

肿瘤细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗 治疗腹膜癌 1 384 例疗效分析

于洋¹ 李鑫宝¹ 林育林¹ 马茹¹ 姬忠贺¹ 张彦斌¹ 安松林¹ 刘刚¹ 杨肖军²
李雁¹

¹首都医科大学附属北京世纪坛医院腹膜肿瘤外科,北京 100038;²武汉大学中南医院胃肠外科/腹膜肿瘤外科,武汉 430071

通信作者:李雁,Email:liyansd2@163.com



扫码阅读电子版

【摘要】 目的 腹膜癌是一类原发或继发于腹膜表面的恶性肿瘤,肿瘤细胞减灭术(CRS)加腹腔热灌注化疗(HIPEC)是针对腹膜癌发展的一套综合治疗策略。本文旨在分析CRS+HIPEC治疗腹膜癌的疗效和安全性,并探讨影响其生存的预后因素。方法 采用描述性病例系列研究方法,回顾性收集2004年1月至2020年1月武汉大学中南医院(330例)和首都医科大学附属北京世纪坛医院(1 054例)腹膜肿瘤外科连续治疗的1 384例腹膜癌患者的临床病理资料。分析本组患者CRS+HIPEC治疗情况(手术时间、器官切除数量、腹膜切除数量、吻合口数量、HIPEC方案等)、安全性[术中出血量、术后严重不良事件(SAE)及发生时间、治疗情况]、生存情况及影响生存的预后因素。SAE依照国际腹膜癌联盟不良事件定义进行分级,将Ⅲ~Ⅳ级不良事件定义为SAE。围手术期定义为CRS+HIPEC治疗日至术后30 d。OS定义为CRS+HIPEC手术当日至死亡或未次随访时间,采用Kaplan-Meier法进行生存结果描述,组间比较采用Log-rank检验。影响生存的独立预后因素则采用Cox比例风险回归模型单因素和多因素分析。结果 全组患者中男529例(38.2%),中位年龄55(10~87)岁,中位体质指数为22.6 kg/m²。1 384例腹膜癌患者中来源于胃癌164例(11.8%),结肠癌287例(20.7%),腹膜假黏液瘤356例(25.7%),腹膜恶性间皮瘤90例(6.5%),卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌及原发性腹膜癌等共计300例(21.7%),腹膜后肉瘤、肺癌、乳腺癌等少见来源肿瘤187例(13.5%)。本组患者中位手术时间595(90~1 170) min,中位脏器切除数2(0~10)个,中位腹膜切除区域数4(0~9)个,中位腹膜癌指数(PCI)评分21(1~39)分,细胞减灭程度(CC)评分0~1分达61.9%(857/1 384)。HIPEC方案:顺铂+多西他赛917例(66.3%)、顺铂+丝裂霉素183例(13.2%)、阿霉素+异环磷酰胺43例(3.1%)及其他方案240例(17.3%)。331例(23.9%)腹膜癌患者发生围手术期严重不良事件500例次,其中21例(1.5%)患者因治疗无效于围手术期内死亡,其余患者经积极治疗后痊愈。全组患者中位随访时间为8.6(0.3~182.7)个月,414例(29.9%)死亡,mOS为38.2个月(95% CI:30.6~45.8),1、3、5年生存率分别为73.5%、50.4%、39.3%。其中,胃癌腹膜转移、结肠癌腹膜转移、腹膜假黏液瘤、恶性腹膜间皮瘤和妇科肿瘤及原发性腹膜癌患者mOS分别为11.3个月(95% CI:8.9~13.8)、18.1个月(95% CI:13.5~22.6)、59.7个月(95% CI:48.0~71.4)、19.5个月(95% CI:6.0~33.0)和51.7个月(95% CI:14.6~88.8),组间比较差异有统计学意义($P<0.001$)。Cox单因素和多因素分析显示,原发肿瘤为胃癌(HR=4.639,95% CI:1.692~12.724)、结肠癌(HR=4.292,95% CI:1.957~9.420)和恶性腹膜间皮瘤(HR=2.741,95% CI:1.162~6.466);卡氏功能状态(KPS)评分为60分(HR=4.606,95% CI:2.144~9.895)、70分(HR=3.434,95% CI:1.977~5.965);CC评分为1分(HR=2.683,95% CI:1.440~4.999)、2~3分(HR=3.661,95% CI:1.956~6.852)以及围手术期发生SAE(HR=2.588,95% CI:1.846~3.629)均是影响本组腹膜癌患者生存的独立危险因素,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。结论 CRS+HIPEC是针对腹膜癌有效的整合治疗技术,可延长生存,围手术期安全性可接受。术前需要严格筛选病例,KPS评分<80分者应慎重选择接受CRS+HIPEC治疗;术中应在保证安全的前提下,努力达到满意细胞减灭程度;另还要应积极预防围手术期SAE以降低腹膜癌患者死亡风险。

