

· 专家共识 ·

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

李雁^① 周云峰^① 梁寒^② 王华庆^② 郝继辉^② 朱正纲^③ 万德森^④
钦伦秀^⑤ 崔书中^⑥ 季加孚^⑦ 徐惠绵^⑧ 魏少忠^⑨ 许洪斌^⑩ 锁涛^⑪
杨树军^⑫ 谢丛华^① 杨肖军^① 杨国樑^①

关键词 细胞减灭术 腹腔热灌注化疗 腹膜肿瘤 共识

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.20150013

1 概述

胃癌、结直肠癌、卵巢癌、腹膜假黏液瘤、腹膜恶性间皮瘤、原发性腹膜癌等腹盆腔恶性肿瘤局域性进展易形成腹膜表面肿瘤(peritoneal surface malignancies),通常称为腹膜癌病(peritoneal carcinomatosis, PC)(简称腹膜癌),目前临床上将其定义为广泛转移,常采取姑息治疗,预后差,中位生存期约6个月^[1-3]。

随着肿瘤生物学行为研究的深入及治疗技术的进步,对PC的认识也发生了较大转变,认为PC属局域性病变,而非广泛转移。因此创建了以细胞减灭术(cytoreductive surgery, CRS)加术中和术后早期腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)为主的综合治疗策略,并逐渐在欧美、亚太地区部分肿瘤治疗中心推广^[4-5]。

该疗法综合利用手术切除、区域化疗、热疗和大容量液体的灌洗作用,通过CRS切除腹膜及腹盆腔肉眼可见癌组织,再通过HIPEC的热化疗协同作用清除术后残留的微癌灶,是目前治疗PC的最有效策略^[6-7]。本共识旨在结合国内外研究进展,系统评价该治疗策略,为制订符合中国国情的PC治疗规范奠定基础。

2 PC的临床流行病学

PC在临床并不少见。进展期胃癌侵及浆膜层常导致PC,15%~50%患者初诊即存在PC,35%~50%患者术后复发的主要形式为PC^[8]。约10%的结直肠癌患者初诊即发现PC,4%~19%的患者在根治术后随访期发生PC,25%~35%的复发患者以PC为唯一表现^[9]。ⅡB期以上的卵巢癌均可发生PC。原发性

腹膜癌和腹膜恶性间皮瘤的临床病理过程均为典型PC表现。腹膜假黏液瘤较罕见,多来源于阑尾,其临床病理过程也为典型PC^[10]。

3 HIPEC治疗PC的作用机制

HIPEC治疗PC的主要机制包括:1)药代动力学优势。由于存在“腹膜-血浆屏障”(peritoneal-plasma barrier),限制了腹膜对大分子药物的吸收,使腹腔内能维持高药物浓度,而外周血药浓度较低。因此,HIPEC既增加了药物对腹膜癌的直接细胞毒作用,又减轻了全身毒副作用。常用化疗药在腹腔内和血液中的浓度比见表1^[11]。2)正常组织与癌组织对热疗耐受性差异。热效应对癌细胞有多重作用。热效应在组织水平使癌组织内微血管栓塞,引起肿瘤组织缺血性坏死;在细胞水平破坏细胞的自稳机制,激活溶酶体、破坏胞质和胞核,干扰能量代谢,直接引起S期和M期癌细胞死亡;在分子水平使癌细胞膜蛋白变性,干扰蛋白质、DNA和RNA合成。3)热效应与化疗药物有协同作用。该协同作用在42℃时即明显增强,显著提高奥沙利铂、丝裂霉素C和顺铂等化疗药的细胞毒作用^[12-14]。

HIPEC的治疗时机很关键。由于术后腹腔内粘连以及腹腔内导管并发症,术后灌注疗法的疗效不及术中灌注。CRS后立即进行HIPEC,不仅是在无腹腔粘连的环境下进行,能够使药液在腹腔内均匀分布,而且也最大程度减少了切除后的残余肿瘤负荷。

4 适应证和禁忌证

对于腹、盆腔肿瘤来源的腹膜癌,包括胃癌、结直肠癌、阑尾癌、卵巢癌、原发性腹膜癌和腹膜间皮瘤等,若原发灶能行根治性切除或最大程度细胞减灭,且无远处广泛转移,下列情况可行HIPEC:1)年龄20~75岁;2)KPS评分>70分;3)术中腹腔内游离癌

作者单位:①武汉大学中南医院肿瘤科,湖北省肿瘤医学临床研究中心(武汉市430071);②天津医科大学肿瘤医院,国家肿瘤临床医学研究中心;③上海交通大学医学院附属瑞金医院;④中山大学肿瘤医院;⑤复旦大学华山医院;⑥广州医科大学附属肿瘤医院;⑦北京大学肿瘤医院;⑧中国医科大学附属第一医院;⑨湖北省肿瘤医院,武汉大学肿瘤临床学院;⑩航天中心医院,北京大学航天临床学院;⑪复旦大学中山医院;⑫河南省肿瘤医院,郑州大学附属肿瘤医院

通信作者:李雁 liyansd2@163.com

细胞检测阳性;4)腹膜转移($PCI < 20$);5)高危腹膜播散患者,如肿瘤穿孔、完全肠梗阻、肿瘤穿透浆膜层或侵及邻近器官者。禁忌证:1)年龄 >75 岁或 <20 岁;2)术前常规检查发现远处器官(肝脏、肺、脑或全身骨)多处转移或腹膜后淋巴结转移;3)小肠系膜中-重度挛缩;4)常规手术有明显禁忌证。

表1 腹腔热灌注化疗药物的分子量和腹水与血浆药物浓度比值^[11]

Table 1 Molecular weight and the ratio of ascites to plasma drug concentration of the chemotherapy agents used for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC)^[11]

