

胃肠肿瘤腹腔灌注化疗并发症防治 中国专家共识(2022版)

中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会并发症管理委员会 中国抗癌协会大肠癌专业委员会

通信作者:韩方海,Email: fh_han@163.com;王锡山,Email: wxshan1208@126.com

【摘要】 腹膜转移是胃肠道肿瘤常见的转移方式之一,腹腔灌注化疗(包括腹腔热灌注化疗和术中腹腔化疗药物灌注)不仅能有效提高腹腔药物浓度,而且也能降低系统性化疗药物所导致的全身不良反应,能显著延长腹膜转移患者的生存时间,改善患者生活质量。为进一步规范腹腔灌注化疗的推广应用,有关专业委员会已制订了腹腔灌注化疗专家共识,但腹腔灌注化疗过程中相关并发症的防治未见系统性指导意见。本共识在中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会并发症管理委员会和中国抗癌协会大肠癌专业委员会指导下,组织国内相关领域专家,根据国内外流程规范及相关文献报道,针对腹腔灌注化疗过程中出现的肺部感染、腹腔出血、发热、腹膜炎、肠梗阻、肠道功能障碍、吻合口出血、吻合口漏、灌注管口渗漏和感染、恶心呕吐、骨髓抑制以及肝肾功能障碍等常见并发症,在反复征求国内权威专家们的意见和讨论修改后形成一致意见,为并发症的预防和治疗提供参考。

【关键词】 胃肠肿瘤; 腹膜转移; 腹腔灌注化疗; 并发症; 共识

Chinese experts consensus on the prevention and treatment of complications caused by intraperitoneal perfusion chemotherapy for gastrointestinal tumors (2022 edition)

Member of Complication Management Committee of Colorectal Cancer Professional Committee of Chinese Medical Doctor Association, Professional Committee of Colorectal Cancer of China Anti Cancer Association

Corresponding authors: Han Fanghai, Email: fh_han@163.com; Wang Xishan, Email: wxshan1208@126.com

【Abstract】 Peritoneal metastasis is one of the common metastasis of gastrointestinal malignancy. Intraperitoneal chemotherapy (including hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and intraoperative intraperitoneal chemotherapy) not only can effectively increase the peritoneal drug concentration, but also can reduce side effects of systemic chemotherapy. It can significantly prolong the long term survival of patients with peritoneal metastasis and improve the quality of life. In order to standardize the popularization and application of intraperitoneal chemotherapy, relevant professional committees have formulated expert consensus on intraperitoneal chemotherapy. However, there is no systematic guidance on the prevention and treatment of related complications of intraperitoneal chemotherapy. Under the guidance of the Complications Management Committee of the Colorectal Cancer Professional Committee of the Chinese Medical Association and the Colorectal Cancer Professional Committee of the Chinese Anti-cancer Association, we organized domestic experts in relevant fields to formulate this consensus according to the procedural specifications and relevant literature reports. This consensus aims to summarize the causes of common complications of intraperitoneal chemotherapy such as pneumonia, intraperitoneal

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20220928-00396

收稿日期 2022-09-28 本文编辑 卜建红

引用本文:中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会并发症管理委员会,中国抗癌协会大肠癌专业委员会.胃肠肿瘤腹腔灌注化疗并发症防治中国专家共识(2022版)[J].中华胃肠外科杂志,2022,25(11):947-954.

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20220928-00396.



hemorrhage, fever, peritonitis, ileus, intestinal dysfunction, anastomotic bleeding, anastomotic leakage, leakage or infection of perfusion tube, nausea and vomiting, myelosuppression, hepatic or nephritic dysfunction. After repeatedly soliciting the opinions of domestic authoritative experts and their discussion and modification, a consensus was formed to provide effective reference for the prevention and treatment of complications.

【Key words】 Gastrointestinal neoplasms; Peritoneal metastasis; Intraperitoneal perfusion chemotherapy; Complication; Consensus

腹膜转移是胃肠肿瘤常见的转移方式之一。有约 20% 的胃癌和 4% 的结直肠癌患者在首次就诊时已发生腹膜转移, 约有 50% 的 T3~4 期胃癌和 5% 的 I~III 期结直肠癌患者在综合治疗后会以腹膜转移方式复发^[1-3]。腹膜转移患者可伴有肠梗阻或恶性腹水等严重并发症, 预后极差, 胃癌和结直肠癌腹膜转移患者中位生存期分别为 5~6 个月和 8~14 个月^[4-7]。针对晚期胃肠道恶性肿瘤患者, NCCN 指南推荐全身维持性化疗, 但因血-腹膜屏障导致腹腔化疗药物浓度低, 对转移性腹膜恶性肿瘤治疗效果欠佳^[8-10]。腹腔灌注化疗(包括腹腔热灌注化疗和术中腹腔化疗药物灌注)不仅能有效提高腹腔药物浓度, 而且也能降低系统性化疗药物所导致的全身不良反应^[11-14]。1980 年, Spratt 等^[15]发现, 肿瘤细胞与正常组织对温度耐受的差异性及其热-化疗的协同作用, 为腹腔热灌注化疗奠定了基础。大量研究表明, 腹腔灌注化疗能显著延长腹膜转移患者的生存时间, 降低发生率, 改善患者生活质量, 有效预防因腹膜转移而导致的肿瘤复发^[15-20]。