【关键词】 腹膜癌; 肿瘤细胞减灭术; 腹腔热灌注化疗; 疗效; 安全性; 预后

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82073376);北京市医院管理局“登峰”人才培养计划(DFL20180701);北京市优秀人才培养资助集体项目(2017400003235J007)

DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20201110-00603

Efficacy of 1 384 cases of peritoneal carcinomatosis underwent cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

Yu Yang¹, Li Xinbao¹, Lin Yulin¹, Ma Ru¹, Ji Zhonghe¹, Zhang Yanbin¹, An Songlin¹, Liu Gang¹, Yang Xiaojun², Li Yan¹

¹Department of Peritoneal Cancer Surgery, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China; ²Department of Gastrointestinal Surgery & Peritoneal Cancer Surgery, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

Corresponding author: Li Yan, Email: liyansd2@163.com

【Abstract】 Objective Peritoneal carcinomatosis refers to a group of heterogeneous (primary or secondary) malignancies in the surface of the peritoneum. Cytoreductive surgery (CRS) plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) is a comprehensive treatment strategy aiming at peritoneal carcinomatosis. This study analyzed the efficacy and safety of CRS+HIPEC in patients with peritoneal carcinomatosis, and explored prognostic factors. **Methods** In this descriptive case-series study, the clinicopathological data of 1384 consecutive patients with peritoneal carcinomatosis treated in Zhongnan Hospital of Wuhan University (330 patients) and Shijitan Hospital of Capital Medical University (1054 patients) from January 2004 to January 2020 were collected retrospectively. Treatment patterns of CRS+HIPEC characteristics (operative time, number of resected organs, number of stripped peritoneum, number of anastomosis, and HIPEC regimens), safety [blood loss volume, postoperative severe adverse event (SAE) and treatment outcome], survival time and prognostic factors influencing survival were analyzed. The SAE was defined as grade III-IV adverse event according to the Peritoneal Surface Oncology Group International Textbook. Perioperative period was defined from the day of CRS+HIPEC to postoperative 30th day. OS was calculated from the day of CRS+HIPEC to the date of death or the last follow-up. Kaplan-Meier method was used for survival analysis, and log-rank test was used for comparison between groups. Cox regression model was used to identify the prognostic factors. **Results** Among 1384 peritoneal carcinomatosis patients, 529 (38.2%) were male; median age was 55 (10-87) years old; median body mass index (BMI) was 22.6 kg/m²; peritoneal carcinomatosis of 164 (11.8%) patients were from gastric cancer, 287 (20.7%) from colorectal cancer, 356 (25.7%) from pseudomyxoma peritonei, 90 (6.5%) from malignant peritoneal mesothelioma, 300 (21.7%) from gynecological cancer or primary peritoneal carcinoma, and 187 (13.5%) from retroperitoneal sarcoma, lung cancer, breast cancer, and other rare tumors. The median duration of CRS+HIPEC was 595 (90-1170) minutes, median number of resected organs was 2 (0-10), median number of resected peritoneal area were 4 (0-9), median peritoneal cancer index (PCI) was 21(1-39). Completeness of cytoreduction (CC) score of 0-1 was observed in 857 cases (61.9%). Regarding HIPEC regimens, there were 917 cases (66.3%) with cisplatin plus docetaxel, 183 cases (13.2%) with cisplatin plus mitomycin, 43 cases (3.1%) with adriamycin plus ifosfamide, and the other 240 cases (17.3%) with modified regimens. Perioperative SAE developed in 331 peritoneal carcinomatosis patients (23.9%) with 500 cases, of whom 21 patients (1.5%) died during the perioperative period due to ineffective treatment, while the others recovered after active treatment. During median follow-up time of 8.6 (0.3-82.7) months, there were 414 deaths (29.9%). The median OS was 38.2 months (95% CI: 30.6-45.8), and the 1-, 3-, 5-year survival rate was 73.5%, 50.4% and 39.3%, respectively. The median OS of peritoneal carcinomatosis patients from gastric cancer, colorectal cancer, pseudomyxoma peritonei, malignant peritoneal mesothelioma and female genital cancer or primary peritoneal carcinomatosis was 11.3 months (95% CI: 8.9-13.8), 18.1 months (95% CI: 13.5-22.6), 59.7 months (95% CI: 48.0-71.4), 19.5 months (95% CI: 6.0-33.0) and 51.7 months (95% CI: 14.6-88.8), respectively, and the difference among groups was statistically significant ($P<0.001$). Univariate and multivariate analyses revealed that the primary gastric cancer (HR=4.639, 95% CI: 1.692-12.724), primary colorectal cancer (HR=4.292, 95% CI: 1.957-9.420), primary malignant peritoneal mesothelioma (HR=2.741, 95% CI: 1.162-6.466), Karnofsky performance status (KPS) score of 60 (HR=4.606, 95% CI: 2.144-9.895), KPS score of 70 (HR=3.434, 95% CI: 1.977-5.965), CC score of 1 (HR=2.683, 95% CI: 1.440-4.999), CC score of 2-3 (HR=3.661,