Drug	Molecular weight (DA)	Ascites to plasma concentration ratio of chemotherapy agents
Doxorubicin	579.99	230
Melphalan	305.20	93
Mitomycin C	334.30	23.5
Cisplatin	300.10	7.8
Gemcitabine	299.50	500.0
Mitoxantrone	517.41	115~255
Oxaliplatin	397.30	16
Etoposide	588.58	65
Paclitaxel	853.90	1 000
Docetaxel	861.90	552
5-Fluorouracil	130.08	250
Floxuridine	246.20	75
Carboplatin	371.25	10

5 术前检查

5.1 影像学检查

完善的术前影像学检查有助于对患者进行筛选,制订CRS方案。术前影像学检查包括静态影像学检查和动态影像学检查两部分:1)在静态影像学检查方面,腹盆腔多层螺旋CT增强扫描+多平面重建对诊断PC总体敏感度为78.1%,特异度为92.3%,病灶大小 ≥ 0.5 cm时,敏感度为90.0%;病灶大小 <0.5 cm时,敏感度为42.6%。CT腹膜癌指数与术中PCI的吻合度为0.384~0.640^[15]。PC的典型CT表现包括:腹膜呈条状增厚强化;大网膜结节状、条状、云絮状增厚并强化;肠管不对称增厚或不规则狭窄并强化;小肠系膜呈结节状、“椒盐征”增厚并强化;腹腔及肠间隙积液。结合典型表现、病灶大小,可估算术前CT-PCI评分,用于判断患者PC播散程度。除了常规CT检查外,还可以考虑进行PET-CT检查。2)在动态影像学检查方面,可行胃肠道动态造影检查,观察肠管蠕动、分布状况及造影剂通过各段小肠时间,判断胃肠动力、肠管是否梗阻及肠系膜挛缩情况。以下3个影像学特点提示难以达到完全肿瘤细胞减灭:1)

小肠节段性梗阻;2)肿瘤与小肠及系膜交互存在;3)小肠表面或系膜可见大小 >5 cm的肿瘤结节。此时应慎重选择HIPEC,必要时行腹腔镜探查,进行PCI评分,预估是否可达到CCR 0~1切除,然后再决定是否进行CRS+HIPEC。

5.2 血液学检查

除常规血液学检查外,需检测血清肿瘤标志物,首选CEA+CA125+CA19-9联合检测。CEA可以辅助判断肿瘤的侵袭程度,CA125可以辅助判断腹水形成和腹膜癌肿瘤负荷程度,CA19-9可以辅助判断腹水中或原发灶癌细胞的增生活性^[16~24]。

5.3 腹腔镜探查及脱落细胞学检查

由于影像学检查的局限性,有时为了术前分期更加准确,更好地评估腹腔器官受累情况,鉴别早期腹膜癌以及完全细胞减灭的可行性,避免不必要的剖腹探查,可考虑对影像学检查不能明确分期和诊断的腹膜癌患者行腹腔镜探查,明确腹腔转移灶分布情况、重要神经血管受累情况等;行腹水或腹腔冲洗液脱落细胞学检查,并取活检行病理检查,明确分,方式。根据上述检查结果,推荐临床诊疗路径见图1。

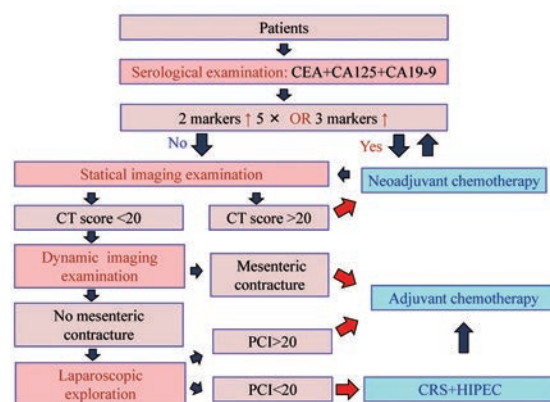


图1 基于腹膜癌诊断技术体系的临床路径

Figure 1 Clinical pathway for treatment of peritoneal carcinomatosis (PC) based on diagnostic systems

6 腹膜转移癌指数(PCI)分期

术中分期可对肿瘤负荷进行标准化评估。Sugarbaker腹膜癌指数(peritoneal carcinomatosis index, PCI)是最常用的腹膜癌分期系统^[25]。该法将腹部分成13个区,每个区的肿瘤负荷评分总和就是PCI(图2)。PCI评分非常重要,有助于选择合适的患者。

7 治疗过程

7.1 手术操作

先建立静脉通道,进行气管插管全麻;患者取截石位,为防止双下肢深静脉血栓形成,患者下肢使用加压充气保温袋保护;术前常规置胃管、尿管。

取剑突至耻骨联合的长正中切口,充分显露术野,以利于全面评估PC程度,行术中PCI评分,按照图2所示进行详细记录。一般CRS的操作顺序为:肝圆韧带、大网膜、小网膜、右上腹、左上腹、膈面腹膜、侧壁腹膜、右髂窝、左髂窝、盆底腹膜和小肠系膜。行最大程度CRS,对壁层腹膜行区域性整片剥脱术,对脏层腹膜和肠道器官,采用病变肠管切除术,对易形成肿瘤种植的胆囊窝、脾窝、道格拉斯腔,可切除胆囊、脾脏、直肠及子宫附件。肿瘤与重要器官粘连而不能切除者,可用球形电刀气化、碳化肿瘤组织,然后进行CC评分。