为规范腹腔灌注化疗的推广应用, 相关的腹腔热灌注化疗技术专家共识已于 2020 年发布^[21]。但腹腔灌注化疗过程中相关并发症的防治, 未见系统性指导意见。中国医师协会结直肠肿瘤专业委员

会并发症管理委员会和中国抗癌协会大肠癌专业委员会组织国内相关领域专家, 根据国内外流程规范及相关文献报道, 讨论制定了腹腔灌注化疗并发症防治专家共识, 以供临床参考。本共识采用牛津证据等级对相关研究进行分级^[22]。

腹腔灌注化疗常见并发症包括全身系统性并发症、胃肠道功能相关并发症和吻合口相关并发症以及化疗药物相关并发症, 针对上述并发症, 将其防治措施分别进行归纳。

一、全身系统性并发症

1. 肺部感染: 是胃肠道手术常见的并发症之一, 其发生率为 5%~40%^[23-24]。腹腔灌注治疗过程中, 大量液体进入腹腔, 容易导致膈肌的抬高和胸廓的扩张, 导致呼吸困难。腹腔灌注化疗药物的刺激, 会导致反应性胸水的产生, 增加患者肺部感染的发生率^[25-26]。一项多中心随机对照试验(randomized clinical trial, RCT)提示, 腹腔热灌注化疗组患者更易发生严重肺部感染, 是导致患者病死率明显升高的重要因素^[27]。

肺部感染的其他病因还包括呼吸系统疾病、营养不良、自身免疫力降低以及气管插管损伤等, 均有可能影响术后呼吸功能恢复。

专家共识 1: 在围手术期管理中, 术前叮嘱患

表 1 牛津证据等级^[22]

证据等级	定义
I	对多项 RCT 的系统评价 (I-a) 单项高质量的 RCT (95% CI 较窄) (I-b)
II	高质量的 CCT, 多项队列研究的系统综述 (II-a) 高质量的类实验研究, 单项队列研究 (包括质量欠佳的 RCT, 如随访率 < 80%) (II-b)
III	多项病例对照研究的系统综述 (III-a) 高质量的单项病例对照研究, 质量欠佳的类实验性研究, 高质量的质性研究 (III-b)
IV	权威专家组报告、系列个案分析、描述性研究、及质量欠佳的病例对照研究, 质性研究
V	未经分析评价的专家意见, 非循证的指南
推荐强度	
A	证据极有效, 可强烈推荐给所有临床人员
B	证据中度有效, 可考虑应用
C	证据在特定条件下有效, 应用时应谨慎

注: RCT 为随机对照试验; CCT 为临床对照研究

者掌握正确的咯痰和呼吸功能锻炼方法;对合并基础呼吸疾病的患者,需要先调节好患者的肺功能,再进行腹腔灌注治疗。必要时需要预防性使用抗生素;长期卧床的患者,应该鼓励其尽早下床活动,防止“坠积性肺炎”的发生(证据等级:Ⅳ类;推荐程度:B)。

2. 腹腔出血:胃肠肿瘤手术后,腹腔出血的发生率为 0.3%~2.0%^[28-29]。Ba 等^[30]的回顾性研究表明,腹腔灌注化疗不会增加患者的术后出血发生率。有研究表明,术中洛铂灌注化疗并不会增加腹腔出血的概率^[31]。

联合灌注化疗的胃肠肿瘤根治术后发生腹腔出血的可能原因有:(1)灌注液体冲击,导致线结或血管夹滑脱以及超声刀结扎血管的焦痂脱落;(2)手术操作过程所导致的周围脏器损伤,术中未能及时处理,灌注过程导致损伤加重而出血。

专家共识 2:灌注过程需要观察流出液的颜色,若颜色明显变红,提示腹腔出血可能性大,应马上停止灌注治疗,并观察是否有活动性出血,必要时需即刻剖腹探查(证据等级Ⅳ类;推荐程度:C)。

3. 发热:腹腔热灌注治疗可以通过高温杀伤肿瘤细胞,治疗过程通常持续 1 h。高热的灌注液在杀死腹腔肿瘤细胞的同时,也容易导致患者体温升高,其体温一般在 37.5℃~38.5℃之间波动。“腹腔热灌注化疗技术临床应用专家共识”对腹腔热灌注化疗的温度标准做了明确规定:温度需控制在 43℃,波动<0.1℃;恶性肿瘤在 43℃的灌注液持续 1 h 会出现不可逆的损伤,但正常组织却可以耐受 47℃持续 1 h^[21]。

专家共识 3:当患者出现体温>38.5℃时,建议停止治疗,密切观察患者体温,若恢复正常,可继续进行;若不能恢复,则需要考虑是否合并感染。若在治疗后 3 h 内仍未恢复,同样需要考虑是否合并感染(证据等级:Ⅳ类;推荐程度:C)。

4. 腹膜炎:胃肠道肿瘤术后腹膜炎的病死率高,容易引起肠粘连或肠梗阻等。由于腹腔灌注治疗液在腹腔的进出,因此感染源进入腹腔内的概率增大,腹膜炎的发病率升高。此外,化疗药物的灌注可以诱发药物性腹膜炎。可以通过患者的症状和腹膜刺激征等进行初步诊断。

