

结肠直肠癌腹膜转移防治临床研究

关天培, 雷子颖, 崔书中

(广州医科大学附属肿瘤医院胃肠外科二区, 广东 广州 510095)

关键词: 结肠直肠癌; 腹膜转移; 腹腔热灌注化疗

中图分类号: R735.3+5; R735.3+7 文献标志码: A 文章编号: 1007-9610(2021)01-0007-04

DOI: 10.16139/j.1007-9610.2021.01.002

结肠直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是世界范围常见的消化系统恶性肿瘤, 其发病率居恶性肿瘤第 4 位, 死亡率居第 2 位^[1]。2015 年, 国内 CRC 发病 37.6 万例, 死亡 19.1 万例^[2]。CRC 腹膜转移发生率仅次于肝转移和肺转移, 但预后最差, 是导致病人死亡的主要原因之一^[3]。约 7% CRC 病人在初次手术时出现同时性腹膜种植转移。CRC 初诊时腹膜播散率达 10%~15%, 而 20%~25% 的病人在根治术后随访出现异时性腹膜转移^[4-6]。研究显示, II~III 期 CRC 病人根治术后 3 年腹膜转移率约 13.2%, 其中 pT₄ 期病人腹膜转移发生率高达 36.7%^[4]。既往认为, 腹膜转移是癌症晚期或终末期表现, 常伴有肠梗阻、恶性腹水等严重并发症, 往往采取非手术治疗。即使外科干预, 也仅行姑息性减症手术, 是临床肿瘤治疗的难点。近年, 随着癌症研究的深入及治疗技术的进步, 国际肿瘤学界对腹膜转移的认识已发生转变^[7], 认为是可治疗的局部区域性播散, 而非广泛性转移, 部分病人积极治疗后明显改善预后。该认识的转变与腹腔热灌注化疗 (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC) 技术的发展密不可分。

HIPEC 技术通过热疗、化疗、热化疗协同作用和机械冲刷的综合作用, 有效清除游离癌细胞和微小癌结节, 为腹膜转移防治提供有效的治疗手段。在腹膜假性黏液瘤^[8]、卵巢癌^[9-10]、胃癌^[11]、CRC^[6]等腹部肿瘤中, HIPEC 临床应用广泛, 尤其在卵巢癌领域, 已被 NCCN 指南推荐^[12]。

HIPEC 治疗 CRC 腹膜转移的价值

在 CRC 腹膜转移防治方面, 多项研究证实肿瘤细胞减灭术 (cytoreductive surgery, CRS)+HIPEC 显著延长伴腹膜转移 CRC 病人生存期 (见表 1)。然而, 2018 年美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 年会公布的 PRODIGE 7 研究^[17]和 2020 年 *Lancet Oncol* 发表的前瞻性多中心随机对照临床研究 PRODIGE 15^[18] 结果均为阴性。Nagourney 等^[19]通过类器官 (体外培养人体肿瘤组织, 形成含肿瘤细胞、免疫细胞、间质细胞等三维结构, 更好地模拟肿瘤环境) 分析 PRODIGE 7 研究中 87 例结肠癌病人肿瘤细胞 50% 致死浓度的变化 (其中 33 例接受 FOLFOX 或 CAPOX 新辅助化

表 1 CRC 腹膜转移病人生存期

作者	治疗方法		HIPEC	中位生存期(月)		P 值
	研究组(n)	对照组(n)		研究组	对照组	
Verwaal 等 ^[13]	CRS+HIPEC+SC(54)	SC±CRS(51)	MMC, 41~42 °C, 90 min	22.3	12.6	0.032
Elias 等 ^[14]	CRS+HIPEC+SC(48)	SC±CRS(48)	OXA, 43 °C, 30 min	62.7	23.9	<0.05
Franko 等 ^[15]	CRS+HIPEC+SC(67)	SC(38)	MMC, 100 min	34.7	16.8	<0.001
Cashin 等 ^[16]	CRS+HIPEC+SC(69)	CRS+IP+SC(57)	MMC, 41~42 °C, 90 min	34.0	25.0	0.047
Razenberg 等 ^[6]	CRS+HIPEC(297)	剖腹探查(23)	OXA, 41~42 °C, 30 min		6.0	<0.001
		SC±CRS(1 980)	-	32.3	12.6	-
		减症手术(1 044)				6.1
		支持治疗(1 109)			1.5	-