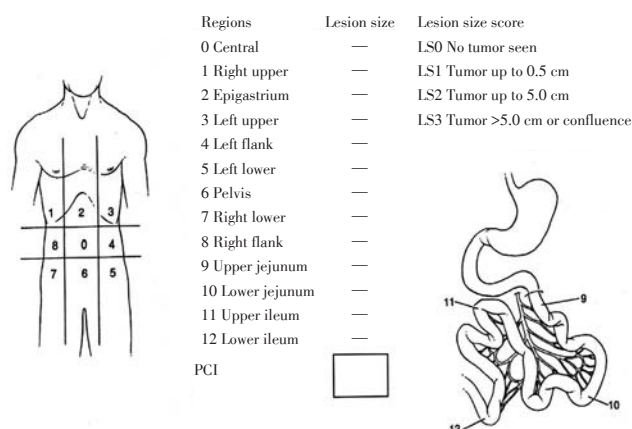


图2 腹膜癌指数(PCI)分期系统^[25]

Figure 2 Peritoneal carcinomatosis index (PCI) staging system^[25]

完成CRS后,可选择开放式或闭合式腹腔热灌注化疗,首先将灌注导管置入腹腔,入口管位于膈肌下方,然后用43℃生理盐水冲洗腹腔,再将化疗药[常用化疗药物为顺铂(20 mg/L)、奥沙利铂(25 mg/L)、丝裂霉素(5 mg/L)和多西他赛(20 mg/L)]加入6 L温热生理盐水(奥沙利铂则为5%葡萄糖),经腹腔热灌注化疗仪加热至44~45℃后,开始腹腔灌注,灌注速度为100 ml/min,监测腹腔内温度,使腹腔内化疗药液温度保持在(43±0.5)℃,HIPEC持续60~90 min,最后用2~3 L生理盐水清洗腹腔。胃肠道重建可在HIPEC之后或之前进行,必要时行造瘘术。最后检查腹腔,可减张缝合切口。术后患者转入ICU密切观察24~48 h,平稳后转回普通病房,可开始进行术后HIPEC治疗。

7.2 术后细胞减灭程度的判断

细胞减灭程度(completeness of cytoreduction, CCR)与生存期相关,临床上常用的是Sugarbaker CCR评分法^[25]:CCR-0分:细胞减灭术后无腹膜残余瘤;CCR-1分:残余瘤直径<2.5 mm;CCR-2分:残余瘤直径2.5 cm~2.5 cm;CCR-3分:残余瘤>2.5 cm,或存在无法切除病灶。

8 不良事件

CRS+HIPEC的不良事件发生率较高^[26],约27%~56%,主要包括腹腔脓肿、吻合口瘘、胆瘘、肠瘘、肠梗阻、切口裂开、肺部感染、血液毒性反应、深静脉血栓形成、胸腔积液、充血性心力衰竭、脑梗塞、中-重度低白蛋白血症等。这些不良事件与PCI评分、手术时间、吻合口数量、术中切除脏器数量等有关^[27]。

美国HIPEC的围手术期死亡率为0~11%,最常见死因是肠瘘、骨髓抑制、呼吸衰竭、甲氧西林耐药性金葡菌感染和肺栓塞。预示死亡的因素包括恶性腹水、体质状态差和肠梗阻^[26]。国内针对胃癌PC进行了随机对照临床研究^[4],68例患者中9例发生严重不良事件,单纯CRS组4例(11.7%),CRS+HIPEC组5例(14.7%, $P=0.839$),其中位生存期分别为5.0个月和3.0个月。严重不良事件是显著影响患者生存的独立预后因素。

在进行CRS+HIPEC后可观察到两个现象:1)较少患者因腹腔内粘连而需要二次手术;2)对二次手术患者检查发现腹腔内粘连程度远低于预期。

尽管CRS+HIPEC治疗的不良事件发生率较高,但应当认识到未采用该疗法治疗的患者预后更差^[28]。

9 CRS+HIPEC对各种PC的临床疗效

9.1 结直肠癌PC

CRS+HIPEC治疗结直肠癌腹膜转移癌患者的单中心Ⅱ期研究(表2)显示,3年生存率为21%~40%,明显优于全身化疗。Glehen等^[29]对28个研究中心506例行HIPEC治疗的结直肠癌腹膜转移癌患者进行统计显示,总体中位生存期(overall survival, OS)为19.2个月,3年和5年生存率分别为39%和19%。

荷兰癌症研究中心完成了迄今唯一的Ⅲ期前瞻性随机对照临床研究,该项研究将结直肠癌PC患者随机分为姑息手术+全身化疗(5-氟尿嘧啶/亚叶酸)组($n=51$)和CRS+HIPEC+全身化疗组($n=54$),前者的中位OS为12.6个月,后者为22.4个月($P=0.032$),即使研究组的完全细胞减灭率<40%,但生存率已经显著高于迄今为止任何其他治疗策略,结果具有说服力^[30]。中位随访时间8年后(72~115个月),前者的中位OS仍为12.6个月,后者22.2个月($P=0.028$)^[31],再次证明CRS+HIPEC可延长结直肠癌PC患者生存时间。

我国武汉大学中南医院、湖北省肿瘤医学临床研究中心针对结直肠癌PC进行了系列临床研究^[32],回顾性病例对照结果显示,对照组中位OS为8.5个月(95%CI:4.7~12.4个月),治疗组中位OS为13.7个月(95%CI:10.0~16.5个月),治疗组患者OS明显优于对照组($P=0.02$)^[33]。Ⅱ期临床研究结果显示,患者的1、2、3、5年生存率可达到70.5%、34.2%、22.0%和22.0%。

目前CRS+HIPEC已成为欧洲和澳洲多个国家治疗结直肠PC的标准疗法,这类患者的5年生存率在荷兰超过50%,英国约25%,法国约30%,澳大利亚约35%,美国也在30%以上,因此腹膜表面肿瘤国际协作组联盟认为已形成较好的规范,对于有高风险发生腹膜癌的结直肠癌患者进行预防性HIPEC治疗,

