

腹腔热灌注化疗在儿童腹部恶性肿瘤手术中的应用研究



全文二维码

朱志云¹ 王焕民¹ 王佳荣² 常晓峰¹ 秦红¹ 杨维¹ 成海燕¹ 孟德光²

¹ 国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院肿瘤外科, 北京 100045; ² 北京儿童医院保定医院 保定市儿童医院肿瘤外科, 保定 071000

通信作者: 孟德光, Email: m1553322221@163.com

【摘要】 目的 探讨腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)应用于儿童腹部恶性肿瘤的安全性、可行性及初步疗效。**方法** 回顾性分析首都医科大学附属北京儿童医院肿瘤外科和保定市儿童医院肿瘤外科2019年12月至2021年5月收治的16例腹部恶性肿瘤患儿临床资料, 16例患儿中位年龄5岁8个月(8个月至13岁11个月), 均行手术切除(细胞减灭术或肿瘤切除术), 同时术中行HIPEC。收集所有患儿临床特点、治疗过程及初步疗效。**结果** 16例患儿中, 肾母细胞瘤5例, 横纹肌肉瘤4例, 肾恶性横纹肌样瘤1例, 未分化肉瘤1例, 未成熟畸胎瘤1例, 神经母细胞瘤2例, 腹膜浆液性癌1例, 卵巢恶性生殖细胞肿瘤1例。本次手术为初次肿瘤切除术者6例, 既往曾行肿瘤切除术、本次为肿瘤复发再手术10例。16例中位腹膜癌指数(peritoneal carcinomatosis index, PCI)评分2.5分(0~21分), 肿瘤切除后细胞减灭程度(completeness of cytoreduction, CC)评分0~1分。无一例围手术期死亡或出现危及生命的并发症。4例在HIPEC后30 d内出现三级不良事件。中位随访时间8个月(3.3~20个月)。本次手术后共6例患儿复发: 3例因复发死亡; 1例复发后经再次化疗、手术、放疗, 现无瘤生存; 2例复发后化疗, 带瘤生存。其余10例均未出现复发, 无瘤生存。中位无病生存期(disease-free survival, DFS)7.4个月(2~20个月)。**结论** HIPEC应用于儿童安全、可行, 未增加围手术期严重并发症。短期随访显示HIPEC对小儿腹部恶性肿瘤可能有效, 但长期有效性还需要增加病例及随访时间进一步验证。

【关键词】 腹部恶性肿瘤; 腹腔热灌注化疗; 外科手术; 治疗结果; 儿童

基金项目: 中国工程院咨询研究项目(2019-XY-34)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202202024-004

Initial observations of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for pediatric abdominal cancer

Zhu Zhiyun¹, Wang Huanmin¹, Wang Jiarong², Chang Xiaofeng¹, Qin Hong¹, Yang Wei¹, Cheng Haiyan¹, Meng Deguang²

¹ Department of Surgical Oncology, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China; ² Department of Surgical Oncology, Baoding Branch of Beijing Children's Hospital, Baoding Children's Hospital, Baoding 071000, China

Corresponding author: Meng Deguang, Email: m1553322221@163.com

【Abstract】 Objective To explore the safety, feasibility and short-term outcomes of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for abdominal cancer in children. **Methods** From December 2019 to May 2021, 16 patients with abdominal malignant tumor underwent surgical resection (cytoreductive surgery or tumor-ectomy) plus HIPEC. The median age was 68(8-167) months. Clinical characteristics, therapies and short-term outcomes were retrospectively analyzed. **Results** The histologic types included wilms tumor ($n=5$), rhabdomyosarcoma ($n=4$), malignant renal rhabdoid ($n=1$), undifferentiated sarcoma ($n=1$), immature teratoma ($n=1$), neuroblastoma ($n=2$), serous peritoneal carcinoma ($n=1$) and malignant ovarian germ cell tumor ($n=1$). Six cases underwent the initial operation and ten cases were re-operated for tumor recurrences. The median peritoneal carcinomatosis index (PCI) was 2.5(0-21) and the completeness of cytoreduction (CC) score (0-1) post-resection. There was no perioperative mortality or life-threatening complication. Four

children had grade 3 adverse events within 30 days after surgery and HIPEC. The median follow-up period was 8 (3.3 – 20) months. After surgery and HIPEC, six cases recurred. Three children died due to recurrence. One case had chemotherapy, surgery and radiotherapy after recurrence and survived without disease while another two cases received chemotherapy after recurrence and survived with disease. The remainders had no evidence of disease. The median disease-free survival (DFS) was 7.4 (2 – 20) months. **Conclusion** HIPEC is both safe and feasible for pediatric abdominal malignant tumors. There is no onset of serious perioperative complications and adverse events are tolerable. The short-term outcomes are decent while long-term effectiveness requires more cases and extended follow-ups.