专家共识 4:为患者进行腹腔灌注治疗时,需要:(1)严格进行无菌操作,尽可能地预防腹膜炎的发生;(2)若是考虑药物引起的腹膜炎,当症状较轻

时可先降低化疗药物的浓度,继续治疗,当症状较严重时则需立刻停止治疗(证据等级:Ⅳ类;推荐程度:C)。

二、局部并发症

(一)胃肠道相关并发症

1. 肠梗阻:肠梗阻是腹腔热灌注化疗的常见并发症之一,占因并发症再入院病例总数的 15.1%^[32-33]。临床症状可出现以下表现:腹痛腹胀、恶心呕吐或者停止肛门排气排便。体格检查可见脱水及肠管扩张等相关体征,如发热、黏膜干燥、腹部膨隆、肠型、胃肠蠕动波和肠鸣音亢进等。引起肠梗阻发生的常见原因:(1)灌注液温度过高^[34];(2)术中操作损伤肠管浆膜层,造成浆膜表面炎症反应;(3)腹腔感染或腹膜炎导致肠管间粘连及发生机械性肠梗阻^[35];(4)患者自身的其他相关疾病。

专家共识 5:主要防治措施:(1)精准控制灌注液温度;(2)轻柔操作,减少不必要损害;(3)严格无菌操作,避免腹膜炎的发生。当肠梗阻一旦发生,需要马上对患者进行液体复苏和水电解质平衡、营养支持等治疗;完善相关影像学检查以判断是高位肠梗阻还是低位肠梗阻,完全性肠梗阻还是不完全性肠梗阻;监测是否有肠缺血迹象。在保守治疗情况下,如出现肠缺血、肠穿孔等表现,应积极手术治疗(证据等级:Ⅲ-b类;推荐程度:C)。

2. 胃肠道功能障碍:是腹腔灌注化疗常见并发症之一。Zhou 等^[31]研究表明,腹腔灌注化疗并不增加术后胃肠道相关并发症的发生率。一项旨在探讨晚期结直肠癌根治术中氟尿嘧啶腹腔化疗的安全性和长期临床疗效的研究结果显示,试验组和对照组在腹胀和腹痛等方面的差异无统计学意义^[25]。腹腔灌注化疗过程中出现腹胀或腹痛的主要因素为,迅速进入腹腔的大量液体的流动、高温和药物高浓度等的刺激所致。

专家共识 6:主要预防措施包括:(1)注意患者饮食恢复进程,根据患者个体差异制定合适的饮食计划;(2)精准控制灌注治疗的输入速度和量,逐渐将灌注的液体容量增加到治疗量;(3)灌注治疗过程中可行辅助镇痛治疗;(4)治疗结束后缓慢释放灌注液。一旦患者发生腹痛或腹胀,尽快分析原因,尽早去除病因后对症治疗。治疗方式包括调整饮食、补充益生菌、使用抗生素和抗痉挛药及神经调节剂等^[36](证据等级:Ⅳ类;推荐程度:C)。

(二)吻合口相关并发症

1. 吻合口出血: 多项研究表明, 胃肠道肿瘤术中灌注化疗不会增加吻合口出血的发生率^[37]。一项旨在评价结直肠癌患者术中雷替曲塞腹腔灌注化疗的安全性的研究结果显示, 试验组和对照组吻合口出血并发症的发生率差异无统计学意义。

专家共识 7: 腹腔灌注治疗时严格控制灌注液进出速度, 避免吻合口出血。当患者引流管引流出鲜血或出现呕血, 则需考虑为吻合口出血, 此时需及时终止灌注治疗。对单纯吻合口出血, 电子胃镜和电子结肠镜, 是诊断吻合口出血的重要方法。非手术治疗方法主要包括密切观察、血管介入栓塞和内镜治疗; 内镜下使用止血夹或喷洒止血药往往可以获得良好的止血效果, 避免二次手术。若上述方法仍无法很好地控制出血, 则需考虑手术止血(证据等级: IV 类; 推荐程度: B)。

2. 吻合口漏: 吻合口漏是胃肠道肿瘤术后联合腹腔灌注化疗常见的并发症之一。发生吻合口漏的影响因素有很多, 包括吻合口张力过大或局部供血不良、机体自身的原因如营养状态差、贫血、低蛋白血症等以及热灌注或灌注化疗的药物对吻合口的刺激。关于术中腹腔灌注化疗是否增加吻合口漏, 文献报道并不一致^[25, 38-40]。一项只使用氟尿嘧啶的腹腔灌注化疗提示, 这种方法不会增加吻合口漏和其他相关并发症的发生率, 同时会改善患者的预后。Zhang 等^[40]和 Yuan 等^[25]的 RCT 试验提示, 腹腔灌注氟尿嘧啶化疗不会增加吻合口漏的发生率。但是, Wang 等^[39]的回顾性研究表明, 术中腹腔灌注洛铂(60 mg)显著增加了吻合口漏的发生率。而另外一个回顾性研究则提示, 术中灌注丝裂霉素 C(10 mg/m²)和氟尿嘧啶(15 mg/kg)不会增加术后吻合口漏的发生率。Baron 等^[41]和 Fan 等^[42]的研究同样提示, 在结直肠癌和胃癌中腹腔灌注化疗不增加吻合口漏的发生率。

专家共识 8: 吻合口漏主要的预防措施有: (1) 术中充分游离, 减少吻合口张力, 保证其血供; (2) 围手术期充分营养支持治疗, 包括输注白蛋白或血浆; (3) 灌注治疗后充分冲洗(证据等级: II-a 类; 推荐程度: B)。

(三) 灌注管口渗液或感染

研究表明, 腹腔热灌注治疗的早期阶段, 发生相关性感染风险显著增加, 其发生率为 43%, 且感染多发生在接受治疗的 7 d 内^[43]。腹腔热灌注治疗增加感染风险的因素包括但不限于: (1) 由于热灌

