

腹腔热灌注化学治疗在妇科恶性肿瘤腹腔镜下盆腔淋巴清扫术后的应用

张宇 李小毛 廖文娟 宋倩 苏淑军

【摘要】 目的 探讨在早期妇科恶性肿瘤患者行腹腔镜下盆腔淋巴清扫术后预防性应用腹腔热灌注化学治疗(HIPEC)的可行性和安全性。**方法** 选择 64 例早期妇科恶性肿瘤患者,在腹腔镜下行盆腔淋巴清扫术后预防性应用 HIPEC,分析 HIPEC 后的腹腔灌洗液细胞学检查结果和 HIPEC 的相关不良反应及并发症。**结果** 64 例患者均顺利完成腹腔热灌注化学治疗,29 例患者腹腔灌注液细胞学检查均未见确切癌细胞,查出退变坏死的核异质细胞 8 例(27.6%),正常 56 例(72.4%)。HIPEC 后出现发热 4 例(6.3%)、恶心呕吐 4 例(6.3%)、腹痛腹胀 6 例(9.4%)、血尿 1 例(1.6%)、下肢麻木 8 例(12.5%)、血栓 6 例(9.4%)、盆腔感染 2 例(3.1%)、伤口愈合不良 1 例(1.6%)及骨髓抑制 3 例(4.7%),所有患者均无出现肝、肾功能异常或肠梗阻。**结论** 早期妇科恶性肿瘤患者行腹腔镜下盆腔淋巴清扫术后立即进行预防性 HIPEC 是可行的。

【关键词】 腹腔热灌注化学治疗;宫颈癌;子宫内膜癌;腹腔镜手术

Application of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy after laparoscopic pelvic lymphadenectomy for gynecological malignant tumors Zhang Yu, Li Xiaomao, Liao Wenjuan, Song Qian, Su ShuJun. Department of Gynecology, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China
Corresponding author, Li Xiaomao, E-mail: tigerlee777@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the feasibility and safety of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with early gynecological malignant tumors after laparoscopic pelvic lymphadenectomy. **Methods** Sixty-four patients with early gynecological malignant carcinomas undergoing HIPEC after laparoscopic pelvic lymphadenectomy were recruited in this study. Cytological results of the peritoneal lavage, adverse events and complications after HIPEC were analyzed. **Results** All 64 patients successfully received HIPEC. 29 patients had no definite cancer cells in the cytology of peritoneal perfusion fluid. Degenerative and necrotic dyskaryotic cells were found in peritoneal lavage fluid of 8 cases(27.6%). The normal rate of cytological examination of the peritoneal lavage was 72.4%. After HIPEC, fever occurred in 4 cases (6.3%), nausea and vomiting in 4 (6.3%), abdominal pain and distension in 6 (9.4%), hematuria in 1 (1.6%), numbness of the lower extremities in 8 (12.5%), thrombosis in 6 (9.4%), pelvic infection in 2 (3.1%), poor wound healing in 1 (1.6%) and bone marrow suppression in 3 (4.7%). Neither liver and kidney dysfunction nor intestinal obstruction was observed. **Conclusion** It is feasible and safe to deliver preventive HIPEC for women with early gynecological malignant tumors immediately after laparoscopic pelvic lymphadenectomy.

【Key words】 Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; Cervical cancer; Endometrial cancer; Laparoscopic surgery

宫颈癌和子宫内膜癌是常见的妇科恶性肿瘤,占女性全身恶性肿瘤的 7%,早期病例以子宫切除(或广泛子宫切除)及盆腔淋巴清扫手术为主^[1]。

腹腔镜手术具有切口小、并发症少、术后恢复快等优点,临床应用越来越广泛。早期妇科恶性肿瘤的术后 5 年总体生存率高,早期(FIGO I ~ II 期)子

宫内膜癌的 5 年总体生存率可达 90% 以上^[2]。然而术后患者仍面临肿瘤局部复发、转移的风险,有近 15% 早期患者的肿瘤可能复发^[3]。腹腔热灌注化学治疗(HIPEC)最早用于治疗腹腔恶性肿瘤、腹膜转移瘤、腹膜原发肿瘤,可明显提高患者生存率,有效控制恶性腹水,改善患者生存质量^[4,6]。2016 年我国《腹腔热灌注化学治疗技术临床应用的专家共识》指出,HIPEC 的适应证包括治疗和预防恶性肿瘤的腹膜种植转移^[7]。目前,早期妇科恶性肿瘤患者腹腔镜下盆腔淋巴清扫术后预防性应用 HIPEC 的可行性及安全性研究尚未见报道。为此,本文收集了 64 例早期宫颈癌和子宫内内膜癌术后预防性应用 HIPEC 患者的相关数据,总结报道如下。