[Key words] Abdominal Neoplasms; Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy; Surgical Procedures, Operative; Treatment Outcome; Child

Fund program: Consulting Research Project of Chinese Academy of Engineering (2019-XY-34)
DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202202024-004

腹部是儿童恶性肿瘤的常见发病部位。近年来,儿童恶性肿瘤的治疗效果得到了明显改善,然而恶性肿瘤的复发是肿瘤治疗的难点。一部分患儿因肿瘤特性,出现原发或继发的腹膜肿瘤,成为治疗难点。腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)在成人的胃癌、结直肠癌、卵巢癌、腹膜假性黏液瘤、恶性间皮瘤等恶性肿瘤区域进展所形成的腹膜癌治疗中日臻成熟。HIPEC通过局部化疗药物和热疗的协同作用、以及循环液的机械冲刷作用,杀灭腹腔游离肿瘤细胞微瘤灶。HIPEC联合肿瘤细胞减灭术(cytoreductive surgery, CRS)已成为治疗腹膜癌的有效策略。HIPEC在国外已经初步应用于儿童腹膜肉瘤病及一些腹部恶性肿瘤的治疗,在国内鲜有报道。我们将HIPEC作为腹部恶性肿瘤综合治疗的一部分,在手术切除肿瘤的同时,加用HIPEC,旨在更有效地杀灭术中腹腔游离肿瘤细胞及微小残留病灶,加强对肿瘤的局部控制,从而起到预防肿瘤复发和局部扩散的作用。本文初步总结了我们的应用HIPEC治疗儿童腹部恶性肿瘤的初步经验,重点关注其应用于儿童的安全性和可行性,探讨初步治疗效果。

资料与方法

一、临床资料

回顾性分析2019年12月至2021年5月首都医科大学附属北京儿童医院肿瘤外科、保定市儿童医院肿瘤外科开展的16例腹腔热灌注化疗患儿临床资料,均在行肿瘤切除术满意切除瘤灶后进行HIPEC。16例患儿中,男9例,女7例;中位年龄5岁8个月(8个月至13岁11个月)。病理类型:肾母细胞瘤5例、横纹肌肉瘤4例、肾恶性横纹肌样瘤

1例、未分化肉瘤1例、未成熟畸胎瘤1例、神经母细胞瘤2例、腹膜浆液性癌1例、卵巢恶性生殖细胞肿瘤1例。本次手术及HIPEC前,有10例既往曾行肿瘤切除手术,为肿瘤复发患儿,复发次数1~3次。16例中,有4例存在远处转移,其余12例为局部肿瘤。16例中,6例初次手术前肿瘤破裂(2例肾母细胞瘤、1例肾恶性横纹肌样瘤、1例卵巢恶性生殖细胞肿瘤、2例横纹肌肉瘤)。16例均行新辅助化疗并达到部分缓解,临床特征见表1。

病例纳入标准:①年龄<18岁;②患儿存在以下情况之一:原发于腹膜的恶性肿瘤;术前病理诊断或临床诊断为腹腔和(或)腹膜后恶性肿瘤,曾有术前肿瘤破裂、腹腔播散或腹膜侵犯严重;③腹腔和(或)腹膜后恶性肿瘤切除术后复发;④无腹腔外不可切除的转移灶;⑤患儿一般情况良好,心、肝、肾功能基本正常,可耐受手术。本研究获得首都医科大学附属北京儿童医院伦理委员会批准([2002]-E-086-R),患儿家属均签署知情同意书。

二、HIPEC方法

采用自剑突下到耻骨联合的长正中切口或肋缘下长弧形切口,充分暴露腹盆腔。存在腹膜肿瘤的患儿行CRS,最大程度切除肉眼可见瘤灶;无腹膜肿瘤的患儿行肿瘤切除术。在腹腔和(或)腹膜后肿瘤达到满意切除后,行腹腔热灌注化疗,化疗药物的选择根据原发肿瘤病理类型、既往患儿对化疗药物的敏感性并结合药物特性选择^[1-5]。本研究中药剂量为:顺铂50 mg/m²、多柔比星15 mg/m²、异环磷酰胺1 g/m²(表1)。采用腹腔开放式热灌注化疗,入水管及出水管分别置于膈肌下方和盆腔,以能充盈腹腔、建立灌注循环为标准,灌注速度100~200 mL/min,温度40.5℃~41.5℃,时间60 min。