MMC: 丝裂霉素; OXA: 奥沙利铂; SC: 全身化疗; IP: 腹腔化疗

基金项目: 国家自然科学基金(81972918); 广州市临床重大技术项目(2019ZD16); 广州市高水平临床重点专科建设项目
通信作者: 崔书中, E-mail: cuishuzhong@gzhmu.edu

疗)。结果发现接受新辅助化疗病人肿瘤细胞 OXA 50%致死浓度显著高于未接受新辅助化疗者 ($P=0.002$), 且氟尿嘧啶 50%致死浓度也不同程度的升高, 这可能掩盖 HIPEC 的实际疗效。提示对于已接受新辅助化疗的病人, 应注意 HIPEC 药物的选择, 尤其是早期开始 HIPEC 治疗, 从而避免由化疗药物导致耐药。

PRODIGE 15 研究^[18]中, 所有病人完成 6 个月辅助化疗 (主要为 FOLFOX4 或 XELOX 方案), 无复发征象 (基于 CT 检查或肿瘤标志物) 的 150 例 CRC 病人随机分为观察组和 HIPEC 组, 各 75 例。HIPEC 组接受二次手术探查和 HIPEC 治疗, 观察组不做任何干预。结果显示, 观察组 3 年和 5 年无病生存 (disease-free survival, DFS) 率分别为 53% 和 49%, HIPEC 组分别为 44% 和 42%, 差异均无统计学意义。值得注意的是, 该研究 HIPEC 组有 4 例拒绝二次探查, 1 例存在麻醉禁忌证, 4 例在二次探查时已有大面积腹膜受累而无法完全切除, 实际接受 HIPEC 治疗的仅 67 例 (38 例 OXA 460 mg/m², 21 例 OXA 300~360 mg/m²+伊立替康 200 mg/m², 8 例 MMC 35 mg/m²)。笔者认为, PRODIGE 15 得出阴性结果的主要原因如下: ① HIPEC 组接受治疗的 67 例中, 59 例用 OXA 作为 HIPEC 药物, 选择 OXA 可能会与 PRODIGE 7 一样存在耐药问题, 严重影响 HIPEC 实际疗效。② HIPEC 组 18 例肺转移, 而对照组仅 7 例, HIPEC 组肺转移率显著高于对照组。研究显示 RAS、EGFR、MET 等基因突变与肺转移显著相关^[20,21], 但并未显示相关信息。③ HIPEC 方案为 1 次 30 min, 而在中国、美国以及欧洲既往的研究, 除用 OXA 外, 治疗时间多为 60~90 min。④ HIPEC 组需接受二次手术探查和额外的 HIPEC 治疗, 可能增加腹膜转移假阳性率。

预防性 HIPEC, 国内往往要求在根治术后 1 周内完成 HIPEC 治疗, 术后 6 个月无明显复发征象行二次腹腔探查。在伦理学、病人依从性等方面面临很大困难, 临床操作性较低, 对国内临床实践指导意义值得商榷。

HIPEC 预防 CRC 腹膜转移的价值

目前 HIPEC 在 CRC 根治术后预防腹膜转移研究有限。2014 年, 意大利罗马大学发表的一项回顾性结合前瞻性配对研究显示, 伴有腹膜转移高危因素 (T_{3/4}、黏液腺癌/印戒细胞癌) 的局部进展期 CRC

病人, 接受根治性手术联合辅助性 HIPEC 治疗后 4 年内发生腹膜转移的风险是 4%, 而未行 HIPEC 者高达 28%, 提示 HIPEC 显著降低 CRC 病人根治术后腹膜转移风险^[22]。然而, 2019 年, 荷兰 COLOPEC 研究显示, CRC 根治术后预防性 HIPEC 治疗不能显著降低高危腹膜转移病人 18 个月腹膜转移率^[23]。笔者针对该研究详细解读, 认为其存在诸多缺陷。主要包括如下: 研究组约 50% 病人在 HIPEC 治疗前就已发现腹膜转移, 实际上并未接受 HIPEC 治疗, 统计分析时低估 HIPEC 疗效; 根治术后 5~8 周二次手术才行 HIPEC 治疗, 未考虑残留癌细胞增殖动力学特征^[24]。同时, 未考虑术后化疗开始时间对疗效的潜在影响等^[25]。