对象与方法

一、研究对象

2016 年 5 月至 2017 年 4 月我院收治的妇科恶性肿瘤 103 例,其中早期宫颈癌和子宫内内膜癌行腹腔镜下子宫切除(或广泛子宫切除)及盆腔淋巴清扫术后立即预防性应用 HIPEC 的患者 64 例,患者年龄 48.4(24~65)岁。肿瘤类型包括宫颈癌 37 例(56.1%)、子宫内内膜癌 27 例(43.9%),均行预防性 HIPEC 1 次,加 HIPEC 后平均手术时间 4.4(3.5~7)h。FIGO 临床分期:宫颈癌 I 期 21 例(56.8%)、II A 期(16.2%)6 例、II B 期(27%)10 例,其中 I B2、II A2 及 II B 期患者予以先行辅助化学治疗,病灶局限后予以手术治疗;子宫内内膜癌 I 期 25 例(92.6%)、II 期 2 例(7.4%)。病理组织学类型:宫颈鳞癌 26 例(70.3%)、宫颈腺癌 11 例(29.7%);子宫内内膜腺癌 27 例(100%)。所有病例术前均有病理诊断,无手术禁忌证。术后根据病理情况加用放射治疗和(或)化学治疗。

二、HIPEC 治疗及监测指标

64 例早期妇科恶性肿瘤患者在完成腹腔镜下手术后立即行 HIPEC。所有患者均在手术谈话时签署 HIPEC 的知情同意书。在麻醉状态下,由套管针孔放置 HIPEC 专用引流管 4 条,并交叉固定于双侧膈肌下及盆腔处。使用 BR-TRG 系列体腔热灌注治疗系统(广州保瑞医疗技术有限公司)进行腹腔恒温热灌注化学治疗。热化学治疗灌注机具有精确的恒温系统,可使水温保持在 $(43.0 \pm 0.1)^\circ\text{C}$,灌注液为生理盐水 3 000 ml 加用铂类化学治疗药物,灌注速度 500~600 ml/min,持续灌注 1 h,灌注结束后留取腹腔灌注液行细胞学检查。

灌注过程中严密监测患者生命体征变化,注意补液量。HIPEC 治疗结束,探查盆腹腔无活动性出血,保留 1 条盆腔引流管作为术后引流管,24 h 后拔管,其余引流管即刻拔除。监测患者灌注后的临床症状及各种生化指标,包括有无发热、恶心呕吐、腹胀腹泻、血尿及下肢麻木等不良反应,观察有无下肢静脉血栓、盆腔感染、伤口愈合不良、肝肾功能异常、肠梗阻及骨髓抑制等并发症发生。

三、统计学处理

正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的计量资料以中位数(最小值~最大值)表示;计数资料以百分率表示。

结 果

一、临床疗效

所有患者均顺利完成 HIPEC。本组切除淋巴结 31(19~53)个,淋巴结转移阳性 6 例,淋巴结阳性检出率为 9.4%。29 例腹腔灌注液细胞学检查均未见确切癌细胞,其中 8 例(27.6%)患者检出退变坏死的核异质细胞,腹腔灌洗液细胞学检查正常率 72.4%(21/29)。

二、不良反应及并发症

64 例患者行 HIPEC 后一般状况、精神状态良好,无明显不适。预防性 HIPEC 后患者出现发热 4 例(6.3%)、恶心呕吐 4 例(6.3%)、腹痛腹胀 6 例(9.4%)、血尿 1 例(1.6%)及下肢麻木 8 例(12.5%),上述症状可自行缓解或经对症处理后缓解;血栓 6 例(9.4%)、盆腔感染 2 例(3.1%)、伤口愈合不良 1 例(1.6%)及骨髓抑制 3 例(4.7%),无肝、肾功能异常或肠梗阻等并发症,未出现需要终止治疗的严重不良反应,见表 1。

讨 论

1980 年 Spratt 等^[8]首次报道 HIPEC,之后国内外学者不断探索 HIPEC 的技术方法,从简单的灌注液加热后直接灌入法,逐渐改良为目前精准的腹腔热灌注治疗技术方法,HIPEC 已经成为较成熟的技术应用于临床。2016 年我国专家共识指出,HIPEC 用于预防与治疗胃癌、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具有独特的疗效^[9]。

