

肿瘤细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗能否提高结直肠癌腹膜转移患者生存率的Meta分析



刘铎¹ 王辉^{1,2} 袁紫旭^{1,2} 陈文乐^{1,2} 吴志杰¹ 刘晓霞² 罗坚¹ 初丽丽¹ 李杨¹ 蔡建^{1,2}

¹中山大学附属第六医院结直肠外科, 广州 510655; ²广东省胃肠病学研究所 广东省结直肠及盆底疾病研究重点实验室, 广州 510655

通信作者: 蔡建, Email: caij29@mail.sysu.edu.cn

【摘要】目的 探究肿瘤细胞减灭术(CRS)联合腹腔热灌注化疗(HIPEC)能否提高结直肠癌腹膜转移患者的生存率。**方法** 从PubMed、Embase、Cochrane Library以及CNKI、万方、维普六个数据库中检索腹膜转移的相关文献,并手动检索了法国Elias团队关于腹膜转移的研究。文献纳入标准:(1)研究对象为结直肠癌腹膜转移患者;(2)有接受CRS+HIPEC治疗为试验组和接受其他治疗为对照组的资料;(3)有试验组与对照组的生存分析数据;(4)研究类型为随机对照试验、队列研究或病例对照研究;(5)文献语言为中文和英文。排除标准:(1)仅有摘要的研究;(2)数据不全的研究。文献的筛选和数据提取由两人独立进行,存在分歧的文献由第三人决定。提取的数据包括作者、发表年份、受试者数量、受试者的入组时间、随访时间、研究设计、治疗方案,以及试验组和对照组的风险比HR及其95% CI,若文中未提供,则通过Engauge Digitizer 11.1软件从生存曲线中提取随访时间和相应时间点的生存率,计算HR及其95% CI。采用Cochrane风险偏倚评估工具或纽卡斯尔-渥太华量表对文献进行质量评估。使用STATA 15.1软件进行统计分析。对所有研究中试验组与对照组的HR及其95% CI进行合并分析,试验间异质性通过Q检验和I²统计量进行评估。当不存在显著异质性时(Q检验:P>0.10),采用固定效应模型合并分析。当存在显著的异质性时(Q检验:P<0.10),采用随机效应模型合并分析,并通过亚组分析找出异质性的来源。用敏感性分析评价合并结果的稳定性。通过Egger检验和Begg检验来评估发表偏倚(P<0.05表示存在发表偏倚),并通过Begg漏斗图在风险比取对数上的视觉对称性来反映。**结果** 共有10项研究被纳入进行Meta分析,包括1项随机对照试验、9项队列研究,1项随机对照试验偏倚风险不确定;9项队列研究文献质量评分均>7分,均为高质量研究。其中试验组有781例结直肠癌腹膜转移患者,对照组有2452例接受了其他治疗[包括肿瘤细胞减灭术(CRS)、姑息化疗(PC)和腹腔内化疗(IPC)]。合并结果显示,试验组总体生存率(OS)高于其他治疗对照组(HR=0.43, 95% CI: 0.34~0.54),但研究异质性较大(P=0.024, I²=52.9%)。不同对照治疗方案的亚组分析结果显示,试验组OS高于CRS(HR=0.63, 95% CI: 0.44~0.90)、PC(HR=0.37, 95% CI: 0.32~0.43)和CRS+IPC(HR=0.60, 95% CI: 0.37~0.96)这3个对照组;由于各亚组研究异质性较低(CRS组:P=0.255, I²=22.9%; PC组:P=0.222, I²=29.9%; CRS+IPC组:P=0.947, I²=0),故采用固定效应模型对结果进行合并。敏感性分析结果显示,分别删除各项研究后的合并分析结果差别不大,提示合并分析结果较为可靠。各研究偏倚检测结果显示:Begg检验(P=0.088)>0.05, Egger检验(P=0.138)>0.05, Begg漏斗图上的散点分布基本对称,表明纳入研究不存在发表偏倚。**结论** CRS+HIPEC可以提高结直肠癌腹膜转移患者的OS。

【关键词】 结直肠肿瘤; 腹膜转移; 肿瘤细胞减灭术; 腹腔热灌注化疗; Meta分析

基金项目:广东省自然科学基金(2018A0303130286)

DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20201111-00604

Meta analysis of whether cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy can improve survival in patients with colorectal cancer peritoneal metastasis

Liu Duo¹, Wang Hui^{1,2}, Yuan Zixu^{1,2}, Chen Wenle^{1,2}, Wu Zhijie¹, Liu Xiaoxia², Luo Jian¹, Chu Lili¹, Li Yang¹, Cai Jian^{1,2}

¹Department of Colorectal Surgery, the Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510655, China; ²Guangdong Provincial Key Laboratory of Colorectal and Pelvic Floor Diseases, the Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangdong Institute of Gastroenterology, the Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510655, China