以降低腹膜癌形成的风险,同时也可以考察是否能够降低肝转移风险。目前已有多个腹膜癌治疗中心开展了前瞻性对照临床研究,对有高危腹膜复发的结直肠癌患者行术中预防性HIPEC治疗,以评估腹腔热灌注化疗预防结直肠癌腹膜复发的安全性和有效性。

表2 HIPEC治疗结直肠癌PC的Ⅱ期研究结果^[34]

Table 2 Results of phase II clinical studies on colorectal PC treated with HIPEC^[34]

Author	Year	Patients	Mean follow-up (months)	Overall survival in years (%)				
				1	2	3	4	5
Schneebaum	1996	15	15	—	—	—	—	—
Elias	1997	23	12	88	55	40	—	—
Fujimura	1999	14	—	51	—	21	—	—
Loggie	2000	38	27	60	39	24	—	—
Cavaliere	2000	14	30	—	64	—	—	—
Witkamp	2000	29	38	82	45	23	—	—
Beaujard	2000	21	12	50	—	—	—	—
Piso	2001	17	39	—	—	—	75	—
Elias	2001	64	36	60	47	36	—	27
Culliford	2001	47	17	—	—	—	—	28
Zoetmulder	2002	35	—	—	—	—	—	20
Shen	2003	40	52	60	—	24	—	—
Pilati	2003	34	14	—	31	—	—	—
Pestieau	2003	99	—	100	—	—	—	30
Glehen	2004	53	—	55	—	—	—	11
Total	—	543	10–52	—	>40	—	—	20

9.2 胃癌PC

已有多项CRS+HIPEC治疗胃癌PC的非随机临床研究(表3)。Yonemura等^[35]开展了迄今为止最大的系列研究,研究显示83例胃癌PC患者行CRS+HIPEC(MMC、依托泊甙和顺铂)后,1年和5年生存率分别是43%和11%。而里昂研究中心报道患者1年和5年生存率分别是48%和16%,中位生存期是10.3个月^[29]。

中国医科大学的陈俊青等^[36],在国内率先开展了胃癌腹腔灌注治疗的临床对照研究,500例施行胃癌根治切除手术的患者分成3组:A组($n=198$):根治术并用43℃蒸馏水4 000 mL腹腔灌洗10 min;B组($n=89$):根治术并用43℃蒸馏水4 000 mL+醋酸洗必泰0.6 g,腹腔灌洗4 min;C组($n=213$):根治术后应用生理盐水4 000 mL,腹腔清洗4 min。结果表明:A组与B组疗效相同,差异无显著统计学意义;全组5年生存率方面,灌洗组为63.8%,对照组为51.2%。

上海瑞金医院朱正纲等^[37]亦研究了术中HIPEC治疗进展期胃癌的临床疗效,患者术后1、2、4年生存

率分别为85.7%、81.0%和63.9%,优于单纯手术者(77.3%、61.0%和50.8%)。

武汉大学中南医院杨肖军等^[4, 8, 28]开展了CRS+HIPEC治疗胃癌PC的系列临床研究。Ⅰ期临床研究证明了该疗法的安全性。Ⅱ期研究显示,对28例接受CRS+HIPEC治疗患者,6、12、18和24个月的生存率分别为75%、50%、43%和43%。其中, $PCI \leq 20$ 、 > 20 者,中位OS分别为27.7个月(95%CI:15.2~40.3个月)和6.4个月(95%CI:3.8~8.9个月)($P<0.001$); $CCR=0$ 、 $CCR=1$ 、 $CCR=2\&3$ 者,中位OS分别为43.4个月(95%CI:26.9~59.9个月)、9.4个月(95%CI:7.4~11.4个月)和8.3个月(95%CI:3.0~13.6个月)($P=0.001$)。前瞻性随机对照Ⅲ期临床研究显示,对照组($n=34$)与治疗组($n=34$)中位生存期分别为6.5个月(95%CI:4.8~8.2个月)和11.0个月(95%CI:10.0~11.9个月)($P=0.046$),其中,同时性胃癌PC患者中位OS为12个月(95%CI:8.1~15.9个月);两组的严重不良事件率差异无统计学意义。

表3 CRS+HIPEC治疗胃癌PC国际研究
Table 3 International studies on gastric PC treatment by cytoreductive surgery (CRS) +HIPEC