早期妇科恶性肿瘤患者以手术治疗为主,术后根据患者病情需要辅助化学治疗、放射治疗、靶向

表 1 64 例腹腔热灌注化疗治疗不良 反应及并发症分析					
不良反应	未发生	轻	中	重	发生率
发热	60	4	0	0	(6.3)
恶心呕吐	60	3	1	0	(6.3)
腹痛腹胀	58	6	0	0	(9.4)
血尿	63	1	0	0	(1.6)
下肢麻木	56	8	0	0	(12.5)
血栓	58	6	0	0	(9.4)
盆腔感染	62	2	0	0	(3.1)
伤口愈合不良	63	1	0	0	(1.6)
肝肾功能异常	64	0	0	0	(0)
肠梗阻	64	0	0	0	(0)
骨髓抑制	61	2	1	0	(4.7)

治疗、生物治疗及中医中药等综合治疗，腹腔镜下盆腔淋巴清扫术广泛应用于早期妇科恶性肿瘤。相关研究表明超声刀气雾及 CO₂ 气腹对术后肿瘤细胞的种植、转移可能有促进作用，在腹腔镜手术环境中更容易形成种植转移，这一效应可能与气腹压力、烟囱效应和腹膜免疫缓解等相关；手术创伤中的细胞脱落、举宫器的挤压穿孔、淋巴清扫时淋巴液的渗漏等均可能导致肿瘤细胞脱落在手术野并最终导致腹腔种植转移^[10-11]。妇科恶性肿瘤一旦出现腹腔种植转移，平均生存期明显下降，腹膜转移病灶是影响患者预后的主要因素。有研究表明，应用 HIPEC 在一定程度上可改善发生腹膜转移患者的预后。在早期妇科恶性肿瘤患者预防性应用 HIPEC 对预防腹腔种植转移和改善患者预后可能具有重要的意义^[12]。

腹腔镜下子宫切除及盆腔淋巴清扫术后利用套管针穿刺孔放置 HIPEC 专用引流管，不增加切口，简便易行。妇科恶性肿瘤术后立即行 HIPEC 的优势在于：HIPEC 是在术后立刻进行，这时候腹腔没有粘连，且肿瘤负荷量最小^[13]。高温提高肿瘤细胞对细胞膜的通透性，有利于化学治疗药物的渗透和吸收，从而保持细胞内较高的药物浓度，同时利用肿瘤细胞不耐热，易在高热环境下变性坏死等特性，杀灭残留于盆腹腔中的少量癌细胞和减少肿瘤细胞的扩散及种植^[14]。本研究中，腹腔灌洗液虽未见确切癌细胞，但 8 例检出退变坏死的核异质细胞，说明 43℃ HIPEC 对腹腔存在的核异质细胞有直接杀伤以及冲刷清洗作用，在一定程度上可能

减少腹膜内转移。研究显示，HIPEC 后能够清除核异质细胞，推测可能对减少患者的腹腔种植转移及提高 5 年生存率有益，这尚待后续的进一步随访追踪，以及联合设计良好的前瞻性研究，以证实预防性 HIPEC 的短期疗效和远期疗效。

HIPEC 常见的不良反应有恶心、呕吐、腹胀、腹泻等，常见并发症包括盆腔感染、肠梗阻、骨髓抑制等^[15-16]。本研究采用 BR-TRG 系列体腔热灌注进行腹腔恒温化学治疗，精确地把温度控制在 (43.0±0.1)℃，保证了整个热灌注治疗过程温度的稳定性和热疗的效果。灌注过程中未出现需要终止治疗的严重不良反应，HIPEC 后部分患者出现发热、恶心呕吐、明显腹痛腹胀、血尿、下肢麻木等不良反应，上述症状可自行缓解或经对症处理后很快恢复正常。1 例伤口愈合不良，予以伤口定期换药，加强营养，很快正常愈合；2 例盆腔感染，予以加强抗生素治疗得到控制；6 例血栓，手术时间 5.5(4.5~7)h，其中 4 例为腓肠肌肌间静脉阻塞，1 例胫后静脉血栓，1 例下肢深静脉血栓，予以低分子肝素钠加华法林等治疗后血管恢复通畅，未发生严重的栓塞疾病如肺栓塞等。血栓形成除了与手术时间长、截石位小腿肌压迫、气腹压迫等因素有关外，还可能与热灌注治疗造成血容量重新分布有关。建议 HIPEC 时把截石位及时改为平躺位，术中及术后注意水电解质平衡防止脱水，术后常规予以低分子肝素钠抗凝治疗，穿减压弹力袜及进行气囊物理治疗，对下肢进行按摩，并尽早对下肢进行主动或被动功能锻炼及下床活动以预防血栓的形成；3 例骨髓抑制，均为轻度的白细胞降低，予以对症处理后升至正常，考虑到主要是与化学治疗药物有关，无患者发生肝、肾功能异常；无出现肠梗阻等并发症。以上说明在早期妇科恶性肿瘤患者中行腹腔镜子宫切除及盆腔淋巴清扫术后立即进行预防性 HIPEC 是相对安全的。