Corresponding author: Cai Jian, Email: caij29@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Objective To explore whether the cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS+HIPEC) can improve the survival rate of colorectal cancer patients with peritoneal metastasis. **Methods** The relevant studies were systematically retrieved from PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, Wanfang, VIP database, and the study of French Elias' team on peritoneal metastasis was retrieved manually. Inclusion criteria: (1) The patients were colorectal cancer peritoneal metastasis. (2) There were CRS + HIPEC treatments (treatment group) and other treatments (control group). (3) Survival analysis data of treatment group and control group were available. (4) Types of studies were randomized controlled trials, cohort studies, or case-control studies. (5) The literature was in Chinese or English. Exclusion criteria: (1) studies without full-text; (2) studies without complete data. The literature screening and data extraction were carried out by two people independently, and the third person decided on the literature with differences. The extracted data included authors, year of publication, number of patients, time of enrollment, time of follow-up, studies design, treatment regimen, hazard ratio (HR) and 95% CI of treatment group and control groups. If the HR and 95% CI of the treatment group and control group were not provided in the literature, Engauge Digitizer 11.1 software was used to extract the time of follow-up and the survival rate at the corresponding time point from the survival curves of both groups, and the HR and 95% CI of both groups were calculated by combining the number of both groups. The quality of study was evaluated by Newcastle-Ottawa scale (NOS) or Cochrane collaboration's tool for assessing risk bias. STATA 15.1 software was used for statistical analysis. HR and 95% CI of both groups were pooled and analyzed. Inter-trial heterogeneity was assessed by Q test and I^2 statistics. When there was no significant heterogeneity (Q test: $P \geq 0.10$), fixed-effect model was used for pooled analysis. When significant heterogeneity existed (Q test: $P < 0.10$), random effect model was used for pooled analysis, and subgroup analysis was used to find out the source of heterogeneity. Sensitivity analysis was used to evaluate the stability of the pooled results. Publication bias was assessed by Egger's test and Begg's test ($P < 0.05$ indicated publication bias) and it is reflected by the visual symmetry of Begg's funnel plot on the natural logarithm of HR. **Results** A total of 10 studies were enrolled in the meta-analysis, including 1 randomized controlled trial and 9 cohort studies. The risk of bias in 1 randomized controlled trial was uncertain, and 9 cohort studies were all higher than 7 points, indicating high quality literatures. There were 781 patients in treatment group receiving CRS+HIPEC and 2452 patients in control group receiving other treatment, including tumor cytoreductive surgery (CRS), palliative chemotherapy (PC) and intraperitoneal chemotherapy (IPC). The results of pooled analysis by random effect model showed that the OS rate in treatment group was significantly higher than that in control group (HR=0.43, 95% CI: 0.34-0.54), but the heterogeneity of the study was high ($P=0.024$, $I^2=52.9\%$). The subgroup analysis of different control treatments showed that the OS rate in treatment group was significantly higher than that in CRS control group (HR=0.63, 95% CI: 0.44-0.90), in PC control group (HR=0.37, 95% CI: 0.32-0.43), in CRS+IPC control group (HR=0.60, 95% CI: 0.37-0.96), and the heterogeneity of each subgroup was low (CRS control group: $P=0.255$, $I^2=22.9\%$; PC control group: $P=0.222$, $I^2=29.9\%$; CRS+IPC control group: $P=0.947$, $I^2=0$). Due to the low heterogeneity of subgroups, fixed-effect models were used to pool and analysis. The results of sensitivity analysis revealed that there was little difference between the pooled analysis results after each study was deleted, suggesting that the pooled analysis results were more reliable. Publication bias detection of each study showed Begg's test ($P=0.088$) >0.05 and Egger's test ($P=0.138$) >0.05 . According to the Begg's funnel plot, the scatter point distribution was basically symmetric, indicating that there was no publication bias in the included study. **Conclusion** CRS+HIPEC can improve the OS of patients with

colorectal cancer peritoneal metastasis.

[Key words] Colorectal neoplasms; Peritoneal metastasis; Cytoreductive surgery; Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; Meta analysis

Fund program: Natural Science Foundation of Guangdong Province of China (2018A0303130286)

DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20201111-00604

结直肠癌常见的远处转移包括肝、肺以及腹膜,发生腹膜转移的结直肠癌患者总体生存(overall survival, OS)均较短^[1-2]。Jayne 等^[3]对 3 019 例结直肠癌患者进行调查,发现有 13% 的患者存在腹膜转移,同时性腹膜转移达 61%,其中位 OS 为 7 个月。Sadeghi 等^[4]曾经对 370 例腹膜癌患者进行调查,其中 118 例结直肠癌源性腹膜癌姑息治疗平均 OS 为 6.9 个月,中位 OS 为 5.2 个月。