国内、外 HIPEC 技术差异与中国 HIPEC 标准化

目前尽管国内、外 HIPEC 都称为 HIPEC 技术, 实际上存在较大技术差异。因此, 国外的 CRC+HIPEC 研究结果可能并不完全适合我国的 CRC 病人, 对我国开展 CRC 腹膜转移防治的指导意义甚微。首先, 我国 HIPEC 治疗充分考虑肿瘤细胞增殖动力学特征, 术后即刻开始。一般在术后 1 周内完成, 而国外术后 5~8 周或术后 6 个月完成辅助化疗再行二次手术 HIPEC 治疗。国内、外医疗环境和文化有较大差异。国内病人手术二次探查进行 HIPEC 难以开展。其次, 以欧美国家为代表的腹膜表面肿瘤国际协作组推荐的是大剂量单药单次 (主要是 OXA 360~460 mg/m² 或 MMC 30~50 mg/m²)、开放式 (30~40 min) 或闭合式 (60~90 min) 和治疗温度差别大 (41 ℃~43 ℃) 的 HIPEC 技术标准^[26]。国内精准 HIPEC 治疗标准^[28]除考虑治疗药物 (参考静脉化疗)、治疗温度 (43 ℃±0.1 ℃)、治疗时间 (60~90 min)、灌注容量 (4~6 L)、灌注速率 (400~600 mL/min)、灌注次数 (预防性 1~2 次、治疗性 3~5 次) 外, 同时关注残留癌细胞增殖动力学特征和术后腹腔粘连形成, 要求术后尽早完成 HIPEC 治疗, 达到早期、全面杀伤肿瘤细胞的目的。基于此, 国内学者早在 2016 年已就我国 HIPEC 技术标准达成共识, 发布《腹腔热灌注化疗技术临床应用专家共识 (2016 版)》^[27], 首次提出“HIPEC+”的治疗模式。最新版 2019 年《中国腹腔热灌注化疗技术临床应用专家共识》中, 在精准 HIPEC 的基础上进一步细化, 提出中国 HIPEC 治疗 (China HIPEC, C-HIPEC) 的概念和 4 个治疗模式 (预防、治疗、转化和综合模式),

明确针对不同疾病、不同分期和不同阶段应采取不同的 HIPEC 策略^[28]。因此,需严格设计的大样本随机对照试验来证实 C-HIPEC 治疗模式防治 CRC 腹膜转移的真实价值。

总结与展望

HIPEC 在防治 CRC 腹膜转移中的作用尚有争议。国外研究设计存在一定缺陷,特别是 HIPEC 方案与国内差异很大,可能无法揭示 HIPEC 治疗的实际价值。为解决上述临床研究结果无法证实的问题,国内正在开展多个随机对照试验,如笔者联合国内 35 所三甲医院正在开展的 HIPEC-06 研究(NCT04370925)、复旦大学附属肿瘤医院蔡国响开展的 APEC 研究(NCT02965248)等。期待这些研究在不久的将来为明确 HIPEC 在 CRC 腹膜转移防治中的确切疗效提供高质量的临床证据。期望国内同道积极探索中国精准 HIPEC 技术的临床应用,不断开拓 HIPEC 研究的深度与广度,争取早日得出系统化的研究成果。

[参考文献]