综上所述，在早期子宫内膜癌及宫颈癌患者实施腹腔镜下子宫切除术(或广泛子宫切除术)及盆腔淋巴清扫术后预防性应用 HIPEC，可能有利于清除脱落于腹腔的肿瘤细胞，以达到提高治疗效果的目的。腹腔镜下盆腔淋巴清扫术后立即行 HIPEC，置管简单，未增加新的创伤。在麻醉状态下，HIPEC 患者无自觉不适感，是一种可行的恶性肿瘤辅助治疗方法。今后需进一步总结经验，尽可能降低其不良反应及并发症，尤其是注意下肢静脉血栓的防治，联合设计良好的前瞻性研究，以证实 HIPEC

在早期妇科恶性肿瘤中预防腹腔种植转移的作用。

参 考 文 献

- [1] 杨越波, 李小毛, 向阳. 子宫肿瘤. 北京: 人民军医出版社, 2011: 190.
- [2] 李小毛, 杨晓辉, 叶辉霞, 杨越波, 叶敏娟. 早期子宫内膜癌患者腹水细胞学检查阳性的危险因素及其对预后的影响. 实用妇产科杂志, 2015, 31 (8): 591-595.
- [3] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66 (1): 7-30.
- [4] Facchiano E, Scaringi S, Kianmanesh R, Sabate JM, Castel B, Flamant Y, Coffin B, Msika S. Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for the treatment of malignant ascites secondary to unresectable peritoneal carcinomatosis from advanced gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*, 2008, 34 (2): 154-158.
- [5] Yan TD, Deraco M, Baratti D, Kusamura S, Elias D, Glehen O, Gilly FN, Levine EA, Shen P, Mohamed F, Moran BJ, Morris DL, Chua TC, Piso P, Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience. *J Clin Oncol*, 2009, 27 (36): 6237-6242.
- [6] Abu-Zaid A, Azzam AZ, AlOmar O, Salem H, Amin T, Al-Badawi IA. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for managing peritoneal carcinomatosis from endometrial carcinoma: a single-center experience of 6 cases. *Ann Saudi Med*, 2014, 34 (2): 159-166.
- [7] 腹腔热灌注化疗技术临床应用专家协作组. 腹腔热灌注化疗技术临床应用专家共识(2016 版). 消化肿瘤杂志 (电子版), 2016, 8 (3): 125-129.
- [8] Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, Sherrill W, McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res*, 1980, 40 (2): 256-260.
- [9] Li Y, Zhou YF, Liang H, Wang HQ, Hao JH, Zhu ZG, Wan DS, Qin LX, Cui SZ, Ji JF, Xu HM, Wei SZ, Xu HB, Suo T, Yang SJ, Xie CH, Yang XJ, Yang GL. Chinese expert consensus on cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal malignancies. *World J Gastroenterol*, 2016, 22 (30): 6906-6916.
- [10] Yu G, Tang B, Yu PW, Peng ZH, Qian F, Sun G. Systemic and peritoneal inflammatory response after laparoscopic-assisted gastrectomy and the effect of inflammatory cytokines on adhesion of gastric cancer cells to peritoneal mesothelial cells. *Surg Endosc*, 2010, 24 (11): 2860-2870.
- [11] Sodek KL, Murphy KJ, Brown TJ, Ringuette MJ. Cell-cell and cell-matrix dynamics in intraperitoneal cancer metastasis. *Cancer Metastasis Rev*, 2012, 31 (1-2): 397-414.
- [12] Delotte J, Desantis M, Frigenza M, Quaranta D, Bongain A, Benchimol D, Bereder JM. Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of endometrial cancer with peritoneal carcinomatosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014, 172: 111-114.
- [13] Bakrin N, Cotte E, Sayag-Beaujard A, Raudrant D, Isaac S, Mohamed F, Gilly FN, Glehen O. Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of recurrent endometrial carcinoma confined to the peritoneal cavity. *Int J Gynecol Cancer*, 2010, 20 (5): 809-814.
- [14] Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, Kalantzi N, Grivas A, Efsthioi E, Giassas S. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22 (5): 1570-1575.
- [15] Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15 (9): 2426-2432.
- [16] Kim JH, Lee JM, Ryu KS, Lee YS, Park YG, Hur SY, Lee KH, Lee SH, Kim SJ. Consolidation hyperthermic intraperitoneal chemotherapy using paclitaxel in patients with epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol*, 2010, 101 (2): 149-155.

(收稿日期: 2017-07-08)

(本文编辑: 林燕薇)