肿瘤细胞减灭术(cytoreductive surgery, CRS)联合腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)也被称为 Sugarbaker 技术,该治疗策略是对腹膜中的所有可见肿瘤进行根治性切除,然后立即进行 HIPEC,旨在杀灭导致结直肠癌腹膜复发的微小肿瘤残留物^[5]。近年来,CRS+HIPEC 在治疗结直肠癌腹膜转移方面取得了较好的成绩。Verwaal 等^[6]研究表明,结直肠癌腹膜转移患者姑息治疗中位 OS 为 12.6 个月,而行 CRS+HIPEC 患者的中位 OS 为 22.4 个月。在 Huang 等^[7]的研究中,结直肠癌腹膜转移患者行 CRS 后中位 OS 为 8.5 个月,而行 CRS+HIPEC 治疗的中位 OS 为 13.7 个月。Cashin 等^[8]则发现,结直肠癌腹膜转移患者做 CRS 联合腹腔续贯化疗(sequential postoperative intraperitoneal chemotherapy, SPIC)的中位 OS 为 25 个月,而行 CRS+HIPEC 治疗的中位 OS 为 34 个月。从上述研究看,CRS+HIPEC 在治疗结直肠癌腹膜转移方面比其他治疗似乎更能够提高患者的生存时间,但尚缺乏大样本的随机对照研究来支撑这一结论。因此,本文旨在对有关 CRS+HIPEC 能否提高结直肠癌腹膜转移患者生存率的研究进行 Meta 分析,以期对结直肠癌腹膜转移患者的治疗选择提供参考。

资料与方法

一、文献检索策略

通过在 PubMed、Embase 和 Cochrane library 以及 CNKI、万方、维普六个数据库中检索相关的文献记录,检索截止时间为 2020 年 8 月 3 日,检索内容

包括三个方面:(1)对疾病的限定:关键词包括“colon”、“rectal”、“colorectal”、“rectum”、“peritoneal”、“carcinomatosis”、“metastasis”;(2)对治疗方法的限定:关键词包括“cytoreductive”、“CRS”、“hyperthermic intraperitoneal chemotherapy”、“HIPEC”;(3)对研究类型的排除:在检索式中对“review”和“meta-analysis”进行排除。通过“OR”、“AND”、“NOT”将检索词进行连接。对 PubMed 和 Cochrane library 数据库的检索式为“[(cytoreductive) OR (CRS)] AND [(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy) OR (HIPEC)] AND [(colon) OR (rectal) OR (colorectal) OR (rectum)] AND (peritoneal) AND [(carcinomatosis) OR (metastasis)] NOT (review) NOT (meta-analysis)”,对 Embase 数据库的检索式为“(cytoreductive OR CRS) AND (hyperthermic AND intraperitoneal AND chemotherapy OR HIPEC) AND (colon OR rectal OR colorectal OR rectum) AND peritoneal AND (carcinomatosis OR metastasis) NOT (‘review’/exp OR review) NOT (‘meta analysis’/exp OR ‘meta analysis’) AND [humans]/lim AND [embase]/lim”。中文检索词为“结直肠癌”、“腹膜转移”、“减灭术”、“热灌注化疗”。为进一步减少遗漏,我们手动检索了法国 Elias 团队关于腹膜转移的研究。

二、文献纳入和排除标准

文献纳入标准:(1)研究对象为结直肠癌腹膜转移患者;(2)有接受 CRS+HIPEC 治疗为试验组和接受其他治疗为对照组的资料;(3)有试验组与对照组的生存分析数据;(4)研究类型为随机对照试验、队列研究或病例对照研究;(5)文献语言为中文和英文。排除仅有摘要的研究和数据不全的研究。

三、文献数据提取

提取的数据包括作者、发表年份、受试者数量、受试者的入组时间、随访时间、研究设计、治疗方案,以及试验组和对照组的危险比 HR 及其 95% CI,若文中未提供试验组和对照组的 HR 及其 95% CI,则通过 Engauge Digitizer11.1 软件从试验组和对照

组的生存曲线中提取随访时间和相应时间点的生存率,结合试验组和对照组的人数计算试验组和对照组的HR及其95%CI。文献的筛选和数据提取由两人独立进行,存在分歧的文献由第三人决定。

四、研究质量评估

对于随机对照试验,采用Cochrane风险偏倚评估工具进行质量评估,包括对选择、实施、测量、随访、报告和其他共六个方面的偏倚进行评价,对每条指标采用“低度偏倚”、“不清楚”、“高度偏倚”进行判定,若所有条目评估结果均为低偏倚风险,则该研究评价结果为低偏倚风险,若一个或多个条目评估结果为不清楚,则该研究评价结果为偏倚风险不确定,若一个或多个条目评估结果为高偏倚风险,则该研究评价结果为高偏倚风险。对队列研究和病例对照研究采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS量表)进行质量评估。NOS包含8个项目,分为3个方面,包括人群选择、可比性、暴露评价(针对病例对照研究)或结果评价(针对队列研究),范围从0~9颗星,5~9分为高质量研究^[9]。研究质量评估由两人独立进行,存在分歧由第三人进行评定。