Author	Patients	Staging criteria	CRS(%)	HIPEC	Morbidity (%)	Mortality (%)	Median follow-up (months)	Median survival (months)					Overall survival in years (%)				
								1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Yonemura et al. ^[38]	107	Japanese General Rules for Gastric Cancer Study	CCR 0: 47 (43.9)	Open technique, MMC 30 mg, DDP 300 mg, Etoposide 150 mg, 8 L of normal saline, 42–43°C, 60 min	23 (15.9)	3 (2.8)	46	11.5	35.5	13.1	6.7						
Yonemura et al. ^[35]	83	Japanese General Rules for Gastric Cancer Study	CCR 0: 28 (33.7)	Open technique, MMC 30 mg, DDP 300 mg, Etoposide 150 mg, 8 L of normal saline, 42–43°C, 60 min	–	–	46	CCR 0: 19.2 CCR 1–3: 7.8	43.0	–	–						
Yonemura et al. ^[39]	48	Japanese General Rules for Gastric Cancer Study	–	Open technique, MMC 30 mg, DDP 300 mg, 8 L of normal saline, 42–43°C, 60 min	9 (19.0)	2 (4)	–	CCR 0: 13.9 CCR 1–3: 6.8	–	–	61.0						
Searingi et al. ^[40]	26	Gilly's Classification	CCR 0: 8 (30.8)	Close technique, MMC 120 mg, DDP 200 mg, 6 L of normal saline, 42–43°C, 90–120 min	10 (38.5)	1 (3.8)	–	6.6	–	–	–						
Fujimoto et al. ^[41]	15	–	–	Close technique, MMC 30–50 mg, 44.7–48.7°C, 120 min	2 (13.3)	0	–	CCR 0: 15 CCR 1–3: 3.9	–	–	–						
Fujimoto et al. ^[42]	71	TNM Classification	CCR 0: 71 (100.0)	Close technique, MMC 10 mg/mL, 44.5–45°C, 120 min	2 (2.8)	0	7	7.2±4.6	88.0	76.0	2.0						
Hall et al. ^[43]	34	–	CCR 0: 7 (21.01)	Close technique, MMC 10 mg/mL, 40°C, 120 min	12 (35.0)	0	–	8	27.0	23.0	6.0						
Fujimura et al. ^[44]	31	Japanese General Rules for Gastric Cancer Study	CCR 0: 2 (16.0)	Open technique, MMC 20 mg/m ² , DDP 200 mg/m ² , 6 L of normal saline, 42–52°C, 90–120 min	6 (19.4)	0	–	9	33.3	8.3	0						
Hanazoe et al. ^[45]	42	–	CCR 0: 40 (95.0)	Close technique, MMC 10 µg/mL, inflow temperature 40–45°C outflow temperature 40–42°C, 60 min	2 (4.8)	0	>6	77	90.0	80.0	64.3						
Kim et al. ^[46]	52	TNM Classification	–	Close technique, MMC 10 µg/mL, inflow temperature 44°C, 20 min	19 (36.5)	0	38	36	–	–	32.7						
Yang et al. ^[4]	68	Sugarbaker's Classification	CCR 0: 20 (58.50)	Open technique, MMC 30 mg, DDP 120 mg, 42°C, 120 min	5 (14.7)	0	32	PCI ≤20 13.5 PCI >20 10.2	–	–	63.6						
Chen et al. ^[36]	500	–	–	Open technique, Chlorhexidine diacetate hydrate 0.6 g, 4 L of distilled water, 43°C, 4 min	–	–	–	–	88.7	66.2	–						
Zhu et al. ^[37]	52	–	–	Open technique, DDP 50 mg/L, MMC 5 mg/L, 43°C, 60 min	–	–	72	–	76.9	69.2	55.2						

9.3 卵巢癌PC

Ⅲ/Ⅳ期卵巢癌的常规治疗为CRS术后用铂类加紫杉烷类行全身化疗,但多数患者5年内复发,无标准治疗方案。意大利国立癌症研究所对27例卵巢癌复发患者进行了HIPEC(顺铂加丝裂霉素C)Ⅱ期临床研究,2年生存率为55%,中位生存时间至肿瘤局部进展时间为21.8个月^[47]。值得注意的是,415例晚期卵巢癌患者Ⅲ期临床研究表明,静脉加腹腔内联合化疗者中位生存期是65.6个月,而单纯静脉化疗者为49.7个月^[48]。该研究被ASCO评为临床妇科肿瘤重大进展,美国国立癌症研究所也发表声明,建议对这类患者采用静脉加腹腔内联合化疗。最近的两项病例对照研究结果证明了CRS+HIPEC的优势。西班牙的Cascales-Campos报道^[49]对87例Ⅲc/Ⅳ期卵巢癌患者进行病例对照研究,CRS+HIPEC组52例,术中采用紫杉醇60 mg/m²、42℃热灌注化疗60 min;CRS对照组35例。结果表明,两组1年无病生存率分别是81.0%和66.0%,3年无病生存率分别是63.0%和18.0%($P<0.05$);多因素分析表明,HIPEC是影响生存的独立预后因素。以色列Safra等^[50]进行的一项对照研究中,复发性卵巢癌患者按照1:3比例纳入,CRS+HIPEC组27例,单纯化疗组84例,两组中位无进展生存期分别是15个月和6个月($P<0.01$),5年生存率分别是79.0%和45.0%($P<0.05$)。

表4 HIPEC治疗恶性腹膜间皮瘤的研究结果^[56]

Table 4 Research results of HIPEC treatment for malignant peritoneal mesothelioma^[56]

Author	Patients	Country of publication	Median follow-up (months)	Median OS (months)	Median DFS (months)	Morbidity (%)	Mortality (%)
Baratti et al.	12	Italy	27.0	—	24.0	—	0
Baratti et al.	12	Italy	64.0	—	11.0	8.3	0
Blackham et al.	34	USA	72.0	40.8	9.1	—	—
Brigand et al.	15	France	46.7	35.6	—	—	0
Chua et al.	20	Australia	18.1	29.5	7.2	65.0	5.0
Sebbag et al.	33	USA	21.3	31.0	—	33.0	3.0
Tudor et al.	20	Australia	18.0	30.0	8.0	65.0	5.0
Deraco et al.	61	Italy	20.0	—	28.0	23.0	0
Deraco et al.	116	Italy	—	31.4	14.4	41.3	2.6
Loggie et al.	12	USA	45.2	34.2	—	33.0	8.0
Ma et al.	12	Turkey	10.0	—	—	90.0	20.0
Macuks et al.	12	Turkey	—	—	—	—	—
Markman et al.	19	USA	25.0	19.0	—	—	—
Feldman et al.	49	USA	—	92.0	17.0	25.0	—
Chua et al.	26	Australia, Italy, France, USA, UK, Germany	54.0	—	—	26.9	0
Schaub et al.	104	USA	49.4	52.0	20.8	—	—
Yan et al.	401	Australia, Italy, France, USA, UK, Germany	33.0	53.0	—	46.0	2.0
Yano et al.	17	UK	13.0	—	—	41.0	12.0
Yonemura et al.	21	Japan	—	—	—	46.2	—
Elias et al.	26	France	54.0	>100	40.0	54.0	4.0