95% CI: 1.956-6.852) and perioperative SAE (HR=2.588, 95% CI: 1.846-3.629) were independent prognostic factors influencing survival with statistically significant differences (all $P < 0.05$). **Conclusions** CRS+HIPEC is an effective integrated treatment strategy for patients with peritoneal carcinomatosis, which can prolong survival with acceptable safety. Preoperative evaluation of patients' general condition is necessary and CRS+HIPEC should be carefully considered to perform for patients with preoperative KPS score < 80 . During the operation, the optimal CRS should be achieved on condition that safety is granted. In addition, it is necessary to prevent perioperative SAE to reduce the risk of death in peritoneal carcinomatosis patients.

【Key words】 Peritoneal carcinomatosis; Cytoreductive surgery; Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; Efficacy; Safety; Prognosis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82073376); Beijing Municipal Administration of Hospitals' Ascent Plan (DFL20180701); Beijing Municipal Grant for Medical Talents Group on Peritoneal Surface Oncology (2017400003235J007)

DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20201110-00603

腹膜癌是在腹膜表面发生或者发展的一类恶性肿瘤,包括恶性腹膜间皮瘤(malignant peritoneal mesothelioma, MPM)和腹膜浆液性癌等原发性腹膜癌,以及其他部位来源恶性肿瘤种植/转移至腹膜表面的继发性腹膜癌,如胃癌或者结直肠癌腹膜转移等^[1]。既往认为,腹膜癌为肿瘤终末期,采取姑息治疗,中位生存时间(median overall survival, mOS)约6~12个月^[2]。