五、统计学方法

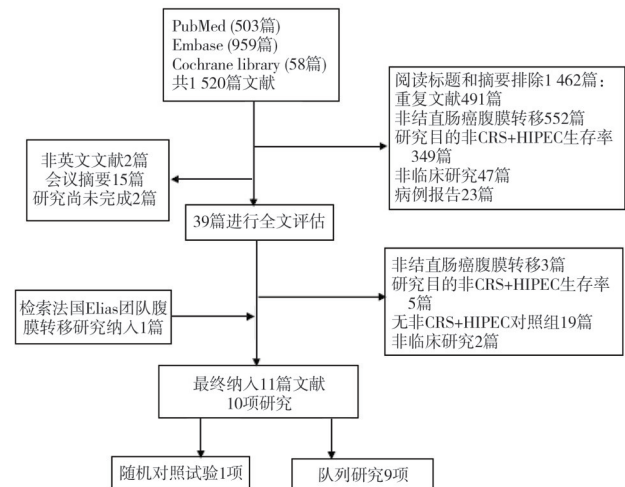
使用STATA15.1软件进行统计分析。对所有研究中实验组和对照组的HR及其95%CI进行合并分析,试验间异质性通过Q检验和I²统计量进行评估。I²值25%、50%、75%分别代表低、中、高异质性^[10]。当不存在显著异质性时(Q检验:P≥0.10),采用固定效应模型合并分析。当存在显著的异质性时(Q检验:P<0.10),采用随机效应模型合并分析,并通过亚组分析找出异质性的来源。用敏感性分析评价合并结果的稳定性。通过Egger检验和Begg检验来评估发表偏倚(P<0.05表示存在发表偏倚),并通过Begg漏斗图在风险比对数的视觉对称性来反映。

结 果

一、纳入研究特征

共纳入11篇文献^[6,7-8,11-18],其中有2篇文献为同一研究^[6,18],我们取研究随访时间最长的数据,最后一共纳入10篇文献^[7-8,11-18],包括1项随机对照试验^[18],9项队列研究^[7-8,11-17]。文献筛选流程见图1。10项研究共涉及8个国家、3233例受试者,其中781例结直肠癌腹膜转移患者接受了CRS+HIPEC,2452例结直肠癌腹膜转移患者接受了其他治疗。

有4项研究^[7-8,11-12]提供了HR及其95%CI,其余6项研究^[13-18]根据文中报告的生存曲线提取了HR及其95%CI。10项研究中,有5项研究对照方案为姑息化疗(palliative chemotherapy, PC)^[12,14-16,18],2项研究对照方案为CRS联合腹腔内化疗(intraperitoneal chemotherapy, IPC)^[8,17],2项研究对照方案为CRS^[7,11],1项研究对照方案为非CRS+HIPEC(具体对照方案文中未提及)^[13]。在HIPEC用药方面,4项研究以丝裂霉素C为主要化疗药物^[7,11-12,18],3项研究以奥沙利铂为主要化疗药物^[15-17],1项研究丝裂霉素C和奥沙利铂方案均有使用^[13],1项研究使用丝裂霉素C、奥沙利铂及奥沙利铂联合伊替立康3种腹腔热灌注化疗方案^[8],1项研究未提及HIPEC用药方案^[14]。见表1。



注:CRS为肿瘤细胞减灭术;HIPEC为腹腔热灌注化疗

图1 研究文献筛选流程图

二、文献质量评估

1项随机对照试验^[18]采用Cochrane风险偏倚评估工具进行质量评估,分配隐藏和报告偏倚评估为不清楚,随机化、实施偏倚、测量偏倚、随访偏倚和其他偏倚均为低偏倚风险,该研究最终评估结果为偏倚风险不确定。9项队列研究^[7-8,11-17]采用NOS量表进行质量评估,9项研究对于研究人群的选择均具有代表性,对结果均有准确完整的描述,在组间可比性方面,有3项研究的试验组和对照组人群不可比^[8,14-15],5项研究部分可比^[7,11-13,16],1项研究完全可比^[17],9项研究的质量总分均在7分及以上,属于高质量研究。10项研究质量评分结果见表2。