更重要的是,希腊Spiliotis等^[51]在复发性卵巢癌中进行了一项双盲前瞻性Ⅲ期临床研究,将120例初次手术加一线化疗失败的Ⅲc/Ⅳ期上皮性卵巢癌患者分为2组,A组60例接受CRS+HIPEC加全身化疗,B组60例接受CRS加全身化疗。患者中位OS分别是26.7个月和13.4个月($P<0.01$),3年生存率分别是75.0%和18.0%($P<0.01$)。在HIPEC治疗组中,铂类敏感性患者中位OS是26.8个月,铂类不敏感性患者是26.6个月,差异无统计学意义。

9.4 腹膜假黏液瘤

腹膜假黏液瘤是HIPEC最佳适应证。有4项研究评估了CRS+HIPEC治疗腹膜假黏液瘤的疗效,5年生存率为66%~97%,不良事件率为27%~44%,死亡率为2.7%~13%^[52-54]。近期,法国进行一项多中心临床研究^[55],共301例腹膜假黏液瘤患者接受该疗法,5年生存率为73%,无病生存率为56%。CRS+HIPEC已成为腹膜假黏液瘤首选治疗方案。

9.5 恶性腹膜间皮瘤

有20项研究评估了CRS+HIPEC治疗恶性腹膜间皮瘤,患者中位OS为29.5~100个月^[56](表4),远高于以往报道的12~17个月。CRS、无深部组织侵犯、年龄<60岁行最大CRS是提高患者生存的独立预后因素^[57]。这些数据提示恶性腹膜间皮瘤患者非常适合CRS+HIPEC治疗。

9.6 腹膜肉瘤病

尽管治疗腹膜肉瘤病最好是首次手术时完全切除病灶,但复发率仍达25%~85%^[58]。目前尚无证据表明辅助治疗能影响这些患者的预后。意大利的一项I期研究评价了HIPEC对腹膜肉瘤病的治疗,60例患者入组,中位OS到肿瘤局部进展时间为22个月,OS为34个月^[59]。组织学分期和行彻底肿瘤细胞减灭术是预后的关键。

10 结语

CRS+HIPEC综合治疗策略,是联合CRS明显消减肿瘤负荷和HIPEC杀灭残余微癌灶的技术优势,彻底消灭腹腔内的原发瘤和转移灶^[9,60]。目前的临床研究已经积累了一定数量的循证医学证据,表明该疗法是治疗PC的有效策略。2014年在荷兰阿姆斯特丹召开的第九届国际腹膜癌大会上,正式提出了《肿瘤细胞减灭术加腹腔热灌注化疗的国际建议》[International Recommendations for Cytoreductive Surgery (CRS) and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC)],将CRS+HIPEC治疗策略作为阑尾黏液癌、结直肠癌腹膜转移癌、恶性间皮瘤的标准治疗,作为卵巢癌、胃癌腹膜转移癌的推荐治疗,并强调有必要继续开展严格设计的前瞻性多中心大样本随机临床研究,进一步完善治疗技术,提高疗效,稳步推广。

参考文献

- Blair SL, Chu DZ, Schwarz RE. Outcome of palliative operations for malignant bowel obstruction in patients with peritoneal carcinomatosis from nongynecological cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2001, 8(8):632-637.
- Jayne DG, Fook S, Loi C, et al. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer[J]. *Br J Surg*, 2002, 89(12):1545-1550.
- Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study[J]. *Cancer*, 2000, 88(2):358-363.
- 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.
- Li Y. My standpoint of peritoneal carcinomatosis study[J]. *Chin J Clin Oncol*, 2012, 39(22):1685-1686.[李雁.腹膜癌研究之我见[J]. *中国肿瘤临床*, 2012, 39(22):1685-1686.]
- Sticca RP. Peritoneal carcinomatosis: a final frontier[J]. *Ann Surg Oncol*, 2003, 10(5):484-485.
- Pilati P, Mocellin S, Rossi CR, et al. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy for peritoneal carcinomatosis arising from colon adenocarcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2003, 10(5):508-513.
- Yang XJ, Li Y, al-shammaa Hassan AH, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival

in selected patients with peritoneal carcinomatosis from abdominal and pelvic malignancies: results of 21 cases[J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(2):345-351.