表 1 16 例应用术中 HIPEC 治疗的腹腔恶性肿瘤患儿临床特征
Table 1 Clinical features of 16 cases on intraoperative HIPEC

序号	性别	年龄	复发次数	病理诊断	初次分期	其他受累部位	术前肿瘤是否破裂
病例 1	男	1 岁 10 个月	2	右肾母细胞瘤	Ⅱ期	无	否
病例 2	女	7 岁 2 个月	2	膈肌未分化肉瘤	4 期	肝	否
病例 3	男	1 岁 8 个月	0	盆腔横纹肌肉瘤	4 期	骨髓	否
病例 4	男	9 岁 3 个月	3	右肾外肾母细胞瘤	Ⅲ期	无	是
病例 5	男	1 岁 8 个月	2	双侧肾恶性横纹肌样瘤	V 期	无	是
病例 6	女	5 岁 9 个月	0	左肾母细胞瘤	Ⅲ期	无	是
病例 7	男	8 个月	1	腹膜后未成熟畸胎瘤	Ⅲ期	无	否
病例 8	男	5 岁 3 个月	1	左肾上腺神经母细胞瘤	3 期	无	否
病例 9	女	3 岁 10 个月	0	腹膜浆液性癌	无分期	肝脏	否
病例 10	女	5 岁 7 个月	0	盆腔横纹肌肉瘤	3 期	无	否
病例 11	男	1 岁 2 个月	1	右肾母细胞瘤	Ⅱ期	无	是
病例 12	男	13 岁 11 个月	1	右侧附睾横纹肌肉瘤	4 期	腹腔	否
病例 13	女	9 岁 2 个月	0	膀胱横纹肌肉瘤	4 期	腹膜	是
病例 14	女	6 岁 1 个月	2	左肾母细胞瘤	Ⅲ期	无	否
病例 15	女	12 岁 11 个月	0	右卵巢恶性卵巢肿瘤	Ⅲ期	无	是
病例 16	男	10 岁 10 个月	2	右腹膜后神经母细胞瘤	3 期	无	否

注 HIPEC:腹腔热灌注化疗

三、评价指标与疗效观察

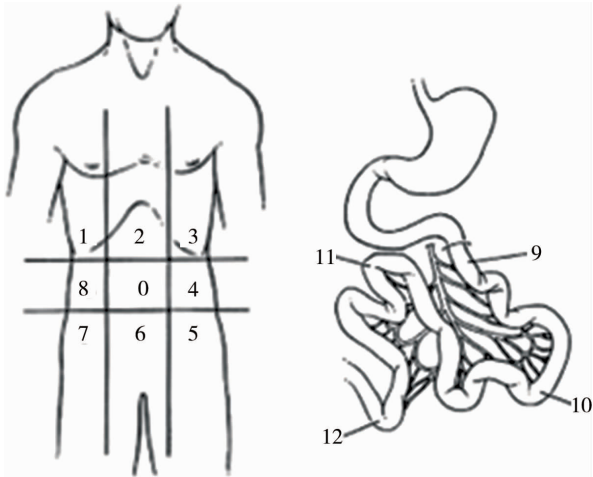
(一) 术中评价

术中切除肿瘤前,采用 Sugarbaker 的腹膜癌指数(peritoneal carcinomatosis index, PCI)评估肿瘤受累范围,切除腹膜肿瘤后对肿瘤细胞减灭程度(completeness of cytoreduction, CC)进行评分^[1]。PCI 是评估腹膜肿瘤负荷最常用的评分系统,Harmon 等^[1]将腹腔分为 13 个区,其中 0~8 区为腹部九分法分区,9~12 区分别为空肠上段、空肠下段、回肠上段、回肠下段(图 1)。在充分分解粘连和暴露腹部肿瘤后,分别评估 13 个区的腹膜肿瘤最大径,无可见肿瘤计 0 分,直径≤0.5 cm 计 1 分,直径 0.5~5 cm 计 2 分,直径>5 cm 或瘤灶融合计 3 分;患儿 PCI 评分为 13 个区评分之和,总分为 0~39 分。

CC 评分标准:无腹膜残余瘤灶计 0 分,残余瘤灶直径<0.25 cm 计 1 分,直径 0.25~2.5 cm 计 2 分,直径>2.5 cm 或存在无法切除的病灶计 3 分。

(二) 术后评价

观察并记录患儿术后心、肝、肾功能指标,胃肠道功能恢复及并发症情况等。随访所有患儿术后治疗及生存状况。无病生存期(disease-free survival, DFS)定义为手术至死亡或肿瘤复发的时间;不良事件(adverse event, AE)依据美国国家癌症研究所通用不良事件术语标准 5.0 版(Common Terminology Criteria Adverse Events Version 5.0, CTCAEv5.0,