表1 本文纳入10项研究的主要特征

作者	发表年份	国家	研究类型	试验组/对照组	HR(95% CI)	结果	对照方案	入组时间	随访时间
Baratti 等 ^[11]	2020	意大利	队列研究	48/48	0.73(0.47~1.15)	OS	CRS	2012—2018	至2018年
Larentzakis 等 ^[12]	2019	英国	队列研究	117/169	0.29(0.20~1.44)	OS	未报道	2002—2015	未报道
Razenberg 等 ^[13]	2015	荷兰	队列研究	297/1980	0.36(0.36~0.43)	OS	PC	2005—2012	至2014年
Huang 等 ^[7]	2014	中国	队列研究	33/29	0.47(0.25~0.85)	OS	CRS	2004—2013	至2013年
Gervais 等 ^[14]	2013	加拿大	队列研究	259	0.21(0.12~0.52)	OS	PC	2004—2011	2~81个月
Cashin 等 ^[8]	2012	瑞典	队列研究	69/57	0.60(0.36~0.99)	OS	CRS+IPC	1996—2010	0.5~200个月
Franko 等 ^[15]	2010	美国	队列研究	67/38	0.421(0.195~0.907)	OS	PC	2001—2007	未报道
Elias 等 ^[16]	2009	法国	队列研究	48/48	0.35(0.19~0.64)	OS	PC	1998—2003	试验组中位随访时间63个月,对照组95.7个月
Elias 等 ^[17]	2007	法国	队列研究	23/23	0.50(0.14~2.35)	OS	CRS+IPC	试验组1999—2002 对照组1994—2000	70~188个月
Verwaal 等 ^[18]	2008	荷兰	随机对照试验	54/51	0.57(0.36~0.93)	OS	PC	1998—2001	至2007年

注:OS:总体生存率;CRS:细胞减灭术;PC:姑息化疗;IPC:腹腔内化疗

表2 纳入的9项队列研究质量评分(分)

作者	发表年份	暴露组的 代表性	非暴露组的 选择	暴露因素的 确定	研究起始时尚无 观察的结局指标	暴露组和非暴 露组的可比性	结果的 评价	随访是否 足够长	随访是 否充分	质量 总分
Baratti 等 ^[11]	2020	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Larentzakis 等 ^[12]	2019	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Razenberg 等 ^[13]	2015	1	1	1	1	0	1	1	1	7
Huang 等 ^[7]	2014	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Gervai 等 ^[14]	2013	1	1	1	1	0	1	1	1	7
Cashin 等 ^[8]	2012	1	1	1	1	0	1	1	1	7
Franko 等 ^[15]	2010	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Elias 等 ^[16]	2009	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Elias 等 ^[17]	2007	1	1	1	1	2	1	1	1	9

三、Meta分析结果

随机效应模型研究结果显示,CRS+HIPEC治疗组OS高于其他治疗对照组(HR=0.43,95%CI:0.34~0.54),但研究异质性较大($P=0.024$, $I^2=52.9%$),见图2。通过对不同对照组治疗方案(CRS、PC、CRS+IPC)进行亚组分析(由于Larentzakis等^[12]的研究没有提及具体对照治疗方案,因此不纳入亚组分析),结果显示,试验组OS高于CRS(HR=0.63,95%CI:0.44~0.90)、PC(HR=0.37,95%CI:0.32~0.43)、CRS+IPC(HR=0.60,95%CI:0.37~0.96)这3个对照组,且各亚组研究异质性较低(CRS对照组: $P=0.255$, $I^2=22.9%$;PC对照组: $P=0.222$, $I^2=29.9%$;CRS+IPC对照组: $P=0.947$, $I^2=0.0%$),见图3。由于各亚组研究之间的异质性较低,故采用固定效应模型对结果进行合并。敏感性分析结果显示,分别删除各项研究后合并分析结果差别不大,说明合并分析结果较为可靠,见图4。对各研究进行发表偏倚检测:Begg

检验 $P=0.088>0.05$,Egger检验 $P=0.138>0.05$,通过Begg漏斗图可以看出散点分布基本对称,检验结果表明纳入研究不存在发表偏倚,见图5。

讨论

本文将CRS+HIPEC分别与PC、CRS及CRS+IPC3种方案在治疗结直肠癌腹膜转移方面的疗效进行了对比,结果显示,CRS联合HIPEC在提高结直肠癌腹膜转移患者生存率方面优于其他3种治疗方案。减少肿瘤体积一直被认为是实现肿瘤对化疗反应的一个重要因素。CRS通过广泛的腹膜切除和内脏切除以去除所有肉眼可见的肿瘤病灶,目的是最大限度地减少肿瘤体积^[19]。药代动力学研究表明,与静脉给药相比,腹腔给药具有重要的剂量优势。高浓度的抗癌药物可与肿瘤细胞直接接触,降低化疗药物全身浓度,从而降低全身毒性,而热疗可增强化疗药物对肿瘤组织的渗透,并与多种抗