随着腹膜肿瘤学研究的深入,国际上探索发展出一套积极的整合治疗策略,核心技术是肿瘤细胞减灭术(cytoreductive surgery, CRS)加腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC),即通过手术切除腹腔内所有肉眼可见肿瘤病灶,旨在最大程度消减肿瘤负荷^[3]。HIPEC则融合了区域性化疗、热疗、大容量液体灌洗等技术,可有效清除腹腔内游离癌细胞以及直径 < 0.25 cm的微小癌灶。本文旨在系统研究本团队连续完成的1 384例接受CRS+HIPEC治疗的腹膜癌病例资料,重点分析CRS+HIPEC在腹膜癌中的疗效与安全性,并探讨影响腹膜癌患者生存的危险因素。

资料与方法

一、病例资料

本研究采用描述性病例系列研究方法,回顾性收集2004年1月至2020年1月本团队在武汉大学中南医院(330例)和首都医科大学附属北京世纪坛医院(1 054例)腹膜肿瘤外科行CRS+HIPEC治疗的1 384例腹膜癌患者的临床及病理资料,见表1。本研究遵循《赫尔辛基宣言》的相关规定,所有患者均知情同意。本研究的开展经医院伦理委员会审

表1 接受肿瘤细胞减灭术+腹腔热灌注化疗的1 384例腹膜癌患者一般临床病理特征

临床病理特征	例数(%)
性别	
男	529(38.2)
女	855(61.8)
年龄(岁)	
< 35	138(10.0)
35~65	1 017(73.5)
> 65	229(16.5)
体质指数(kg/m^2)	
< 18.5	157(11.4)
18.5~	884(63.9)
25.0~	298(21.5)
30.0~	41(2.9)
35.0~40	4(0.3)
腹围(cm)	
≤ 85	696(50.3)
> 85	688(49.7)
既往手术史	
有	833(60.2)
无	551(39.8)
既往化疗史	
有	768(55.5)
无	616(44.5)
原发肿瘤部位	
胃	164(11.8)
结直肠	287(20.7)
腹膜假黏液瘤	356(25.7)
恶性腹膜间皮瘤	90(6.5)
妇科肿瘤及原发性腹膜癌	300(21.7)
其他少见来源	187(13.5)
脉管癌栓	
是	608(44.0)
否	776(56.0)
淋巴结转移	
是	924(66.8)
否	460(33.2)
术前肿瘤标志物	
无增高	309(22.3)
增高(≥ 1 项)	1 075(77.7)

批通过(审批号:武汉大学中南医院2007伦审字12号、首都医科大学附属北京世纪坛医院2015伦审其他第28号)。本团队不同时期CRS+HIPEC手术量变化见图1。

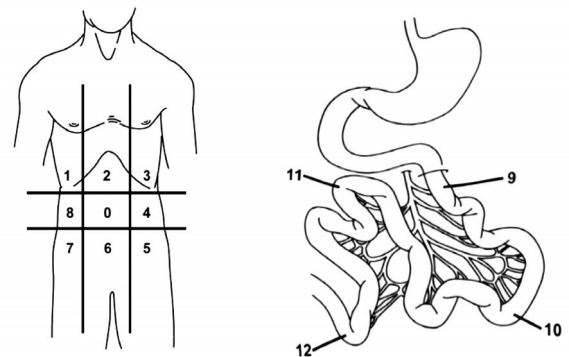
二、术前评估

依据临床路径对患者进行评估,评估项目主要包括:(1)肿瘤标志物:联合检测癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)125、CA19-9,评估肿瘤侵袭程度、腹膜肿瘤负荷、癌细胞增生活性。(2)影像学:采用胸腹盆腔CT增强扫描+三维重建技术,评估肿瘤分布及肿瘤负荷,胃肠道碘水造影技术,评估肠道运动及肠系膜挛缩情况。(3)病理学:患者均经过组织病理学或细胞病理学确诊^[4]。