注 0:中腹部;1:右季肋区;2:上腹部;3:左季肋区;4:左腰部;5:左髂部;6:下腹部;7:右髂部;8:右腰部;9:空肠上段;10:空肠下段;11:回肠上段;12:回肠下段

图 1 PCI 分期系统^[1,5]

Fig.1 Staging system of Peritoneal Cancer Index (PCI)^[1,5]

https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50)进行评估。

结 果

一、术中评价

16 例患儿中位 PCI 评分 2.5(0~21)分,其中 12 例存在腹膜肿瘤,行 CRS,切除后 CC 评分 0~1 分;其余 4 例行肿瘤切除术。15 例行腹腔热灌注化

疗,1 例肾母细胞瘤患儿因肿瘤侵犯膈肌及胸壁肌层,腹腔及胸腔肿瘤完全切除后,行胸腹腔热灌注化疗。患儿热灌注化疗中,体温最高 38.3℃,经常规降温处理均可达到正常水平。

二、HIPEC 术后脏器功能及并发症

16 例中无一例围手术期死亡或出现危及生命的并发症。依据 CTCAE v5.0 标准,4 例在 HIPEC 后 30 d 内出现三级不良事件,其中引流管伤口感染需静脉注射抗生素 1 例,发热性中性粒细胞减少 1 例,丙氨酸氨基转移酶增高 2 例(最高者丙氨酸氨基转移酶 532.5 U/L,经保肝治疗后迅速下降,11 d 内恢复正常)。

16 例患儿中,2 例心肌酶高于正常值 2 倍,无心功能不全表现。16 例患儿中,15 例术后肾功能均无异常;1 例肾母细胞瘤患儿术前即存在肾功能异常(血肌酐 106 umol/L),术后较前加重(血肌酐 146 umol/L)。此肾功能异常患儿经术后治疗,血肌酐有所下降(130 umol/L)。除卵巢恶性生殖细胞瘤患儿外,其他患儿术后均常规放置胃管,术后

第 2~5 天拔除胃管开始进食,无一例出现肠梗阻,术后伤口均一期愈合,住院期间无一例出现严重感染。

三、术后随访结果

16 例患儿采用电话随访,中位随访时间 8 个月。术后除 1 例肾母细胞瘤患儿肾功能异常行 1 次化疗后停止化疗外,其余 15 例均进行术后化疗。术后放疗患儿 6 例。2 例肾母细胞瘤患儿已顺利完成治疗(分别为结束治疗后 17 个月、1 个月),无瘤生存。术后共 6 例患儿复发(1 例未分化肉瘤,1 例肾脏恶性横纹肌样瘤,1 例横纹肌肉瘤,1 例神经母细胞瘤,1 例腹膜浆液癌,1 例肾母细胞瘤),中位复发时间术后 7 个月。3 例因复发而死亡:1 例二次复发的双侧肾脏恶性横纹肌样瘤患儿术后 2.5 个月复发,术后 3.5 个月死亡;1 例二次复发的膈肌未分化肉瘤患儿,术后化疗 2 次,再次出现肿瘤复发未能控制,术后 10 个月死亡;1 例神经母细胞瘤术后 7 个月复发,术后 8 个月死亡。16 例患儿治疗和随访情况见表 2。

表 2 16 例应用术中 HIPEC 治疗的腹腔恶性肿瘤患儿治疗及随访结果
Table 2 Treatments and follow-up of 16 cases on intraoperative HIPEC