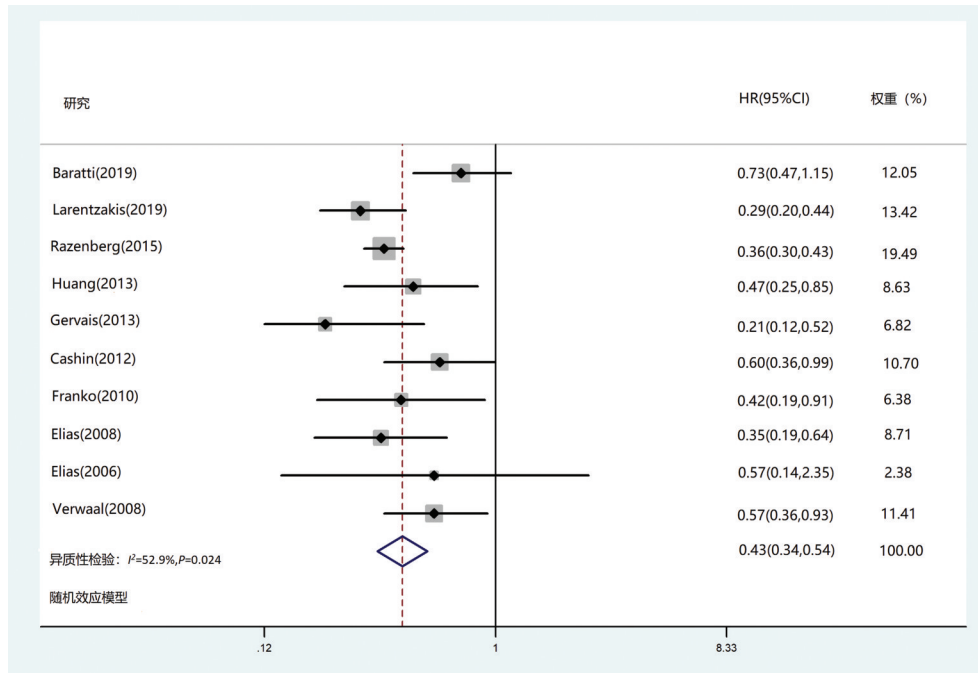
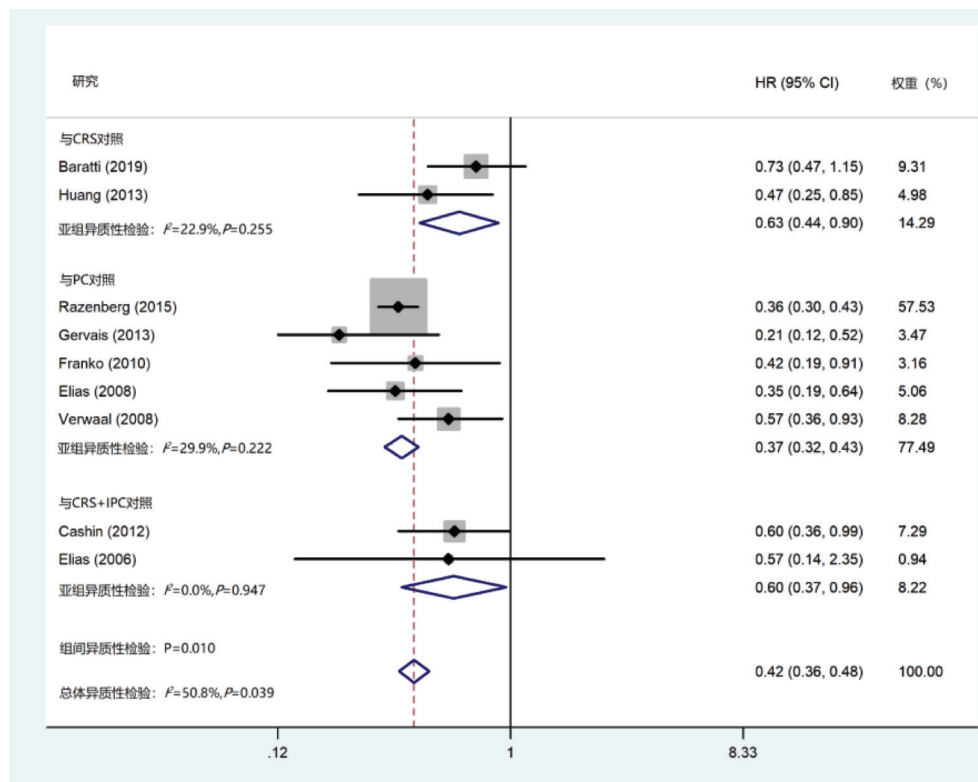