三、CRS+HIPEC主要流程

CRS+HIPEC由腹膜肿瘤专科医师团队实施。开腹后,通过腹膜癌指数(peritoneal cancer index, PCI)评估肿瘤负荷及播散程度,PCI评估的腹部分区示意图见图2;病灶大小评分:0分为无肉眼可见肿瘤;1分为肿瘤直径≤0.5 cm;2分为肿瘤直径>0.5 cm, ≤0.5 cm;3分为肿瘤直径>5.0 cm或融合^[5]。然后手术切除原发肿瘤、转移灶,必要时切除受侵组织器官及行全腹膜剥除术;通过细胞减灭程度(completeness of cytoreduction, CC)评分评估CRS效果,见图3^[6]。

CRS完成后行术中开放式HIPEC,将每种药物



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2 腹部分区示意图^[5]

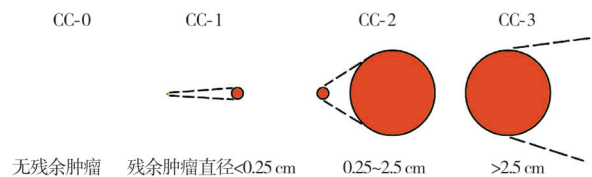


图3 细胞减灭程度(CC)评分示意图^[6]

加入3 000 ml生理盐水溶液中,加热至(43.0±0.3)℃,以400 ml/min的循环速度持续灌注60 min。HIPEC用药方案^[7-8]包括:(1)顺铂+多西他赛;(2)顺铂+丝裂霉素;(3)阿霉素+异环磷酰胺;(4)其他方案,多西他赛、洛铂等。HIPEC完成后,行消化道、泌尿道重建,留置腹腔化疗泵、腹腔引流管,关腹,术后返回监护病房。

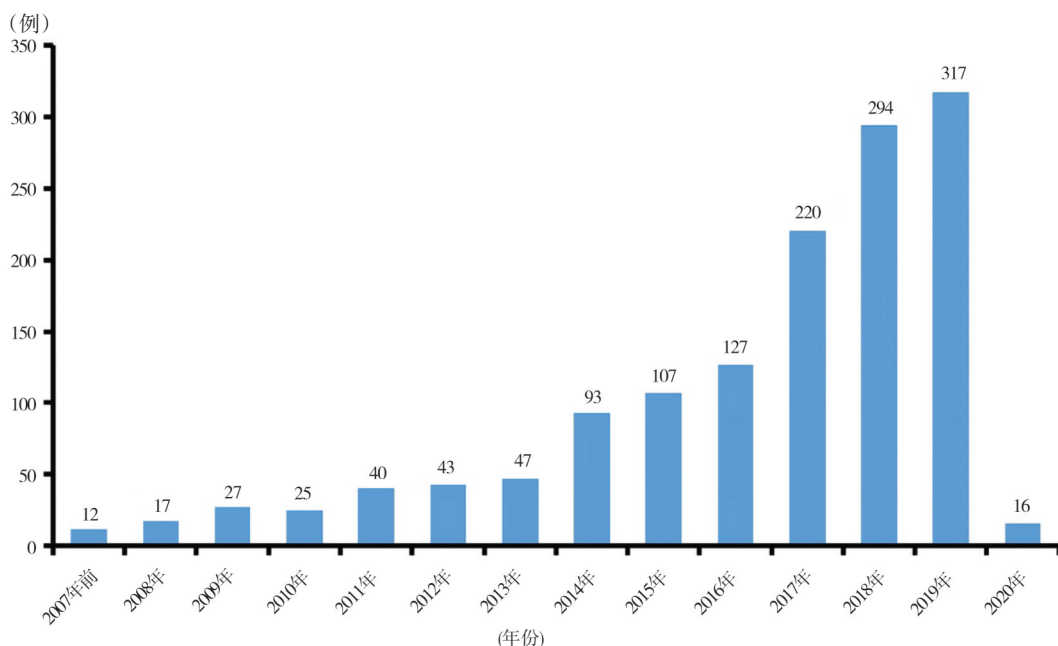


图1 本团队不同时期肿瘤细胞减灭术加腹腔热灌注化疗手术量

四、辅助治疗

腹膜癌患者手术后4~6周开始接收辅助治疗,完成6~8周期全身化疗或腹腔化疗,联合或不联合靶向治疗:(1)全身化疗依据原发病理选择美国国立综合癌症网络指南推荐一/二线化疗方案;(2)腹腔化疗采用铂类药物+多西他赛方案。