序号	PCI	CCR	灌注药物	药物温度(℃)	手术时间(h)	后续或其他治疗	随访时间(月)	生存情况	复发部位	复发时间(月)	DFS
病例 1	4	0	多柔比星、异环磷酰胺	41.5	6.7	化疗,已结束治疗	20	无病生存	-	-	20
病例 2	5	0	多柔比星,异环磷酰胺	41.5	5.7	化疗	10	术后 2 个月复发,术后 10 个月死亡	膈肌	2.0	2.0
病例 3	2	0	顺铂、多柔比星	41.0	7.2	化疗	12	带瘤生存	肺	11.0	11.0
病例 4	5	1	顺铂	41.0	10.5	化疗,放疗	12	术后 8 个月复发,经化疗、手术、放疗,无病生存	肺	8.0	8.0
病例 5	2	1	顺铂、多柔比星	41.0	5.8	化疗	3.5	术后 2.5 个月复发,术后 3.5 个月死亡	腹膜后	2.5	2.5
病例 6	0	0	顺铂	41.0	8.0	化疗,放疗,已结束治疗	11.8	无病生存	-	-	11.8
病例 7	9	0	顺铂	40.5	6.5	化疗	11.3	无病生存	-	-	11.3
病例 8	7	1	顺铂	41.0	7.8	化疗	8	术后 7 个月复发,术后 8 个月死亡	腹膜后	7.0	7.0
病例 9	21	1	顺铂,多柔比星	41.0	9.2	化疗,放疗	8.3	术后 7.5 个月复发,带瘤生存	腹膜后	7.5	7.5
病例 10	3	0	异环磷酰胺,多柔比星	41.0	7.0	化疗,放疗	7.3	无病生存	-	-	7.3
病例 11	0	0	顺铂	41.0	6.8	化疗,放疗	8	无病生存	-	-	8.0
病例 12	6	1	多柔比星,异环磷酰胺	41.0	6.8	化疗,放疗	8	无病生存	-	-	8.0
病例 13	2	0	顺铂,多柔比星	41.0	8.2	化疗	5	无病生存	-	-	5.0
病例 14	0	0	顺铂,多柔比星	41.0	7.5	化疗	4.3	无病生存	-	-	4.3
病例 15	2	0	顺铂	41.0	6.0	化疗	3.3	无病生存	-	-	3.3
病例 16	0	0	顺铂	41.0	9.2	化疗	3.3	无病生存	-	-	3.3

注 PCI:腹膜癌指数; CCR:细胞减灭程度; - 表示无复发; HIPEC:腹腔热灌注化疗; DFS:无病生存期

儿童腹膜恶性肿瘤发病率较成人低,与成人常表现为腹膜癌不同,儿童主要表现为腹膜肉瘤病(peritoneal sarcomatosis, PSC),文献报道的病理类型主要包括促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤、横纹肌肉瘤、平滑肌肉瘤、间皮瘤、卵巢内胚窦瘤、卵巢腺癌、肾母细胞瘤等^[3,6-8]。PSC 的发生与肿瘤破裂、细胞外溢、原发肿瘤血行播散、恶性腹膜肿瘤局部扩散有关,复发率高,虽经过化疗、手术、放疗等综合治疗,预后仍较差。对手术后腹腔游离的肿瘤细胞和微小残留病灶进行更为有效的治疗是防止 PSC 的有效策略。

HIPEC 于 1980 年由 Spratt 等^[9]首次报道用于治疗腹膜假黏液性瘤,经技术改进,其对于腹膜肿瘤的疗效不断改善。HIPEC 是将化疗药物加入循环液中,加热到一定温度,在腹腔中灌注一定时间,以起到预防和治疗腹膜肿瘤的作用。它结合了区域热疗与化疗的协同作用以及大量液体机械冲刷的作用,在腹腔内杀灭术后腹腔游离肿瘤细胞及残留的肿瘤细胞微小病灶,从而起到提高肿瘤治愈率、防止复发及治疗腹膜肿瘤的作用。理论上讲,理想的腹腔化疗可以穿透直径 $<2.5\text{ mm}$ 的肿瘤结节并防止其复发,是肿瘤综合治疗的一部分。HIPEC 在成人领域是一项成熟的技术,常联合肿瘤细胞减灭术,作为治疗原发性和继发性腹膜癌的有效策略^[10]。

借鉴成人治疗腹膜癌的成功经验,一些儿科团队将 HIPEC 应用于儿童肿瘤治疗中。李民驹等^[11]于 1998 年开始将腹腔热灌注化疗作为晚期肿瘤综合治疗的一部分。Hayes-Jordan 等^[12]于 2007 年报道将腹腔热灌注化疗用于 2 例促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤(desmoplastic small round cell tumor, DSRCT)的治疗,经短期随访,未出现严重不良反应,随后就儿童应用 HIPEC 进行了一系列临床研究。在一项目的为探讨儿童顺铂腹腔热灌注化疗毒性的一期临床试验中,顺铂最大剂量为 150 mg/m^2 ,温度 $40.5^\circ\text{C}\sim 41.8^\circ\text{C}$,治疗时间 90 min,结果显示儿童顺铂最大耐受量为 100 mg/m^2 ^[13]。腹腔热灌注化疗药物取决于原发肿瘤的种类、药物本身特性(如药物对腹腔肿瘤的穿透力较强、吸收率及与热疗具有协同作用、腹膜刺激小等)^[4]。HIPEC 化疗药物除顺铂(剂量 $30\sim 100\text{ mg/m}^2$)外,还有丝裂霉素 C、多柔比星、奥沙利铂、伊立替康等^[2,14-17]。本研究中,我们