图2 肿瘤细胞减灭术(CRS)+腹腔热灌注化疗(HIPEC)与对照治疗方案治疗结直肠癌腹膜转移总体生存率(OS)的比较



注:PC:姑息化疗;IPC:腹腔内化疗

图3 肿瘤细胞减灭术(CRS)+腹腔热灌注化疗(HIPEC)与不同对照治疗方案治疗结直肠癌腹膜转移亚组分析结果

癌细胞药物表现出协同作用^[20]。这在一定程度上可以解释 CRS+HIPEC 疗效要优于 CRS+IPC。因为药物在组织中的渗透深度有限,所以 HIPEC 只能对

手术后残留病变很小的患者有效^[20]。因此,CRS 联合 HIPEC 在治疗结直肠癌腹膜转移方面具有协同作用。

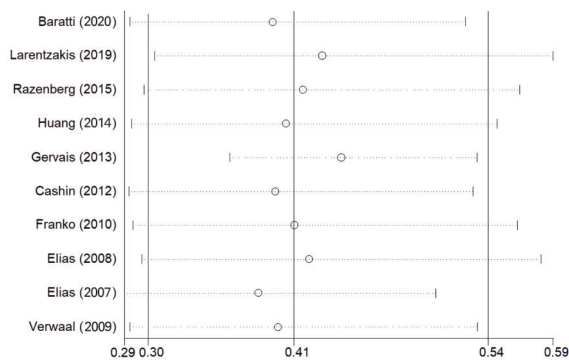


图4 敏感性分析

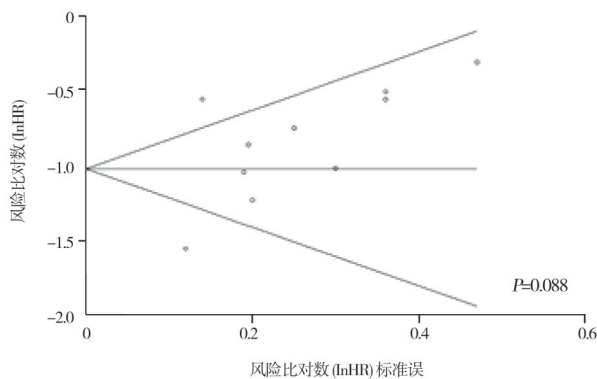


图5 Begg漏斗图对发表偏倚的检验

当然,这种治疗方式能给患者带来多大益处与患者本人的腹腔种植状态及CRS是否完全有关。Jacquet和Sugarbaker^[21]将盆、腹腔分为13个区域,对于每个区域,使用4个类别对肿瘤体积进行估计:V0表示在特定的腹腔腔没有癌症,V1表示肿瘤结节直径<5 mm,V2表示肿瘤直径为0.5~5 cm,V3表示肿瘤直径>5 cm,如果一个器官被肿瘤覆盖,则该区域的评分为V3,即腹膜癌指数(peritoneal carcinomatosis index, PCI评分),总分39分。PCI评分是结直肠癌腹膜转移的生存率的一项重要预测指标,Hallam等^[22]对16项研究进行了Meta分析,结果显示,PCI>15分可以预测总体生存率减少。细胞减少的完整性由CC-0~CC-3表示,肿瘤结节直径<2.5 mm(CC-0和CC-1)通常被认为是完全切除。完全切除的患者预后要好于不完全切除的患者^[21]。而且CRS+HIPEC要进行复杂的多脏器切除,不可避免会引起手术时间的延长,以及在手术中和术后血流动力学的变化,会增加手术并发症和毒性的风险。包括术后出血、吻合口漏、肠穿孔、手术切口相关并发症及肾毒性、血液毒性^[23-24]。加上CRS+HIPEC的学习曲线很长,这些因素在一定程度上限制了这一方法的临床

应用^[25]。但早期发现术后并发症并给予适当的处理和治疗,大多数并发症可以获得良好的缓解^[23]。

本文虽然展示了CRS+HIPEC在提高结直肠癌腹膜转移患者生存率方面的优势,但依然存在许多局限性,首先,本研究纳入文献数量较少,而且只有一项随机对照试验,治疗方案方面,与CRS对比和与IPC对比的研究各只有两篇,由此得出的结论证据有限。在发表偏倚方面,由于Begg检验和Egger检验在研究少于20项的Meta分析中的敏感性较低^[26]。由于本文纳入的研究只有10篇,因此发表偏倚的检测结果敏感性较低。其次,在试验组和对照组可比性方面,有三项研究是不可比的,将无法进行CRS的患者归为对照组,势必会使得对照组的生存率低于试验组。再者,所纳入的10项研究只有4项研究提供了试验组和对照组的HR,有6项研究需要从生存曲线中提取数据计算HR,这也会造成一定的偏差。

