

# 腹腔内热灌注化疗（HIPEC）联合 细胞减灭术的麻醉



Dr Rosemarie Kearsley<sup>1</sup>, Dr Sinead Egan<sup>2</sup>, Professor Conan McCaul<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Specialist Registrar, Mater Misericordiae University Hospital, Dublin, Ireland

<sup>2</sup>Specialist Registrar, Mater Misericordiae University Hospital, Dublin, Ireland

<sup>3</sup>Supervising Consultant, Consultant Anaesthetist, Mater Misericordiae University Hospital Ireland, University College Dublin, Dublin, Ireland

Edited by: Dr Alison Jackson, Specialist Anaesthetist, Waikato Hospital, Hamilton, New Zealand

Corresponding author e-mail: [rosemariekearsley@gmail.com](mailto:rosemariekearsley@gmail.com)

发表于 2018 年 5 月 15 日

## 关键点

- Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) is a technique which involves infusing chemotherapy heated to 腹腔内热灌注化疗（HIPEC）是指在腹腔内灌注温度 42.8°C-43.8°C 化学药物的治疗方法。
- 其通常在广泛减瘤手术（CRS）后使用。
- 在某些恶性肿瘤中，它可以提高患者 5 年生存率。
- 术中高温和大量液体置换引起的显著生理变化给麻醉带来了巨大挑战。
- 术中使用的化疗药物存在潜在的安全问题。

## 引言

腹腔内热灌注化疗（HIPEC）是将浓缩、高温的化疗药物直接灌注入腹腔的一种治疗方式。随着医疗发展，HIPEC 联合减瘤手术（CRS）已逐渐成为腹膜表面恶性肿瘤患者的一种有效、优选的复合疗法。以往，这类恶性肿瘤被认为是不治之症，只能采用姑息疗法。而 HIPEC 联合 CRS 疗法的使用使这些患者的中位生存期和五年生存率得到提高。该技术是在将腹膜表面肿瘤切除后即向腹腔内灌注入温度 42°C-43°C 的化学药物。其过程会导致生理和潜在的病理变化，影响围手术期护理。

## 发展史

在过去的几十年里，随着 CRS、HIPEC 及围术期管理，腹膜恶性肿瘤患者的治疗方式逐渐的发展和改善，见表 1。

An online test is available for self-directed Continuous Medical Education (CME). It is estimated to take 1 hour to complete. Please record time spent and report this to your accrediting body if you wish to claim CME points. A certificate will be awarded upon passing the test. Please refer to the accreditation policy [here](#).

[TAKE ONLINE TEST](#)

时间	进展
1930s	用辅助化疗或放疗来治疗卵巢肿瘤
1960s	主动细胞减灭术提高了卵巢癌 IV 期患者的生存率
1969	报告主动区域疗法治疗腹膜假粘液瘤患者取得成功
1977	高温腔内灌注液传输和输注系统设计成功；报导全身温热疗法减瘤术取得成功
1979	首位腹膜假粘液瘤患者接受超高温三胺硫磷治疗
1980s	对各种胃肠肿瘤的技术研究；靶向化疗药物的研发；初始试验腹腔化疗 vs 静脉化疗
1990s	腹膜癌指数;腹膜切开被正式描述
2000s	完整描述了减瘤手术评分，用于评估减瘤手术的范围

Table 1. Timeline of Developments in Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy<sup>1</sup>

## 手术指征

适应症于表 2 列出。

HIPEC 和 CRS 的适应症
结直肠、阑尾、胃、卵巢肿瘤的腹膜转移
腹膜假性粘液瘤
腹膜间皮瘤
侵袭性胃肠道肿瘤引起的少量腹膜播散
造成穿孔或侵犯邻近器官的胃肠道肿瘤
腹膜细胞学结果呈良性的胃肠肿瘤
产生单个腹膜种植的罕见肿瘤的治疗（如 Frantz 肿瘤）。
预防高风险患者的腹膜转移
减轻恶性腹水

Table 2. Surgical Indications for Cytoreductive Surgery (CRS) and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC)<sup>2,3</sup>

## 病人选择

对病人的适当选择是肿瘤细胞减灭完全成功的关键（表 3）。基础身体情况良好，无严重心肺疾病、年龄低于 70 岁较为理想，然而这并非必要条件。等待进行手术时，进行 CRS 和 HIPEC 的患者使用化疗情况下不应有疾病进展。

计分系统如 Sugarbaker 发明的腹腔肿瘤指数及最新的腹腔脏器表面疾病严重分数被用于评估腹腔疾病的严重程度，进而预测可能的结果。

HIPEC and CRS 的选择标准
医疗优化，根据美国心脏协会非心脏手术围手术期心血管评估和护理指南，无活动性心脏疾病
无腹壁外疾病、广泛的肝转移和严重的腹膜后疾病
年龄，70
腹膜疾病适合完全或接近完全切除