五、研究指标及定义

1. 临床病理特征:性别、年龄、体质指数(body mass index, BMI)、腹围、既往治疗史、卡氏功能状态评分(Karnofsky performance status, KPS)^[9]、原发肿瘤部位、脉管癌栓、淋巴结转移和术前肿瘤标志物等。

2. CRS+HIPEC治疗情况:手术时间、器官切除数量、腹膜切除数量、吻合口数量、HIPEC方案、PCI评分、CC评分、血制品输注量、液体出入量和腹水量等。

3. 安全性:术中出血量、术后严重不良事件(severe adverse event, SAE)及发生时间、治疗情况。不良事件依照国际腹膜癌联盟(Peritoneal Surface Oncology Group International, PSOGI)不良事件进行分级,共包含9大分类,48个不良事件,每个不良事件分为I~V级,I级不良事件无需干预;II级不良事件需要药物治疗;III级不良事件可通过保守治疗治愈,常需要影像科医生介入;IV级不良事件需要进入手术室进行干预治疗;V级不良事件为患者死亡,其中III~V级不良事件定义为SAE^[10]。

4. 生存数据:生存状态、总生存期(overall survival, OS)等。OS定义为CRS+HIPEC手术当日至死亡或末次随访时间。围手术期定义为CRS+HIPEC治疗日至术后30 d。

六、随访方法

所有患者通过肿瘤专科门诊随访及电话随访,随访频率为术后2年内每3个月随访一次,术后2年到5年,每半年随访1次,术后5年后每年随访1次,随访内容包括肿瘤标志物、影像学检查评估肿瘤状态、生存状态等,末次统一电话随访时间为2020年2月12日。

七、统计学分析

基于Microsoft Excel 2007软件建立数据库,采用SPSS 19.0统计学软件分析。服从正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料采用中位数(范围)表示,组间比较采用Mann-Whitney U 秩和检验。计数资料采用[例

(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。采用Kaplan-Meier法进行生存结果描述,两组间比较采用Log-rank检验。影响生存的独立预后因素则采用Cox比例风险回归模型单因素和多因素分析,仅单因素分析中有意义的变量被纳入多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、CRS+HIPEC治疗情况

全组患者CRS+HIPEC中位治疗时间595(90~1 170)min;脏器切除及腹膜切除中位个数分别为2(0~10)个和4(0~9)个;中位PCI评分为21(1~39)分,857例(61.9%)为CC-0~1分;HIPEC方案:顺铂+多西他赛917例(66.3%),顺铂+丝裂霉素183例(13.2%),阿霉素+异环磷酰胺43例(3.1%),其他方案240例(17.4%)。其他治疗情况见表2。

表2 1 384例腹膜癌患者接受肿瘤细胞减灭术+腹腔热灌注化疗情况

项目	例数(%)
器官切除数量(个)	
<3	752(54.3)
≥3	632(45.7)
腹膜切除数量(个)	
<5	721(52.1)
≥5	663(47.9)
吻合口数量(个)	
0	650(47.0)
1	450(32.5)
≥2	284(20.5)
腹腔热灌注化疗方案	
顺铂+多西他赛	917(66.3)
顺铂+丝裂霉素	183(13.2)
阿霉素+异环磷酰胺	43(3.1)
其他方案	240(17.4)
腹膜癌指数(分)	
1~13	471(34.1)
14~26	405(29.2)
27~39	508(36.7)
细胞减灭程度(分)	
0	560(40.5)
1	297(21.5)
2~3	527(38.1)
腹水量(ml)	
0	469(33.9)
<1 000	409(29.5)
≥1 000	506(36.6)
出血量(ml)	
<850	1 056(76.3)
≥850	328(23.7)
红细胞输注量(U)	
<5	1 108(80.1)
≥5	276(19.9)