应用顺铂(50 mg/m^2)、多柔比星(15 mg/m^2)、异环磷酰胺(1 g/m^2)进行腹腔热灌注化疗,结合不同的原发肿瘤类型及患儿既往化疗敏感药物情况选择药物组合,术中、术后未出现不可接受的并发症。

文献报道采取 HIPEC 治疗的儿童肿瘤组织学类型中,以 DSRCT 最多见。有文献报道了应用 CRS + HIPEC 治疗儿童恶性肿瘤的最大数量的病例研究,发现该方法治疗 DSRCT 的效果优于其他病理类型,肝脏受累或门静脉转移与不良预后相关,儿童组比成人组效果更好,细胞减灭术中肿瘤的完整切除是提高存活率的关键^[3,18-19]。Scalabre 等^[14]总结了法国近 14 年来应用 HIPEC 治疗的 22 例腹膜肿瘤患儿资料,发现间皮瘤较其他病理类型(DSRCT、纤维板层状肝细胞癌、尤文肉瘤、假乳头状胰腺癌、高钙型卵巢小细胞癌、卵巢生殖细胞瘤、原发性腹膜乳头状浆液性癌)预后好。其他应用 HIPEC 治疗的儿童肿瘤病理类型还包括横纹肌肉瘤、结肠癌、阑尾肿瘤、肝癌等^[2,8,15,20]。本组病例肿瘤类型包括肾母细胞瘤、横纹肌肉瘤、肾恶性横纹肌样瘤、未分化肉瘤、未成熟畸胎瘤、神经母细胞瘤、腹膜浆液性癌、卵巢恶性生殖细胞肿瘤,因目前随访时间尚短,病例数较少,尚无法评估远期预后及相关因素,需扩大样本量进一步观察评估。

文献报道 CRS 中行 HIPEC 的术后并发症发生率在成人可高达 40%,包括肾功能衰竭、腹腔脓肿、肠皮肤瘘、胃瘫、胰腺炎、肠梗阻、心肌梗死和脑血管意外^[16,21];围手术期病死率为 $0\%\sim 11\%$ ^[10]。儿童中未发现围手术期相关死亡病例,不良事件在各个机构报道的发生率存在差异($28\%\sim 64\%$),主要有肠梗阻、泌尿系感染、肾功能不全、消化道瘘、腹腔出血、骨髓抑制等^[14,19,22]。本研究中,术后 30 d 内共 4 例出现 3 级不良事件,其中引流管伤口感染需静脉注射抗生素 1 例,发热性中性粒细胞减少 1 例,丙氨酸氨基转移酶增高 2 例,无一例危及生命的不良事件发生。对于 HIPEC 相关的肾功能不全,Hayes-Jordan 等^[12]在应用围手术期水化方案及硫代硫酸钠进行肾脏保护的同时,确定了灌注化疗药物顺铂的儿童耐受剂量(最大剂量 100 mg/m^2),未再出现肾功能不全患儿。文献报道行 HIPEC 的患儿最小年龄为 23 个月,本组病例中位年龄 5.7 岁,最小 8 个月,考虑到年龄小的患儿耐受差,我们对于 8 个月患儿采用治疗温度为 40.5°C (其他为 $41.0^\circ\text{C}\sim 41.5^\circ\text{C}$),术后无不良事件发生^[19]。本研究中儿童肿瘤手术常用的肋缘下长弧形切口可充分暴露腹盆腔

进行 PCI 评估,进行开放式腹腔热灌注化疗时可缝合两侧部分切口,并向上吊起腹壁,增加灌注空间和注水量,循环灌注过程顺利。术中患儿体温最高 38.3℃,经常规降温均可恢复正常,无明显热损伤并发症。

肿瘤复发是治疗的难点,腹腔内局部复发与肿瘤破裂、腹腔内微小病灶残留相关,手术完全切除的同时行腹腔热灌注化疗可能是消除肿瘤残余病灶、预防肿瘤腹腔内复发的有效方式^[23-24]。本研究有 10 例为既往行肿瘤切除术后复发患儿,经本次手术及 HIPEC 后,在中位时间 8 个月的随访期中,有 6 例未出现复发,短期效果初步显示了本治疗方案可能的有效性。在国内成人 HIPEC 的治疗模式包括预防模式,即对腹膜肿瘤高风险患儿于切除术后应用 HIPEC^[25]。本研究有 4 例患儿术中无明显腹膜肿瘤,但 2 例肿瘤术前破裂,其中 1 例治疗前曾复发 1 次;另 2 例均术后复发 2 次,为防止肿瘤切除术后复发,我们进行了 HIPEC 治疗,短期随访均未复发、无瘤生存。但其有效性还有待进一步长期随访观察。