Table 3. Selection Criteria for Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) and Cytoreductive Surgery (CRS)

### 术前评估

与传统腹腔镜或开放手术过程比较，CRS 联合 HIPEC 治疗伴随着腹腔温度改变和液体增加，是一种侵入性的腹部外科方式。该方式带来的病理学影响可促使一些患者发生脏器衰竭。对拟行该方式治疗的患者行详细的术前评估十分重要。这些病人的心脏风险和其他主要的腹部手术一样。对患者的心肺功能详尽评估对评估患者应对术中生理改变的反应能力是必须的。心脏超声心动图和动态心脏评估也是需要的。同时还需进行全血细胞计数、凝血功能检测、电解质检查、尿液检查和肌酐水平的检测。此外，评估患者营养水平和术前白蛋白水平也十分重要。肾小球滤过率的监测可用来预测 HIPEC 引发患者急性肾损伤的风险。

### 外科技术

手术分为 3 步：

- 1) 探查：第一步以探查开始，腹腔镜下评估疾病进展程度或者直接沿腹中线切开进入腹腔，评估腹腔肿瘤。
- 2) 减瘤术：细胞减灭术是手术的一个步骤，术者将肉眼可见的肿瘤切除。可能涉及到器官摘除。
- 3) 化疗药物灌注：这一步腹腔内将灌注加热的化疗药物液体。

减瘤手术有别于单独的网膜切除术乃至完全的腹腔多器官（包括胃肠道、胰腺、脾脏、肝部分、胆囊、卵巢、子宫）切除术。腹膜切开也是常规进行的，然而这将增加术中出血。HIPEC 可通过开放技术或者密闭技术其中的一种进行。

开放技术（图 1）通过手动搅动腹部内容物，以确保高温、细胞毒性溶液的最佳分布，然而该技术可能由于温度丧失而使疗效下降（需要提高灌注液温度，肠道可有烫伤风险）或者次优暴露前肠壁，这样可能会导致细胞毒性液体溢出。



Figure 1. Open technique. (From Halkia et al, “Peritoneal carcinomatosis: intraoperative parameters in open (Coliseum) versus closed abdomen HIPEC”<sup>5</sup>; used with permission.)

与开放技术相比，密闭技术（图 2）防止温度丧失，减少药物溢出，且增加了药物渗透，但是难以使灌注液分部均匀。HIPEC 过程的持续时间取决于化学药物种类，其范围在 30 分钟至 2 小时之间。



Figure 2. Closed technique. (From Halkia et al<sup>5</sup>; used with permission.)

## HIPEC 治疗期间生理学改变

HIPEC 过程中各系统发生的生理学改变麻醉医生应该熟知。

心血管系统：心率和中心静脉压可升高，血压无明显变化。

呼吸系统：气道压升高，氧合指数下降，呼吸末二氧化碳水平升高。

肾脏系统：肾脏灌注下降，乳酸升高导致代谢性酸中毒。

凝血系统：高温相关凝血障碍，表现为血小板计数下降，凝血时间 PT 延长，国际标准凝血比率下降。

## 术中管理

## 液体管理

CRS 和高温化疗药物灌注期间，液体管理是很重要的。减瘤手术导致大量血液丢失，同时开腹手术也会导致腹内液体蒸发丢失。HIPEC 引起的腹内炎症可进一步导致围术期第三间隙液体丢失。心输出量监测、脉压监测、尿量监测以及床边监测在维持体液平衡和血流动力学稳定中十分有用。液体丢失可用晶体、胶体补充，也可以用全血、血浆补充。晶体和胶体的选择，限制性补液或者俞量补液的选择仍存在争议。总之，麻醉医生必须知道术中存在大量液体转移的情况并制定一个液体管理方案，保证各个系统和区域足够的灌注。

## 血流动力学管理

终末器官的灌注保障至关重要。为了应对与化疗药物相关的体温升高，外围会进行扩张。这使得心率增加以维持心输出量。在密闭技术中，由于腹内压力增加，导致气道压力和中心静脉压力增加。用生理盐水填充腹部和化疗对肺的作用有类似的效果【3,9】。

不建议进行侵入性心输出量监测，如经食管超声或漂浮导管。然而，更多的基础监测如有创动脉、中心静脉和尿量等都可实时有效地监测患者的血流动力学状态【3】。然而，应该谨记的是，由于腹内压升高，中央静脉压（CVP）不能准确地表示病人的前负荷水平。使用每搏变异度可能有助于指导在手术中的补液。

## 凝血功能管理

当对一个行减瘤手术和腹腔内热灌注化疗的患者进行麻醉时，有一个因素十分重要，就是可能会有一个与治疗过程相关的显著的凝血功能障碍。大约有三分之一的患者会出现某种需要输注血制品的凝血功能障碍【3】。根据腹膜肿瘤扩散指数所评估的疾病严重程度和出现凝血障碍的风险之间可能存在某种联系【10】。