注管数量的增加, 灌注管口渗液和感染的概率也大大增加; (2) 灌注治疗过程中, 腹腔内压力增大, 灌注液就容易通过灌注管间隙渗出; (3) 灌注液温度较高, 且有可能是高浓度的化疗药物, 会造成灌注管口周围的皮肤及皮下组织的坏死, 从而增加感染风险^[44]。

专家共识 9: 在灌注治疗的过程中, 需要密切关注灌注管口周围的皮肤颜色及敷料的干洁情况: (1) 若出现皮肤缺血表现, 如颜色发黑等, 需马上停止治疗并拔除灌注管; (2) 若灌注管口敷料浸湿, 应及时更换; (3) 必要时可缝合加固灌注管孔, 适当减小腹腔内灌注容量以降低腹压; (4) 若发生感染, 及时应用相应的抗菌药物以及积极予以换药, 避免感染加重导致更严重的并发症(证据等级: IV 类; 推荐程度: C)。

三、腹腔灌注化疗药物常见并发症

1. 恶心和呕吐: 患者腹部手术后镇痛药物的使用, 可增加腹腔热灌注治疗后出现恶心、呕吐的概率。当出现恶心、呕吐时, 不仅降低生活质量, 而且影响治疗效果, 甚至会引起患者腹压增高, 导致切口疝形成或反流误吸等不良后果。

专家共识 10: 有效的防治措施包括: 术前严格 8 h 禁食; 对术后出现恶心呕吐概率较高的患者, 尽量选择丙泊酚麻醉; 术中应给予充足的补液, 避免脑组织缺血缺氧; 术后避免使用镇痛泵, 可予非甾体抗炎药。针对全身化疗, 高致吐性方案, 预防恶心、呕吐首选 5-HT₃ 受体拮抗剂+地塞米松+NK-1 受体拮抗剂; 中致吐性方案, 推荐 5-HT₃ 受体拮抗剂+地塞米松; 低致吐性方案, 推荐 5-HT₃ 受体拮抗剂和多巴胺受体拮抗剂(如甲氧氯普胺)地塞米松或氯丙嗪预防呕吐(证据等级: II-a 类; 推荐程度: C)。

2. 骨髓抑制: 腹腔灌注化疗常用的化疗药物包括铂类及氟尿嘧啶, 其骨髓抑制发生率为 2.1%~18.0%^[30, 45-46]。其机制主要在于化疗所用药物本身的骨髓抑制效应, 主要表现为白细胞计数和血小板计数的降低。一项回顾性分析显示: 在 1 200 例接受过腹腔灌注化疗的胃癌患者中, 2.1% 的病例出现了较明显的骨髓抑制^[30]。影响骨髓抑制的发生因素主要包括: (1) 患者的年龄和体表面积差异^[26]; (2) 所使用化疗药物的种类和剂量。有研究发现, 应用第三代铂类药物——洛铂(60 mg+5% 葡萄糖 500 ml)进行腹腔灌注化疗, 对骨髓功能无显著影响^[31]。

专家共识 11: 对于腹腔灌注化疗后的骨髓抑制,主要的预防措施包括:(1)对于既往未行新辅助化疗、预期可能出现严重粒细胞减少的患者,对化疗药物进行减量甚至不进行灌注化疗;(2)对于既往已行新辅助化疗的患者,既往化疗后出现中性粒细胞减少虽无发热,但出现严重的、持续时间较长的化疗相关粒细胞减少的患者,在化疗期间应积极监测血常规等指标,做到早诊断、早治疗,在患者出现血细胞减少时开始予以对症治疗。目前不建议使用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)预防性升白治疗(证据等级:II-b类;推荐程度:C)。

3. 肝、肾功能受损:目前尚无有关腹腔灌注化疗与肝、肾功能损伤的临床研究数据。据既往研究结果提示,有 55% 的肿瘤患者会出现肾小球滤过率 <90 ml/min, 15% 的患者甚至会出现滤过率 <60 ml/min 的情况^[47]。

造成肝肾功能损伤的原因主要是化疗药物本身,腹腔灌注化疗虽然减少了肝脏首过效应,但化疗药仍需通过肝、肾进行代谢。铂类为灌注化疗常用药物,一代和二代铂类具有典型的肾毒性;同时有部分患者在行灌注化疗前因伴随肝脏转移,需同时行肝脏相关手术治疗。

专家共识 12: 预防腹腔灌注化疗期间出现肝功能异常,术前和术后应密切监测肝功能,术后 5 d 内需每隔 1 d 定期检测肝功能指标,包括胆红素、白蛋白、谷丙转氨酶及谷草转氨酶等。腹腔灌注化疗期间的肝功能异常主要表现为转氨酶的升高,但通常不会超过正常值 10 倍,给予护肝药物对症处理后则可降低。若出现明显的肝功能受损情况,应及时停药,待肝功能恢复后方可考虑重新减少药物剂量(证据等级:IV类;推荐程度:C)。