综上所述,腹腔热灌注化疗技术在儿童中的应用安全、可行,未增加围手术期并发症。对于儿童腹部恶性肿瘤,短期随访显示了可能的有效性。鉴于目前儿童应用的数量少,后续我们将扩大样本量、增加随访时间,进一步明确儿童腹腔热灌注化疗的各项技术参数(化疗药物剂量、温度控制等)和有效性。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 朱志云负责研究的设计、实施和起草文章;王佳荣负责病例数据收集与分析;常晓峰、秦红、杨维、成海燕负责实施研究,指导与支持性贡献;王焕民、孟德光负责研究设计、酝酿及对文章知识性内容进行审阅

参 考 文 献

- [1] Harmon RL, Sugarbaker PH. Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer[J]. *Int Semin Surg Oncol*, 2005, 2(1): 3. DOI: 10. 1186/1477-7800-2-3.
- [2] Gesche J, Beckert S, Neunhoeffer F, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a safe treatment option for intraperitoneal rhabdomyosarcoma in children below 5 years of age[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2019, 66(2): e27517. DOI: 10. 1002/pbc. 27517.
- [3] Hayes-Jordan A, Green H, Lin H, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for children, adolescents, and young adults: the first 50 cases[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(5): 1726-1732. DOI: 10. 1245/s10434-014-4289-y.
- [4] 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)[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2016, 19(2): 121-125. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1671-0274. 2016. 02. 001.

Clinical Application Group of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Consensus on Clinical Application of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (Edition 2016)[J]. *Chin J Gastrointest Surg*, 2016, 19(2): 121-125. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1671-0274. 2016. 02. 001.

- [5] 于洋, 李鑫宝, 林育林, 等. 肿瘤细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗治疗腹膜癌 1384 例疗效分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2021, 24(3): 230-239. DOI: 10. 3760/cma. j. cn. 441530-20201110-00603.
- Yu Y, Li XB, Lin YL, et al. Efficacy of cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: a report of 1384 cases[J]. *Chin J Gastrointest Surg*, 2021, 24(3): 230-239. DOI: 10. 3760/cma. j. cn. 441530-20201110-00603.
- [6] Huh WW, Fitzgerald NE, Mahajan A, et al. Peritoneal sarcomatosis in pediatric malignancies[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60(1): 12-17. DOI: 10. 1002/pbc. 24293.
- [7] Hayes-Jordan A, Lopez C, Green HL, et al. Cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in pediatric ovarian tumors: a novel treatment approach[J]. *Pediatr Surg Int*, 2016, 32(1): 71-73. DOI: 10. 1007/s00383-015-3814-9.
- [8] Guerrero WL, Munene G, Dickson PV, et al. Early experience with cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy at a newly developed center for peritoneal malignancy[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2018, 9(2): 338-347. DOI: 10. 21037/jgo. 2018. 01. 02.
- [9] Spratt JS, Adcock RA, Muskovic M, et al. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy[J]. *Cancer Res*, 1980, 40(2): 256-260.
- [10] 李雁, 周云峰, 梁寒, 等. 细胞减灭术加腹腔热灌注化疗治疗腹膜表面肿瘤的专家共识[J]. *中国肿瘤临床*, 2015, 42(4): 198-206. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-8179. 20150013.
- Li Y, Zhou YF, Liang H, et al. Expert consensus on cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for tumors on the surface of peritoneum[J]. *Chin J Clin Oncol*, 2015, 42(4): 198-206. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-8179. 20150013.
- [11] 李民驹, 黄勇, 刘伟光. 小儿晚期恶性实体瘤的综合治疗[C]//国际小儿肿瘤研讨会暨第四届全国小儿肿瘤学术会议论文集, 重庆, 2003. 天津: 中国抗癌协会, 2003: 73-76.
- Li MJ, Huang Y, Liu WG. Comprehensive treatment of advanced malignant solid tumor in children[C]//International Symposium on Pediatric Cancer and Proceedings of the Fourth National Pediatric Cancer Academic Conference, Chongqing, 2003. Tianjin: China Anti-Cancer Association, 2003: 73-76.
- [12] Hayes-Jordan A, Anderson P, Curley S, et al. Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for desmoplastic small round cell tumor[J]. *J Pediatr Surg*, 2007, 42(8): E29-E32. DOI: 10. 1016/j. jpedsurg. 2007. 05. 047.
- [13] Hayes-Jordan A, Green H, Ludwig J, et al. Toxicity of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in pediatric patients with sarcomatosis/carcinomatosis: early experience and phase 1 results[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2012, 59(2): 395-397. DOI: 10. 1002/pbc. 24160.
- [14] Scalabre A, Philippe-Chomette P, Passot G, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal perfusion with chemotherapy in children with peritoneal tumor spread: a French na-