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*,2018,68(6):394-424.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*,2016,66(2):115-132.
- [3] Franko J, Shi Q, Meyers JP, et al. Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: an analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) database[J]. *Lancet Oncol*,2016,17(12):1709-1719.
- [4] Hompes D, Tiek J, Wolthuis A, et al. HIPEC in T_{4b} colon cancer: a defensible treatment to improve oncologic outcome?[J]. *Ann Oncol*,2012,23(12):3123-3129.
- [5] 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.
- [6] Razenberg LG, van Gestel YR, Creemers GJ, et al. Trends in cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin in the Netherlands[J]. *Eur J Surg Oncol*,2015,41(4):466-471.
- [7] Lambert LA. Looking up: recent advances in understanding and treating peritoneal carcinomatosis[J]. *CA Cancer J Clin*,2015,65(4):284-298.
- [8] Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, et al. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy[J]. *J Clin Oncol*,2012,30(20):2449-2456.
- [9] van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*,2018,378(3):230-240.
- [10] Lei Z, Wang Y, Wang J, et al. Evaluation of cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for stage III epithelial ovarian cancer[J]. *JAMA Netw Open*,2020,3(8):e2013940.
- [11] Bonnot PE, Piessen G, Kepenekian V, et al. Cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastases (CYTO-CHIP study): a propensity score analysis[J]. *J Clin Oncol*,2019,37(23):2028-2040.
- [12] Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, et al. NCCN guidelines insights: ovarian cancer, version 1.2019 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*,2019,17(8):896-909.
- [13] 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.
- [14] Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin[J]. *J Clin Oncol*,2009,27(5):681-685.
- [15] Franko J, Ibrahim Z, Gusani NJ, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion versus systemic chemotherapy alone for colorectal peritoneal carcinomatosis[J]. *Cancer*,2010,116(16):3756-3762.
- [16] Cashin PH, Graf W, Nygren P, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal carcinomatosis: prognosis and treatment of recurrences in a cohort study[J]. *Eur J Surg Oncol*,2012,38(6):509-515.
- [17] Quenet F, Elias D, Roca L, et al. A UNICANCER phase III trial of hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal carcinomatosis. PRODIGE 7[J]. *Eur J Surg Oncol*,2019,45(2):e17.
- [18] Goere 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.

[19] Nagourney RA, Evans S, Tran PH, et al. Colorectal cancer cells from patients treated with FOLFOX or CAPOX are resistant to oxaliplatin[J]. Eur J Surg Oncol,2020, S0748-7983(20):30789.

[20] Bando H, Kagawa Y, Kato T, et al. A multicentre, prospective study of plasma circulating tumour DNA test for detecting RAS mutation in patients with metastatic colorectal cancer[J]. Br J Cancer,2019,120(10):982-986.

[21] Schweiger T, Liebmann-Reindl S, Glueck O, et al. Mutational profile of colorectal cancer lung metastases and paired primary tumors by targeted next generation sequencing: implications on clinical outcome after surgery [J]. J Thorac Dis,2018,10(11):6147-6157.

[22] Sammartino P, Sibio S, Biacchi D, et al. Long-term results after proactive management for locoregional control in patients with colonic cancer at high risk of peritoneal metastases[J]. Int J Colorectal Dis,2014,29(9):1081-1089.

[23] Klaver C, Wisselink DD, Punt C, et al. Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced colon cancer (COLOPEC): a multicentre, open-label, randomised trial [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol,2019,4(10):761-770.

[24] 雷子颖,关天培,罗嘉莉,等. 局部进展期结直肠癌原发肿瘤切除术后 5~8 周行腹腔热灌注化疗的合理性[J]. 中华胃肠外科杂志,2019,22(12):1115-1116.

[25] Becerra AZ, Aquina CT, Mohile SG, et al. Variation in delayed time to adjuvant chemotherapy and disease-specific survival in stage III colon cancer patients[J]. Ann Surg Oncol,2017,24(6):1610-1617.

[26] Elias D, Goere D, Dumont F, et al. Role of hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy in the management of peritoneal metastases[J]. Eur J Cancer,2014,50(2): 332-340.

[27] 蔡国响,崔书中,陈凜,等. 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.

[28] 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): 89-90.

(收稿日期:2020-11-25)
(本文编辑:张建林)

· 简讯 ·

《外科理论与实践》杂志投稿声明

鉴于近期编辑部接到读者、作者反映,一些网站冒用本刊或本刊编辑的名义,打出“绿色通道”、“加急收稿”、“内部通道”、“在线投稿”等诸如此类的违反学术操守的虚假投稿宣传,且已有少数作者投稿给冒名网站或邮箱,因此被骗数额不等的“审稿费用”或“版面费”。现本刊郑重声明,本刊严

格按照国家有关规定,实行三审制,无“绿色通道”、“内部通道”等涉嫌学术不端的通道。请广大读者、投稿者留意。投稿请发邮箱:surgj@163.com;surgj@rjh.com.cn。如有疑问,请致电联系(021-64374749)。

(本刊编辑部)