本研究中唯一的一篇随机对照试验纳入了105例患者,中位随访时间将近8年,结果表明,相比PC组中位生存期12.6个月,CRS+HIPEC组中位生存期为22.2个月(HR=0.57,95% CI:0.36~0.93),且该研究的偏倚风险较低,这给CRS+HIPEC治疗结直肠癌腹膜转移的优势提供了较高的证据支持,在纳入的9项队列研究中,除3项研究试验组和对照组人群不可比,其余6项研究质量也较高。总体而言,本研究为CRS+HIPEC在治疗结直肠癌腹膜转移方面的优势提供了一定的证据支持,但仍然需要更多的研究进行验证。CRS+HIPEC可以提高结直肠癌腹膜转移患者的生存率,但仍需要在更多研究中进行验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [2] 吴春晓, 顾凯, 龚杨明, 等. 2015年中国结直肠癌发病和死亡情况分析[J]. 中国癌症杂志, 2020, 30(4): 241-245. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.04.001.
- [3] Jayne DG, Fook S, Loi C, et al. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer [J]. Br J Surg, 2002, 89(12): 1545-1550. DOI: 10.1046/j.1365-2168.2002.02274.x.
- [4] 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. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(20000115)88:2<358::aid-cncr16>3.0.co;2-o.
- [5] Losa F, Barrios P, Salazar R, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal origin [J]. *Clin Transl Oncol*, 2014, 16(2): 128-140. DOI: 10.1007/s12094-013-1053-x.
- [6] 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. DOI: 10.1200/JCO.2003.04.187.
- [7] 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. DOI: 10.1002/jso.23545.
- [8] 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. DOI: 10.1016/j.ejso.2012.03.001.
- [9] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses [J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9): 603-605. DOI: 10.1007/s10654-010-9491-z.
- [10] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses [J]. *BMJ*, 2003, 327(7414): 557-560. DOI: 10.1136/bmj.327.7414.557.
- [11] Baratti D, Kusamura S, Azmi N, et al. Colorectal peritoneal metastases treated by perioperative systemic chemotherapy and cytoreductive surgery with or without mitomycin C-based HIPEC: a comparative study using the peritoneal surface disease severity score (PSDSS) [J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(1): 98-106. DOI: 10.1245/s10434-019-07935-2.
- [12] Larentzakis A, O'Dwyer ST, Becker J, et al. Referral pathways and outcome of patients with colorectal peritoneal metastasis (CRPM) [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2019, 45(12): 2310-2315. DOI: 10.1016/j.ejso.2019.07.008.
- [13] 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. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.01.018.
- [14] Gervais MK, Dubé P, McConnell Y, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer [J]. *J Surg Oncol*, 2013, 108(7): 438-443. DOI: 10.1002/jso.23431.
- [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. DOI: 10.1002/encr.25116.
- [16] 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. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.7160.
- [17] Elias D, Benizri E, Di PD, et al. Comparison of two kinds of intraperitoneal chemotherapy following complete cytoreductive surgery of colorectal peritoneal carcinomatosis [J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(2): 509-514. DOI: 10.1245/s10434-006-9167-9.
- [18] 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. DOI: 10.1245/s10434-008-9966-2.
- [19] Cotte E, Passot G, Mohamed F, et al. Management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: current state of practice [J]. *Cancer J*, 2009, 15(3): 243-248. DOI: 10.1097/PPO.0b013e3181a58d67.
- [20] Witkamp AJ, de Bree E, Van Goethem R, et al. Rationale and techniques of intra - operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy [J]. *Cancer Treat Rev*, 2001, 27(6): 365-374. DOI: 10.1053/ctrv.2001.0232.
- [21] Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis [J]. *Cancer Treat Res*, 1996, 82: 359-374. DOI: 10.1007/978-1-4613-1247-5_23.
- [22] Hallam S, Tyler R, Price M, et al. Meta-analysis of prognostic factors for patients with colorectal peritoneal metastasis undergoing cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy [J]. *BJS Open*, 2019, 3(5): 585-594. DOI: 10.1002/bjs.5.50179.
- [23] Canda AE, Sokmen S, Terzi C, et al. Complications and toxicities after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(4): 1082-1087. DOI: 10.1245/s10434-012-2853-x.
- [24] Douillard JY. Adjuvant chemotherapy for non - small - cell lung cancer: It does not always fade with time [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(1): 3-5. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.5109.
- [25] Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Learning curve of combined modality treatment in peritoneal surface disease [J]. *Br J Surg*, 2007, 94(11): 1408-1414. DOI: 10.1002/bjs.5863.
- [26] Sterne JA, Egger M, Smith GD. Systematic reviews in health care: investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis [J]. *BMJ*, 2001, 323(7304): 101-105. DOI: 10.1136/bmj.323.7304.101.

(收稿日期: 2020-11-11)

(本文编辑: 万晓梅)

本文引用格式

刘铎, 王辉, 袁紫旭, 等. 肿瘤细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗能否提高结直肠癌腹膜转移患者生存率的 Meta 分析 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2021, 24(3): 256-263. DOI: 10.3760/ema.j.cn.441530-20201111-00604.