- tionwide study over 14 years[J]. *Pediatr Blood Cancer*,2018,65(4):e26934. DOI:10.1002/pbc.26934.
- [15] Winer L,Macedo FI,Alfawaz A,et al. Novel therapy for pediatric angiosarcoma with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*,2018,40(8):e505-e510. DOI:10.1097/MPH.0000000000001231.
- [16] Reingruber B,Boettcher MI,Klein P,et al. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion is an option for treatment of peritoneal carcinomatosis in children[J]. *J Pediatr Surg*,2007,42(9):E17-E21. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2007.06.009.
- [17] Bautista F,Elias D,Pasqualini C,et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis in pediatric solid malignancies:a single institution experience[J]. *J Pediatr Surg*,2014,49(8):1276-1279. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2014.01.054.
- [18] Hayes-Jordan A,Green H,Fitzgerald N,et al. Novel treatment for desmoplastic small round cell tumor:hyperthermic intraperitoneal perfusion[J]. *J Pediatr Surg*,2010,45(5):1000-1006. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2010.02.034.
- [19] 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. DOI:10.1245/s10434-018-6333-9.
- [20] Sorrentino L,Serra F,Cabry F,et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in a 14 years old patient with peritoneal recurrence of adenocarcinoma of the right colon[J]. *Int J Surg Case Rep*,2019,57:118-121. DOI:10.1016/j.ijscr.2019.02.046.
- [21] Piso P,Nedelcut SD,Rau B,et al. Morbidity and mortality following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy:data from the DGAV StuDoQ registry with 2149 consecutive patients[J]. *Ann Surg Oncol*,2019,26(1):148-154. DOI:10.1245/s10434-018-6992-6.
- [22] Hayes-Jordan A,Green HL,Lin H,et al. Complete cytoreduction and HIPEC improves survival in desmoplastic small round cell tumor[J]. *Ann Surg Oncol*,2014,21(1):220-224. DOI:10.1245/s10434-013-3269-y.
- [23] 谢晨捷,顾松,田瑞成,等. 儿童复发肾母细胞瘤的治疗及预后相关因素分析[J]. *临床小儿外科杂志*,2021,20(5):430-436. DOI:10.12260/Icxezkzz.2021.05.007.
- Xie CJ,Gu S,Tian RC,et al. Treatments and prognostic factors of recurrent Wilm's tumor in children[J]. *J Clin Ped Sur*,2021,20(5):430-436. DOI:10.12260/Icxezkzz.2021.05.007.
- [24] 姚伟,董岩然,李凯,等. 肝肿瘤切除治疗 POST-TEXT III期和IV期肝母细胞瘤的中长期疗效分析[J]. *临床小儿外科杂志*,2020,19(5):386-391. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2020.05.003.
- Yao W,Dong KR,Li K,et al. Efficacies of extended hepatic resection for POST-TEXT III/IV hepatoblastoma[J]. *J Clin Ped Sur*,2020,19(5):386-391. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2020.05.003.
- [25] 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.
- Peritoneal Tumor Committee, Chinese Anti-Cancer Association, Hyperthermia Committee of Guangdong Anti-cancer Association: Consensus on Clinical Application of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in China (Edition 2019)[J]. *Natl Med J China*,2020,100(2):89-96. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.02.003.

(收稿日期:2022-02-10)

本文引用格式:朱志云,王焕民,王佳荣,等. 腹腔热灌注化疗在儿童腹部恶性肿瘤手术中的应用研究[J]. *临床小儿外科杂志*,2022,21(12):1116-1122. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202202024-004.

Citing this article as: Zhu ZY,Wang HM,Wang JR,et al. Initial observations of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for pediatric abdominal cancer[J]. *J Clin Ped Sur*,2022,21(12):1116-1122. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202202024-004.

· 编读往来 ·

论文关键词的书写要求

论文须标引关键词3~8个。请尽量使用美国国立医学图书馆最新版《Index Medicus》中《医学主题词表》(MeSH)规范用词,中英文关键词须一一对应。如果最新版《医学主题词表》中尚无相应规范用词,则按如下原则:(1)选用直接相关的几个主题词进行组配。(2)根据树状结构表选用最直接的上位主题词。(3)必要时,可采用习用的自由词,并排列于最后。每组英文关键词首词首字母大写,各词汇之间用“;”分隔。