and epidoxorubicin in optimally cytoreduced advanced epithelial ovarian cancer: a randomized trial of the Gruppo Oncologico Nord-Ovest [J]. *Gynecol Oncol*, 2000, 76(2):157–162.
- [24] Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Gynecologic oncology: intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(1):34–43.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] Zivanovic O, Chi DS, 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.

- [29] Mercier F, Bakrin N, Bartlett DL, et al. Peritoneal carcinomatosis of rare ovarian origin treated by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional cohort from PSOGI and BIG-RENAPE[J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(6): 1668-1675.
- [30] Berek JS, Kehoe ST, Kumar L, et al. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2018, 143 (Suppl 2): 59-78.
- [31] Abu-Zaid A, Azzam AZ, AlOmar O, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for managing peritoneal carcinomatosis from endometrial carcinoma: a single-center experience of 6 cases [J]. *Ann Saudi Med*, 2014, 34(2): 159-166.
- [32] Santeufemia DA, Lumachi F, Basso SM, et al. Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as salvage treatment for a late wound recurrence of endometrial cancer [J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(3): 1041-1044.
- [33] Delotte J, Desantis M, Frigenza M, et al. Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of endometrial cancer with peritoneal carcinomatosis [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014, 172: 111-114.
- [34] Cornali T, Sammartino P, Kopanakis N, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with peritoneal metastases from endometrial cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(3): 679-687.
- [35] Helm CW, Toler CR, Martin RS, et al. Cytoreduction and intraperitoneal heated chemotherapy for the treatment of endometrial carcinoma recurrent within the peritoneal cavity [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2007, 17(1): 204-209.
- [36] Bakrin N, Cotte E, Sayag-Beaujard A, et al. Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of recurrent endometrial carcinoma confined to the peritoneal cavity [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2010, 20(5): 809-814.
- [37] 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.
- [38] 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]. *Annals of surgical oncology*, 2010, 17(12): 3220-3228.
- [39] O'Ceirbhail R, Hensley ML. Optimal management of uterine leiomyosarcoma [J]. *Expert Review Anticancer Therapy*, 2010, 10(2): 153-169.
- [40] Sugarbaker P, Ihemelandu C, Bijelic L. Cytoreductive surgery and HIPEC as a treatment option for laparoscopic resection of uterine leiomyosarcoma with morcellation: early results [J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(5): 1501-1507.
- [41] 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.
- [42] 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.
- [43] Wang W, Tan GHC, Chia CS, et al. Are positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) scans useful in preoperative assessment of patients with peritoneal disease before cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC)? [J]. *Int J Hyperthermia*, 2018, 34(5): 524-531.
- [44] Stewart CL, Gleisner A, Halpern A, et al. Implications of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy perfusion-related hyperglycemia [J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(3): 655-659.
- [45] Hennessy BT, Coleman RL, Markman M. Ovarian cancer [J]. *Lancet*, 2009, 374(9698): 1371-1382.
- [46] 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.
- [47] 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.
- [48] Zhang T, Pan Q, Xiao S, et al. Docetaxel combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy and hyperthermia in the treatment of advanced ovarian cancer [J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(5): 3287-3292.
- [49] Yonemura Y, Canbay E, Sako S, et al. Pharmacokinetics of docetaxel during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal metastasis [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2014, 41(12): 2496-2499.
- [50] Fisher SB, Rafeeq S, Hess K, et al. Elevated brain natriuretic peptide (BNP) is an early marker for patients at risk for complications after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS + HIPEC) [J]. *J Surg Oncol*, 2018, 117(4): 685-691.

(2018-12-31 收稿)