四、胃肠道肿瘤术中灌注化疗药物特殊的并发症

1. 氟尿嘧啶:氟尿嘧啶腹腔灌注用量标准为 300 mg/m²。Zhang 等^[40]的随机对照试验比较了术中使用氟尿嘧啶灌注化疗联合手术切除与单纯传统手术切除两组患者,结果显示,术中氟尿嘧啶灌注化疗组未出现严重的化疗相关不良反应。在研究的第 1 天、第 4 天和第 7 天,两组之间中性粒细胞减少症、血小板减少症、肝损伤和肾损伤的发生率差异无统计学意义;其他不良反应的发生率包括口腔黏膜炎和腹泻等,两组差异也无统计学意义。国内一项临床试验的结果显示,腹腔植入氟尿嘧啶缓

释剂,对肝肾功能的影响差异无统计学意义^[25]。另一项临床试验结果显示,结直肠癌患者治疗期间,氟尿嘧啶腹腔灌注化疗并不明显增加化疗相关不良反应^[48]。

专家共识 13: 应用氟尿嘧啶进行腹腔灌注化疗较为安全且不良反应轻微。预防和治疗的措施包括需保持口腔卫生和进食易消化的富含维生素的食物,情况严重时给予镇痛、保护黏膜、抗感染等对症治疗。发生手足综合征后可根据严重程度使用局部麻醉剂(如利多卡因贴剂)或口服塞来昔布、维生素 B₆ 和糖皮质激素等治疗(证据等级:II-b类;推荐程度:C)。

2. 铂类:是常见的腹腔化疗药物。目前顺铂和奥沙利铂在腹腔灌注化疗中应用最为广泛。Tsuji-tani 等^[49]在剂量递增试验中发现,腹腔灌注顺铂化疗过程中常伴有短暂性肝功能损害和恶心症状,推荐腹腔灌注化疗剂量为 100 mg/m²。进一步研究发现,有 28.71% 的患者使用顺铂腹腔灌注化疗后出现急性肾功能损害;当顺铂(75 mg/m²)与丝裂霉素(20 mg/m²)联合腹腔灌注化疗时,33% 的患者会出现急性肾功能损害,但是氨磷汀的使用可将该比例降低到 13%^[50]。Elias 等^[51]研究发现, 460 mg/m² 奥沙利铂腹腔灌注时,可获得最大的腹腔药物浓度和血浆药物浓度,此时腹腔药物浓度是血浆药物浓度的 25 倍,而且血浆药物浓度与静脉持续性给药奥沙利铂(130 mg/m²)的血浆药物浓度相当。为维持药物稳定性,奥沙利铂需 5% 的葡萄糖作为溶媒。Bouhadjari 等^[52]对 Stewart 等^[53]的研究进行回顾性分析发现,在采用丝裂霉素 C 或奥沙利铂腹腔灌注化疗的患者中,有 86% 的患者会出现高血糖症状,其中 66% 的患者需要通过胰岛素控制血糖,同时奥沙利铂腹腔灌注化疗后最常见的不良反应还有腹腔出血(23%)、神经病变(19%)、血小板减少(13%)和腹水(4%)^[54]。Zhou 等^[31]研究发现,术中应用第三代铂类药物——洛铂(60 mg+5% 葡萄糖 500 ml)腹腔灌注化疗对骨髓功能无显著影响,不增加术后肝肾毒性的发生率,具有良好的安全性。

专家共识 14: 在使用铂类进行腹腔灌注时,建议优先考虑洛铂和奥沙利铂。在腹腔灌注化疗中使用顺铂时,需要积极的围手术期水化和密切关注患者肝肾功能,可以使用氨磷汀减少重度肾损害。使用奥沙利铂灌注过程中,需关注患者血糖情况,尤其是糖尿病患者(证据级别:III-b类,推荐程度:B)。

3. 雷替曲塞:是抗代谢类叶酸类似物,它比氟尿嘧啶的抑瘤活性更高。目前,雷替曲塞在许多国家已被批准成为氟尿嘧啶的替代用药。Qiu 等^[55]发现,用雷替曲塞对患有腹膜转移性结直肠癌的荷瘤小鼠进行腹腔热灌注化疗,没有观察到严重的不良反应。Zhao 等^[56]探究手术期间雷替曲塞腹腔化疗的安全性时发现,腹腔灌注雷替曲塞(4 mg 雷替曲塞+500 ml 生理盐水)相较于对照组(腹腔灌注 500 ml 生理盐水)的不良反应及术后并发症差异无统计学意义($P>0.05$),两组患者手术前后并不增加血液毒性($P>0.05$)。最常见的不良反应是腹痛(16.7%)和肝毒性(12.5%),所有的不良反应均是轻中度,因此具备良好的安全性和有效性。

专家共识 15:在进行腹腔灌注化疗时可以考虑使用雷替曲塞。雷替曲塞的不良反应最常见的是腹痛、转氨酶升高、骨髓抑制和恶心、呕吐。在腹腔灌注化疗中使用雷替曲塞时,需密切关注患者的肝功能和血细胞升降情况。在预防和治疗其不良反应方面,可参照其他化疗药物给予对症处理,在药物使用剂量上可评估患者实际情况决定是否减量甚至停用(证据级别:III-b类,推荐程度:C)。

《胃肠肿瘤腹腔灌注化疗并发症防治专家共识》编写委员会成员名单

主任委员(按姓氏汉语拼音首字母顺序):戴勇(山东大学齐鲁医院)、丁克峰(浙江大学附属第二医院)、房学东(吉林大学附属第二医院)、韩方海(中山大学孙逸仙纪念医院)、王锡山(中国医学科学院肿瘤医院)、徐忠法(山东医科大学附属肿瘤医院)