- Yang XJ, Li Y, Yang GL. Intraoperative peritoneal hyperthermic chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer[J]. *J Int Oncol*, 2007, 34(5):384-386.[杨肖军,李雁,杨国樑.腹腔热灌注化疗治疗结直肠癌腹膜转移癌的现状 & 展望[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2007, 34(5):384-386.]
- Moran B, Baratti D, Yan TD, et al. Consensus statement on the loco-regional treatment of appendiceal mucinous neoplasms with peritoneal dissemination (pseudomyxoma peritonei) [J]. *J Surg Oncol*, 2008, 98(4):277-282.
- Sugarbaker PH, Mora JT, Carmignani P, et al. Update on chemotherapeutic agents utilized for perioperative intraperitoneal chemotherapy[J]. *Oncologist*, 2005, 10(2):112-122.
- Glehen O, Osinsky D, Cotte E, et al. Intraperitoneal chemohyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis: morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures[J]. *Ann Surg Oncol*, 2003, 10(8):863-869.
- 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.
- El-Kareh AW, Secomb TW. A theoretical model for intraperitoneal delivery of cisplatin and the effect of hyperthermia on drug penetration distance[J]. *Neoplasia*, 2004, 6(2):117-127.
- Mei LJ, Wang LW, Zhou YF, et al. Role of contrast-enhanced multi-detector row computed tomography and multiplanar reconstruction in diagnosing peritoneal carcinomatosis[J]. *Chin J Clin Oncol*, 2012, 39(22):1745-1749.[梅列军,王林伟,周云峰,等.MDCT增强扫描加多平面重建技术诊断腹膜癌的影像学研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2012, 39(22):1745-1749.]
- Yang XQ, Chen C, Peng CW, et al. Carbohydrate antigen 242 highly consists with carbohydrate antigen 19-9 in diagnosis and prognosis of colorectal cancer: study on 185 cases[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(2):1030-1036.
- Yang XQ, Li Y, Chen C, et al. Preoperative serum carbohydrate antigen 125 level is an independent negative prognostic marker for overall survival in colorectal cancer[J]. *Med Oncol*, 2011, 28(3):789-795.
- Yang XQ, Chen C, Hou JX, et al. Preoperative serum carbohydrate antigen 242 is a useful predictive and prognostic marker in colorectal cancer[J]. *Hepatogastroenterol*, 2011, 58(106):377-382.
- Hou JX, Yang XW, Chen C, et al. Screening the gastric cancer related tumor markers from multi-tumor markers protein chip with Kappa coefficient and cost-effectiveness analysis[J]. *Hepatogastroenterol*, 2011, 58(106):632-636.
- Zhang YH, Li Y, Chen C, et al. Carcinoembryonic antigen level is related to tumor invasion into the serosa of the stomach: study on 166 cases and suggestion for new therapy[J]. *Hepatogastroenterol*, 2009, 56(96):1750-1754.
- Yang XQ, Chen C, Hou JX, et al. Application of C12 multi-tumor marker protein chip in the diagnosis of gastrointestinal cancer: re-

- sults of 329 surgical patients and suggestions for improvement[J]. *Hepatogastroenterol*, 2009, 56(94-95):1388-1394.
- 22 Chen C, Chen LQ, Yang GL, et al. The application of C12 biochip in the diagnosis and monitoring of colorectal cancer: systematic evaluation and suggestion for improvement[J]. *J Postgrad Med*, 2008, 54(3):186-190.
- 23 Chen C, Chen LQ, Chen LD, et al. Evaluation of tumor markers biochip C12 system in the diagnosis of gastric cancer and the strategies for improvement: analysis of 100 cases[J]. *Hepatogastroenterol*, 2008, 55(84):991-997.
- 24 Chen C, Chen LQ, Yang GL, et al. Value of tumor markers in diagnosing and monitoring colorectal cancer and strategies for further improvement: analysis of 130 cases[J]. *Chin J Cancer*, 2007, 26(11):1221-1226.[陈创,陈利琴,杨国梁,等.肿瘤标志物在结直肠癌诊断和监测中的价值和改进策略:130例患者的临床资料分析[J].*癌症*,2007,26(11):1221-1226.]
- 25 Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis[J]. *Cancer Treat Res*, 1996, 82:359-374.
- 26 Shen P, Levine EA, Hall J, et al. Factors predicting survival after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C after cytoreductive surgery for patients with peritoneal carcinomatosis[J]. *Arch Surg*, 2003, 138(1):26-33.
- 27 Stephens AD, Alderman R, Chang D, et al. Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the coliseum technique[J]. *Ann Surg Oncol*, 1999, 6(8):790-796.
- 28 Yang XJ, Li Y, Yonemura Y. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy to treat gastric cancer with ascites and/or peritoneal carcinomatosis: Results from a Chinese center[J]. *J Surg Oncol*, 2010, 101(6):457-464.
- 29 Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(16):3284-3292.
- 30 Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(20):3737-3743.
- 31 Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, et al. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(9):2426-2432.
- 32 Huang CQ, Yang XJ, Yu Y, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival for patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a phase II study from a Chinese center[J]. *PloS One*, 2014, 9(9):e108509.
- 33 Huang CQ, Feng JP, Yang XJ, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: A case-control study from a Chinese center[J]. *J Surg Oncol*, 2014, 109(7):730-739.34 Gómez Portilla A, Cendoya I, López de Tejada I, et al. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. Current treatment. Review and update[J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2005, 97(10):716-737.
- 35 Yonemura Y, Fujimura T, Nishimura G, et al. Effects of intraoperative chemohyperthermia in patients with gastric cancer with peritoneal dissemination[J]. *Surgery*, 1996, 119(4):437-444.
- 36 Chen JQ, Wang SB, Xu HM, et al. Curative effect of radical gastrectomy combined with peritoneal lavage with thermal hypoosmotic solution in treatment of gastric cancer[J]. *Chin Med J*, 2001, 81(12):730-732.[陈俊青,王舒宝,徐惠绵,等.胃癌根治切除并温热低渗液腹腔灌洗的疗效分析[J].*中华医学杂志*,2001,81(12):730-732.]
- 37 Zhu ZG, Tang R, Yan M, et al. Clinical effect of intraoperative peritoneal hyperthermic chemotherapy for advanced gastric cancer[J]. *Clin J Gastrointest Surg*, 2006, 9(1):26-30.[朱正纲,汤睿,燕敏,等.术中腹腔内温热化疗对进展期胃癌的临床疗效研究[J].*中华胃肠外科杂志*,2006,9(1):26-30.]
- 38 Yonemura Y, Kawamura T, Bandou E, et al. Treatment of peritoneal dissemination from gastric cancer by peritonectomy and chemohyperthermic peritoneal perfusion[J]. *Br J Surg*, 2005, 92(3):370-375.
- 39 Yonemura Y, de Aretxabala X, Fujimura T, et al. Intraoperative chemohyperthermic peritoneal perfusion as an adjuvant to gastric cancer: final results of a randomized controlled study[J]. *Hepatogastroenterol*, 2001, 48(42):1776-1782.
- 40 Scaringi S, Kianmanesh R, Sabate JM, et al. Advanced gastric cancer with or without peritoneal carcinomatosis treated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a single western center experience[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2008, 34(11):1246-1252.
- 41 Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, et al. Successful intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion for the prevention of postoperative peritoneal recurrence in patients with advanced gastric carcinoma[J]. *Cancer*, 1999, 85(3):529-534.
- 42 Fujimoto S, Shrestha RD, Kokubun M, et al. Intraperitoneal hyperthermic perfusion combined with surgery effective for gastric cancer patients with peritoneal seeding[J]. *Ann Surg*, 1988, 208(1):36-41.
- 43 Hall JJ, Loggie BW, Shen P, et al. Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for advanced gastric cancer[J]. *J Gastrointest Surg*, 2004, 8(4):454-463.
- 44 Fujimura T, Yonemura Y, Fushida S, et al. Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the treatment of peritoneal dissemination in gastric cancers and subsequent second-look operation[J]. *Cancer*, 1990, 65(1):65-71.
- 45 Hamazoe R, Maeta M, Kaibara N. Intraperitoneal thermochemotherapy for prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer. Final results of a randomized controlled study[J]. *Cancer*, 1994, 73(8):2048-2052.
- 46 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.
- 47 Deraco M, Rossi CR, Pennacchioli E, et al. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion in the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer: a phase II clinical study[J]. *Tumori*, 2001, 87(3):120-126.