凝血异常可以出现在减瘤手术阶段或腹腔内高温化疗阶段。在减瘤手术阶段，可能会有大量的失血从而需要输血，这增加了术中输血而导致的凝血功能异常的风险。在腹腔内高温化疗阶段，体温升高、蛋白质丢失、肿瘤或化疗毒性都可使凝血功能受到损害【3, 9】。

凝血功能障碍可以通过实验室检查进行监测，包括 INR、APTT 和 PT，以及使用血栓弹力图（TEG）或旋转血栓弹力图（ROTEM）进行床边检测。有一些证据表明，使用了环己酸可减少在减瘤手术中输注红细胞的需求【11】。考虑到在肿瘤外科术中输血可能与术后发病率的增加有关，可能会采用限制性的输血政策。

## 体温管理

广泛减瘤术与腹腔内热灌注化疗相结合，可导致体温过低或体温过低。在减瘤术中，由于大



范围的肿瘤切除和大面积的伤口暴露，有出现低体温的风险。体温过低增加了失血和手术伤口感染的风险，并改变了常用麻醉药物的药代动力学。必须努力防止这种体温过低的出现，可通过输入温热的液体、空气加压的暖流器和保温毯等，以及通过监测病人的体温和室温，确保病人体温正常【3】。在开始进行腹腔内化疗之前，人工低温可以通过降低静脉输液的温度和降低室温来开始，以防止后续的体温过高【8】。腹腔内高温化疗的载体溶液被加热到 42.8°C-43.8°C 时，体温可能上升到 40.58°C。这种高温增加了机体组织的需氧量，并可能引起代谢的增加，最终导致呼气末二氧化碳含量上升，以及随之而来的代谢性酸中毒。高体温还会使患者出现凝血障碍、肝肾功能障碍、神经病变和癫痫发作的风险增加。在 HIPEC 阶段，可以使用冷却毯和冷头巾或冷却块来帮助降低温度。

### 局部麻醉的作用

术中和术后的镇痛可以通过硬膜外镇痛来实现。良好的硬膜外镇痛可以减少术中和术后的阿片类药物的需求量。HIPEC 是一个痛苦的过程，疼痛评分与开胸手术的患者相似甚至更高。由于许多此类患者可能已经在术前建立了多种的镇痛方案，患者自控的硬膜外镇痛在理想的情况下是一种有效的辅助手段【12】。随着对术后通气的需求降低，硬膜外镇痛的阿片类药物节约效应降低了肠功能紊乱和弛缓的发生率。

### 化疗注意事项

腹腔内进行的化疗，可以采用比耐受剂量更大的量。通过加热，可以增加细胞的渗透性和代谢，从而增加其肿瘤的杀灭效果。

麻醉医师应该意识到化疗药物相关的副作用。除了常见的过敏反应，如脸红、恶心和呕吐，还应考虑化疗药物的直接心脏毒性作用。特别是顺铂引起的 QT 间隔的延长，还曾出现无脉性室性心动过速的病例报告。顺铂的肾脏毒性以及预防肾脏损伤也很有必要进行关注。其他目前常用的药物中，丝霉素 C 和阿霉素与骨髓毒性和神经毒性有关【3,9】。

### 手术室安全

手术室内化疗药物的使用增加可能给医护人员带来风险。医护人员可通过不同途径暴露于化疗药物，如通过污染的空气和肺部吸收，接触污染，操作灌流液或操作的对象、组织已暴露于化疗药物。同样需要注意的是，化疗 48 小时内的体液也被认为是污染的。开放手术中常采用塑料薄膜覆盖体腔以最大程度减少化疗药物暴露，并且在床单下安装烟雾排出器将蒸汽污染降到最低。理论上，腹腔镜手术可为术者提供最大程度的保护。对医护人员进行教育和培训对减少职业暴露的风险至关重要。应对医护人员实施常规医疗监测，包括常规血液检查及监测任何有害的副作用。环境空

气和生物监测表明,在严格遵守标准的安全和化学治疗方案的情况下,腹腔内化疗术对于病人及医护人员都是安全的。这些措施包括特殊准备的手术室、选择适当的人员、使用个人防护装备(PPE)、由专门的人员小心处理化疗药物和避免任何泄漏。所有医护人员在实施该操作的任何时候均需佩戴好个人防护设备,包括口罩,手套,防护服,和套鞋。普通外科手术口罩不足以提供防护;应该使用过滤式口罩,并每 2 小时进行更换。建议待双层手套,并且 30 分钟以内进行更换。戴双层手套可以提供较佳的保护,因为双层手套之间可形成一个空气夹层作为一个有效的保护屏障。此外也应该佩戴护目镜防止药物喷溅。足够的通风和使用烟雾排出器对控制空气污染至关重要。手术期间空调设备应连续工作。空气过滤器应为高效微粒空气过滤器(HEPA)类型,且门应密封关闭。应在门口放置使用化疗药物的警示牌提醒人员。