委员会成员(按姓氏汉语拼音首字母顺序):陈利生(广西医科大学附属第一医院)、陈瑛罡(中国医学科学院肿瘤医院深圳分院)、陈志奇(大庆油田总医院)、程勇(重庆医科大学附属第一医院)、戴勇(山东大学齐鲁医院)、杜建军(上海交通大学附属华山医院)、樊林(西安交通大学附属第一医院)、高峰(联勤保障部队第九四〇医院)、关旭(中国医学科学院肿瘤医院)、韩加刚(首都医科大学附属朝阳医院)、何显力(空军军医大学附属唐都医院)、季刚(空军军医大学附属西京医院)、计勇(广东省佛山市第一人民医院)、江波(山西省肿瘤医院)、靖昌庆(山东医科大学附属省立医院)、剧永乐(广东省顺德中心医院)、康亮(中山大学附属第六医院)、兰平(中山大学附属第六医院)、李德川(浙江省肿瘤医院)、李乐平(山东医科大学附属省立医院)、李太原(江西大学附属第一医院)、李小军(陕西省人民医院)、李心翔(上海复旦大学肿瘤医院)、李勇(广东省人民医院)、李正荣(南昌大学第一附属医院)、刘海义(山西省肿瘤医院)、刘洪俊(山东

医科大学附属省立医院)、刘明(中国医学科学院肿瘤医院)、刘骞(中国医学科学院肿瘤医院)、刘正(中国医学科学院肿瘤医院)、刘忠臣(上海第十人民医院)、卢云(青岛大学附属医院)、罗华友(昆明医科大学第一附属医院)、潘凯(广东深圳市人民医院)、钱锋(陆军军医大学西南医院)、钱晓萍(南京鼓楼医院)、裘正军(上海市第一人民医院)、孙凌宇(哈尔滨医科大学附属第一医院)、孙学军(西安交通大学附属第二医院)、唐卫中(广西医科大学附属第一医院)、王贵英(河北医科大学附属第二医院)、王贵玉(哈尔滨医科大学附属第二医院)、王海江(新疆医科大学肿瘤医院)、王康(四川省人民医院)、王小忠(汕头大学医学院附属医院)、王振军(首都医科大学附属朝阳医院)、王振宇(中国医科大学附属第一医院)、王自强(四川大学华西医院)、韦焯(上海复旦大学附属中山医院)、魏正强(重庆医科大学附属第一医院)、夏立建(山东省千佛山医院)、许剑民(上海复旦大学附属中山医院)、徐晔(上海复旦大学附属肿瘤医院)、燕锦(四川省人民医院)、燕速(青海大学附属第一医院)、杨斌(中山大学孙逸仙纪念医院)、杨春(四川省人民医院)、杨道贵(山东聊城市人民医院)、杨熊飞(甘肃省人民医院)、姚宏伟(首都医科大学附属友谊医院)、叶颖江(北京大学人民医院)、袁维堂(郑州大学附属第一医院)、曾玉剑(昆明医科大学附属第一医院)、张成武(青海大学附属第一医院)、张森(广西医科大学附属第一医院)、赵任(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、周少飞(青岛市市立医院)

执笔:杨斌(中山大学孙逸仙纪念医院)、陈瑛罡(中国医学科学院肿瘤医院深圳分院)、周声宁(中山大学孙逸仙纪念医院)、钟林(中山大学孙逸仙纪念医院)、谭嘉男(中山大学孙逸仙纪念医院)、钟广宇(中山大学孙逸仙纪念医院)、赖东明(中山大学孙逸仙纪念医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Sugarbaker PH, Yonemura Y. Clinical pathway for the management of resectable gastric cancer with peritoneal seeding: best palliation with a ray of hope for cure[J]. *Oncology*, 2000,58(2):96-107. DOI: 10.1159/000012086.
- [2] Bando E, Yonemura Y, Takeshita Y, et al. Intraoperative lavage for cytological examination in 1,297 patients with gastric carcinoma[J]. *Am J Surg*, 1999,178(3): 256 - 262. DOI: 10.1016/s0002-9610(99)00162-2.
- [3] Segelman J, Granath F, Holm T, et al. Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer[J]. *Br J Surg*, 2012,99(5):699-705. DOI: 10.1002/bjs. 8679.
- [4] Yonemura Y, Bandou E, Kawamura T, et al. Quantitative prognostic indicators of peritoneal dissemination of gastric cancer[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2006,32(6):602-606. DOI: 10.1016/j.ejso. 2006.03.003.
- [5] Sangisetty SL, Miner TJ. Malignant ascites: a review of prognostic factors, pathophysiology and therapeutic measures[J]. *World J Gastrointest Surg*, 2012,4(4):87-95. DOI: 10.4240/wjgs.v4.i4. 87.
- [6] Rovers KP, Simkens GA, Vissers PA, et al. Survival of