- 48 Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer[J]. N Engl J Med, 2006, 354(1):34-43.
- 49 Cascales-Campos PA, Gil J, Gil E, et al. Treatment of microscopic disease with hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy after complete cytoreduction improves disease-free survival in patients with stage IIIC/IV ovarian cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(7):2383-2389.
- 50 Safra T, Grisaru D, Inbar M, et al. Cytoreduction surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in recurrent ovarian cancer improves progression-free survival, especially in BRCA-positive patients—A case-control study[J]. J Surg Oncol, 2014, 110(6):661-665.
- 51 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, 2014, 11:13.
- 52 Sugarbaker PH, Chang D. Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy[J]. Ann Surg Oncol, 1999, 6(8):727-731.
- 53 Witkamp AJ, de Bree E, Kaag MM, et al. Extensive surgical cytoreduction and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with pseudomyxoma peritonei[J]. Br J Surg, 2001, 88(3):458-463.
- 54 Deraco M, Baratti D, Inglese MG, et al. Peritonectomy and intraperitoneal hyperthermic perfusion (IHP): a strategy that has confirmed its efficacy in patients with pseudomyxoma peritonei[J]. Ann Surg Oncol, 2004, 11(4):393-398.
- 55 Elias D, Gilly F, Quenet F, et al. Pseudomyxoma peritonei: a French multicentric study of 301 patients treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy[J]. Eur J Surg Oncol, 2010, 36(5):456-462.
- 56 Helm JH, Miura JT, Glenn JA, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Surg Oncol, 2014, 8:15.
- 57 Feldman AL, Libutti SK, Pingpank JF, et al. Analysis of factors associated with outcome in patients with malignant peritoneal mesothelioma undergoing surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(24):4560-4567.
- 58 Berthet B, Sugarbaker TA, Chang D, et al. Quantitative methodologies for selection of patients with recurrent abdominopelvic sarcoma for treatment[J]. Eur J Cancer, 1999, 35(3):413-419.
- 59 Rossi CR, Deraco M, De Simone M, et al. Hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy after cytoreductive surgery for the treatment of abdominal sarcomatosis: clinical outcome and prognostic factors in 60 consecutive patients[J]. Cancer, 2004, 100(9):1943-1950.
- 60 Li Y, Yang GL, Yang XJ. Cytoreductive surgery with intraoperative peritoneal hyperthermo-chemotherapy for peritoneal carcinomatosis[J]. Chin J Clin Oncol, 2007, 34(21):384-386. [李雁, 杨国樑, 杨肖军. 细胞减灭术加腹腔热灌注化疗治疗腹膜种植瘤的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2007, 34(21):384-386.]

(2014-12-17 收稿)

(2015-01-09 修回)

(编辑:邢颖)

• 读者 • 作者 • 编者 •

欢迎订阅 Cancer Biology & Medicine

Cancer Biology & Medicine 作为肿瘤领域学术交流的平台,向国际学术界展示中国肿瘤防治研究成果,向国内肿瘤学相关专业人员介绍全球肿瘤学前沿进展。以肿瘤临床医师、基础研究人员、相关交叉学科专业人员及医学生为读者对象。

刊登稿件范畴:肿瘤表观遗传学、肿瘤干细胞生物学、分子与临床免疫学、肿瘤预防与流行病学、肿瘤标志物、肿瘤影像学、肿瘤临床试验、肿瘤靶向治疗、肿瘤生物治疗、肿瘤个体化医学与多学科综合治疗。栏目设置:述评、论著、综述、小型综述、临床指南、会议报道、病例报告、读者来信等,目前已被PubMed、PubMed Central、EMBASE、SCOPUS、BIOSIS Previews、DOAJ等国际数据库收录,学术与编辑质量获得国际认可。

订阅相关信息:

- 主管单位:中国科学技术协会 主办单位:中国抗癌协会 主编:郝希山 刊期:季刊
- 国际刊号 ISSN:2095-3941 国内刊号 CN:12-1431/R 邮发代号:6-173
- 国内订阅价格:28元/册;全年价格:112元/4册
- 国外订阅价格:50 USD/册;全年价格 200 USD/4册
- 地址:天津市河西区体院北环湖西路天津市肿瘤医院C座3层 邮编:300060
- 网址:www.cancerbiomed.org 邮箱:editor@cancerbiomed.org 电话:022-23522919