## 术后关怀

手术后,病人应该在重症监护室中得到监护,这取决于医院条件,包括重症监护室的条件或外科重症病房的条件。这是为了监测术后的生理变化,并允许对手术并发症进行处理或任何凝血功能障碍的纠正【14】。仔细的液体平衡状况评估和监测是很有必要的,因为在 HIPEC 之后可能发生血管舒张。在这种情况下可能需要应用血管加压剂,避免患者补液不敏感时采用过量液体复苏。

建议对这些患者进行早期肠内营养,因为营养对于促进伤口愈合和改善肠道转运功能至关重要【9】。

## 并发症

与所有的腹部大手术一样,有术后相关并发症的风险,如肠穿孔、吻合口渗漏、胆汁渗漏、瘘管形成、术后出血或感染,以及静脉血栓栓塞并发症。术后肠梗阻在 HIPEC 术后也很常见。

此外,可能还会有一些与化疗相关的并发症,比如短暂的白细胞减少和转氨酶异常,这可能会对手术相关并发症产生影响。

## 摘要

在面对行 HIPEC 的患者中,麻醉医师受到的挑战包括体液转移、温度变化、腹内压力升高和代谢率升高。在术中对液体管理和血液动力学监测保持警惕是极其重要的。以硬膜外镇痛的形式使用局部麻醉是疼痛管理的一个有用的辅助手段。考虑到凝血功能障碍的风险,可以采用床旁凝血功能监测。对于麻醉医师来说,掌握化疗安全性、处理方法以及对特定药剂的副作用

## 参考文献

1. Neuwirth MG, Alexander HR, Karakousis GC. Then and now: cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), a historical perspective. *J Gastrointest Oncol*. 2016;7(1):18-28.
2. Elias D, D, Dumont F, et al. Role of hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy in the management of Goeré peritoneal metastases. *Eur J Cancer*. 2013;50(2):332-340.
3. Raspe C, Piso P, Wiesenack C, et al. Anesthetic management in patients undergoing hyperthermic chemotherapy. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2012;25(3):348-355.
4. Arjona-Sánchez A, Medina-Fernández FJ, Muñoz-Casares FC, et al. Peritoneal metastases of colorectal origin treated by cytoreduction and HIPEC: an overview. *World J Gastrointest Oncol*. 2014;6(10):407-412.
5. Halkia E, Tsochrinis A, Vassiliadou DT, et al. Peritoneal carcinomatosis: intraoperative parameters in open (coliseum) versus closed abdomen HIPEC. *Int J Surg Oncol*. 2015; Article ID 610597, 6 p. DOI: 10.1155/2015/610597
6. Rodriugez Silva CR, Moreno Ruiz FJ, Estevez IB, et al. Are there intra-operative hemodynamic differences between the Coliseum and closed HIPEC techniques in the treatment of peritoneal metastasis? A retrospective cohort study. *World J Surg Oncol*. 2017;15 (1):51.
7. Schmidt C, Creutzenberg M, Piso P, Hobbhahn J, Bucher M. Peri-operative anaesthetic management of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Anaesthesia*. 2008;63(4):389-395.
8. Webb CA, Weyker PD, Moitra VK, et al. An overview of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion for the anesthesiologist. *Anesth Analg*. 2013;116(4):924-931.
9. Raspé C, Flother L, Schneider R, et al. Best practice for perioperative management of patients with cytoreductive surgery and HIPEC. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(6):1013-1027.
10. Hurdle H, Bishop G, Walker A, et al. Coagulation after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a retrospective cohort analysis. *Can J Anaesth*. 2017;64(11):1144-1152.
11. Sargant N, Roy A, Simpson S, et al. A protocol for management of blood loss in surgical treatment of peritoneal malignancy by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Transfusion Med*. 2016; 26(2):118-122.
12. Osseis M, Weyrech J, Gayat E, et al. Epidural analgesia combined with a comprehensive physiotherapy program after cytoreductive surgery and HIPEC is associated with enhanced post-operative recovery and reduces intensive care unit stay: a retrospective study of 124 patients. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(12):1938-1943.
13. Kyriazanos I, Kalles V, Stehpanopolous A, et al. Operating personnel safety during the administration of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Surg Oncol*. 2016;25(3):308-314.

福建省立医院

翻译 审校 吴晓丹



14. Mogel HD, Levine EA, Fino NS, et al. Routine Admission to intensive care unit after cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy: not always a requirement. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(5):1486-1495.



This work by WFSA is licensed under a Creative Commons Attribution- NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License. To view this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>