- patients with colorectal peritoneal metastases is affected by treatment disparities among hospitals of diagnosis: a nationwide population-based study[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 75:132-140. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.12.034.
- [7] Tseng J, Bryan DS, Poli E, et al. Under-representation of peritoneal metastases in published clinical trials of metastatic colorectal cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(6): 711-712. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30336-4.
- [8] van Stein RM, Aalbers A, Sonke GS, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for ovarian and colorectal cancer: a review[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(8): 1231-1238. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.0580.
- [9] Ceelen W, Ramsay RG, Narasimhan V, et al. Targeting the tumor microenvironment in colorectal peritoneal metastases[J]. *Trends Cancer*, 2020, 6(3):236-246. DOI: 10.1016/j.trecan.2019.12.008.
- [10] Feingold PL, Kwong ML, Sabesan A, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer and other less common disease histologies: is it time? [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2016, 7(1): 87-98. DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.098.
- [11] 中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会腹膜肿瘤专业委员会. 结直肠癌腹膜转移预防和治疗腹腔用药中国专家共识 (V2019)[J/CD]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2019, 8(4):329-335. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2019.04.002.
- [12] 中国医师协会结直肠肿瘤专委会腹膜肿瘤专业委员会. 结直肠癌腹膜转移诊治中国专家意见(2017)[J/CD]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2017, 6(5):360-366. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2017.05.002.
- [13] Bin Y, Lan D, Bao W, et al. SOX combined with intraperitoneal perfusion of docetaxel compared with DOS regimen in the first-line therapy for advanced gastric cancer with malignant ascites: a prospective observation [J]. *Trials*, 2022, 23(1): 211. DOI: 10.1186/s13063-022-06143-w.
- [14] 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. DOI:10.1080/02656736.2017.1291999.
- [15] Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, et al. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy [J]. *Cancer Res*, 1980, 40(2):256-260.
- [16] Helderma R, Löke DR, Kok HP, et al. Variation in clinical application of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a review[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(1). DOI: 10.3390/cancers11010078.
- [17] Fushida S, Kinoshita J, Kaji M, et al. Phase I/II study of intraperitoneal docetaxel plus S-1 for the gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71(5): 1265-1272. DOI: 10.1007/s00280-013-2122-0.
- [18] Fujiwara Y, Takiguchi S, Nakajima K, et al. Intraperitoneal docetaxel combined with S-1 for advanced gastric cancer with peritoneal dissemination[J]. *J Surg Oncol*, 2012, 105(1):38-42. DOI: 10.1002/jso.22057.
- [19] Yang XJ, Huang CQ, Suo T, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial[J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(6): 1575-1581. DOI: 10.1245/s10434-011-1631-5.
- [20] Kim JY, Bae HS. A controlled clinical study of serosa-invasive gastric carcinoma patients who underwent surgery plus intraperitoneal hyperthermo-chemo-perfusion (IHCP) [J]. *Gastric Cancer*, 2001, 4(1):27-33. DOI: 10.1007/s101200100013.
- [21] 中国抗癌协会腹膜肿瘤专业委员会, 广东省抗癌协会肿瘤热疗专业委员会. 中国腹腔热灌注化疗技术临床应用专家共识(2019版)[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(2):89-96. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.02.003.
- [22] Durieux N, Vandenput S, Pasleau F. OCEBM levels of evidence system[J]. *Rev Med Liege*, 2013, 68:644-649.
- [23] Patel K, Hadian F, Ali A, et al. Postoperative pulmonary complications following major elective abdominal surgery: a cohort study[J]. *Perioper Med (Lond)*, 2016, 5: 10. DOI: 10.1186/s13741-016-0037-0.
- [24] Hemmes SN, Gama de Abreu M, Pelosi P, et al. High versus low positive end-expiratory pressure during general anaesthesia for open abdominal surgery (PROVHILO trial): a multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2014, 384(9942):495-503. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60416-5.
- [25] Yuan H, Zheng B, Tu S. Clinical research of intraperitoneal implantation of sustained-release 5-fluorouracil in advanced colorectal cancer[J]. *World J Surg Oncol*, 2015, 13:320. DOI: 10.1186/s12957-015-0737-9.
- [26] Goéré D, Glehen O, Quenet F, et al. Second-look surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus surveillance in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases (PROPHYLOCHIP-PRODIGE 15): a randomised, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(9): 1147-1154. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30322-3.
- [27] Quénet F, Elias D, Roca L, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(2):256-266. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30599-4.
- [28] Tanizawa Y, Bando E, Kawamura T, et al. Early postoperative anastomotic hemorrhage after gastrectomy for gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2010, 13(1): 50-57. DOI: 10.1007/s10120-009-0535-6.
- [29] Huang Q, Gao K, Zhai RY. Endovascular management of two episodes of late intraperitoneal hemorrhage following laparoscopic gastrectomy for gastric cancer[J]. *Mol Clin Oncol*, 2014, 2(4): 549-552. DOI: 10.3892/mco.2014.288.
- [30] Ba M, Cui S, Long H, et al. Safety and effectiveness of high-precision hyperthermic intraperitoneal perfusion chemotherapy in peritoneal carcinomatosis: a real-world study[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:674915. DOI: 10.3389/fonc.2021.674915.
- [31] Zhou HT, Jiang J, Guan X, et al. The short-term effect analysis of intraoperative intraperitoneal perfusion chemotherapy with lobaplatin for colorectal cancer[J]. *J Buon*, 2019, 24(2):442-448.
- [32] Kelly KJ, Cajas L, Baumgartner JM, et al. Factors associated with 60-day readmission following cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(1): 91-97. DOI: 10.1245/s10434-017-6108-8.
- [33] Lee TC, Wima K, Sussman JJ, et al. Readmissions after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a US hipec collaborative study[J]. *J*

- Gastrointest Surg, 2020,24(1): 165 - 176. DOI: 10.1007/s11605-019-04463-y.
- [34] Di Miceli D, Alfieri S, Caprino P, et al. Complications related to hyperthermia during hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) treatment. Do they exist? [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2012, 16(6): 737-742.
- [35] Ahmed S, Oropello JM. Critical care issues in oncological surgery patients[J]. Crit Care Clin, 2010, 26(1): 93 - 106. DOI: 10.1016/j.ccc.2009.10.004.
- [36] Lacy BE, Cangemi D, Vazquez-Roque M. Management of chronic abdominal distension and bloating[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021,19(2):219-231.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.03.056.
- [37] Hamilton TD, Taylor EL, Cannell AJ, et al. Impact of major complications on patients' quality of life after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy[J]. Ann Surg Oncol, 2016,23(9):2946-2952. DOI: 10.1245/s10434-016-5231-2.
- [38] Yang Y, Li Y, Du X. Does intraperitoneal chemotherapy increase the incidence of anastomotic leakage after colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. Gastroenterol Res Pract, 2021,2021:9204373. DOI: 10.1155/2021/9204373.
- [39] Wang ZJ, Tao JH, Chen JN, et al. Intraoperative intraperitoneal chemotherapy increases the incidence of anastomotic leakage after anterior resection of rectal tumors[J]. World J Gastrointest Oncol, 2019,11(7):538-550. DOI: 10.4251/wjgo.v11.i7.538.
- [40] Zhang RX, Lin JZ, Lei J, et al. Safety of intraoperative chemotherapy with 5-FU for colorectal cancer patients receiving curative resection: a randomized, multicenter, prospective, phase III IOCCRC trial (IOCCRC) [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2017,143(12):2581-2593. DOI: 10.1007/s00432-017-2489-0.
- [41] Baron E, Gushchin V, King MC, et al. Pelvic anastomosis without protective ileostomy is safe in patients treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy[J]. Ann Surg Oncol, 2020, 27(13): 4931-4940. DOI: 10.1245/s10434-020-08479-6.
- [42] Fan B, Bu Z, Zhang J, et al. Phase II trial of prophylactic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer after curative surgery [J]. BMC Cancer, 2021,21(1): 216. DOI: 10.1186/s12885-021-07925-2.
- [43] Smibert OC, Slavin MA, Teh B, et al. Epidemiology and risks for infection following cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy[J]. Support Care Cancer, 2020, 28(6): 2745 - 2752. DOI: 10.1007/s00520-019-05093-5.
- [44] Rosa F, Galiandro F, Ricci R, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal metastases: analysis of short- and long-term outcomes[J]. Langenbecks Arch Surg, 2021, 406(8):2797-2805. DOI:10.1007/s00423-021-02353-z.
- [45] Gremontprez F, Gossye H, Ceelen W. Use of hyperthermia versus normothermia during intraperitoneal chemoperfusion with oxaliplatin for colorectal peritoneal carcinomatosis: A propensity score matched analysis[J]. Eur J Surg Oncol, 2019,45(3): 366 - 370. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.08.023.
- [46] Goéré D, Glehen O, Quenet F, et al. Second-look surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus surveillance in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases (PROPHYLOCHIP-PRODIGE 15): a randomised, phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2020,21(9): 1147-1154. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30322-3.
- [47] Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N, et al. Prevalence of renal insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study[J]. Cancer, 2007, 110(6):1376-1384. DOI: 10.1002/cncr.22904.
- [48] Vaillant JC, Nordlinger B, Deuffic S, et al. Adjuvant intraperitoneal 5-fluorouracil in high-risk colon cancer: a multicenter phase III trial[J]. Ann Surg, 2000,231(4):449-456. DOI: 10.1097/0000658-200004000-00001.
- [49] Tsujitani S, Fukuda K, Saito H, et al. The administration of hypotonic intraperitoneal cisplatin during operation as a treatment for the peritoneal dissemination of gastric cancer[J]. Surgery, 2002, 131 Suppl 1:S98-S104. DOI: 10.1067/msy.2002.119359.
- [50] Chen CY, Chang HY, Lu CH, et al. Risk factors of acute renal impairment after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy[J]. Int J Hyperthermia, 2020, 37(1): 1279 - 1286. DOI: 10.1080/02656736.2020.1846793.
- [51] Elias D, Bonnay M, Puizillou JM, et al. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics and tissue distribution[J]. Ann Oncol, 2002, 13(2): 267 - 272. DOI: 10.1093/annonc/mdf019.
- [52] Bouhadjari N, Gabato W, Calabrese D, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with cisplatin: amifostine prevents acute severe renal impairment[J]. Eur J Surg Oncol, 2016, 42(2): 219 - 223. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.07.016.
- [53] 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. DOI: 10.1245/s10434-017-6284-6.
- [54] Chalret du Rieu Q, White-Koning M, Picaud L, et al. Population pharmacokinetics of peritoneal, plasma ultrafiltrated and protein-bound oxaliplatin concentrations in patients with disseminated peritoneal cancer after intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion of oxaliplatin following cytoreductive surgery: correlation between oxaliplatin exposure and thrombocytopenia[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2014, 74(3):571-582. DOI: 10.1007/s00280-014-2525-6.
- [55] Qiu C, Li Y, Liang X, et al. A study of peritoneal metastatic xenograft model of colorectal cancer in the treatment of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with raltitrexed[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 92: 149-156. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.04.053.
- [56] Zhao P, Ding Z, Tang L, et al. Preliminary investigation of intraperitoneal raltitrexed in patients with gastric cancer [J]. World J Surg Oncol, 2014,12:403. DOI: 10.1186/1477-7819-12-403.