二、CRS+HIPEC治疗围手术期不良事件

331例(23.9%)腹膜癌患者发生围手术期严重不良事件500例次,包括呼吸系统130例次(27.1%),手术相关感染109例次(22.8%),泌尿系统67例次(14.0%),消化系统52例次(10.9%),循环系统44例次(9.2%),出血42例次(8.8%),血液系统26例次(5.4%),神经系统9例次(1.9%),其中21例(1.5%)患者因治疗无效,于围手术期内死亡,其余患者经积极治疗后痊愈。

三、本组患者生存结果

全组患者共计1 082例完成随访,随访率78.1%,414例(29.9%)死亡,中位随访时间为8.6(0.3~

182.7)个月,mOS为38.2个月(95% CI:30.6~45.8),1、3、5年生存率分别为73.5%、50.4%、39.3%,见图4。其中,胃癌腹膜转移患者mOS为11.3个月(95% CI:8.9~13.8),结直肠癌腹膜转移患者mOS为18.1个月(95% CI:13.5~22.6),腹膜假黏液瘤患者mOS为59.7个月(95% CI:48.0~71.4),MPM患者mOS为19.5个月(95% CI:6.0~33.0),妇科肿瘤及原发性腹膜癌患者51.7个月(95% CI:14.6~88.8),见图5。

四、影响总体生存的单因素和多因素分析

Cox单因素分析显示,性别、年龄、KPS评分、PCI评分、CC评分、吻合口数量、腹水量、出血量、红细胞输注量、术前肿瘤标志物和围手术期SAE

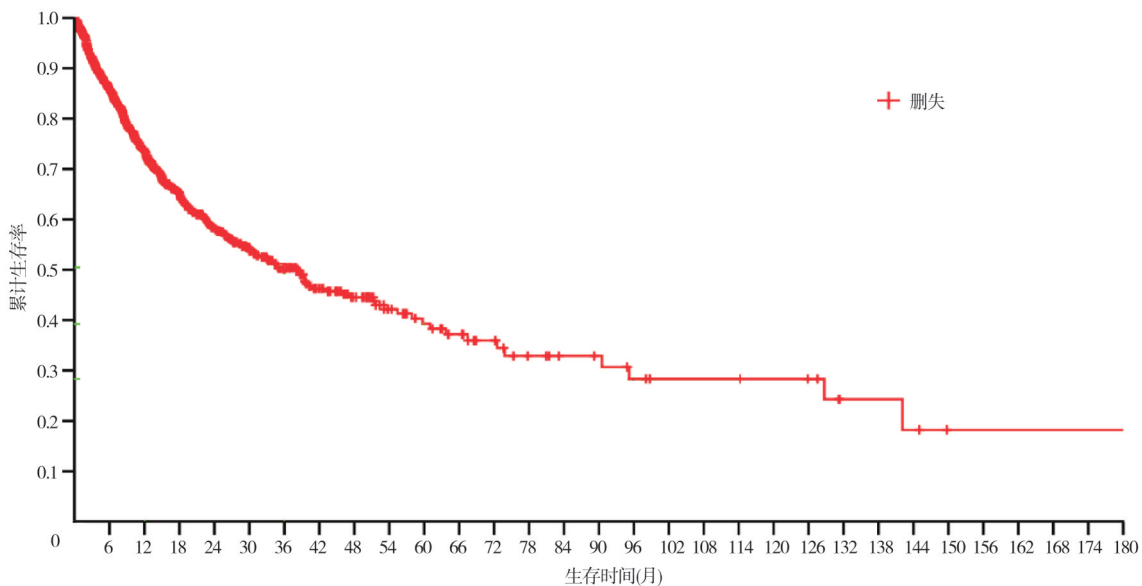


图4 1 384例腹膜癌患者总体生存曲线

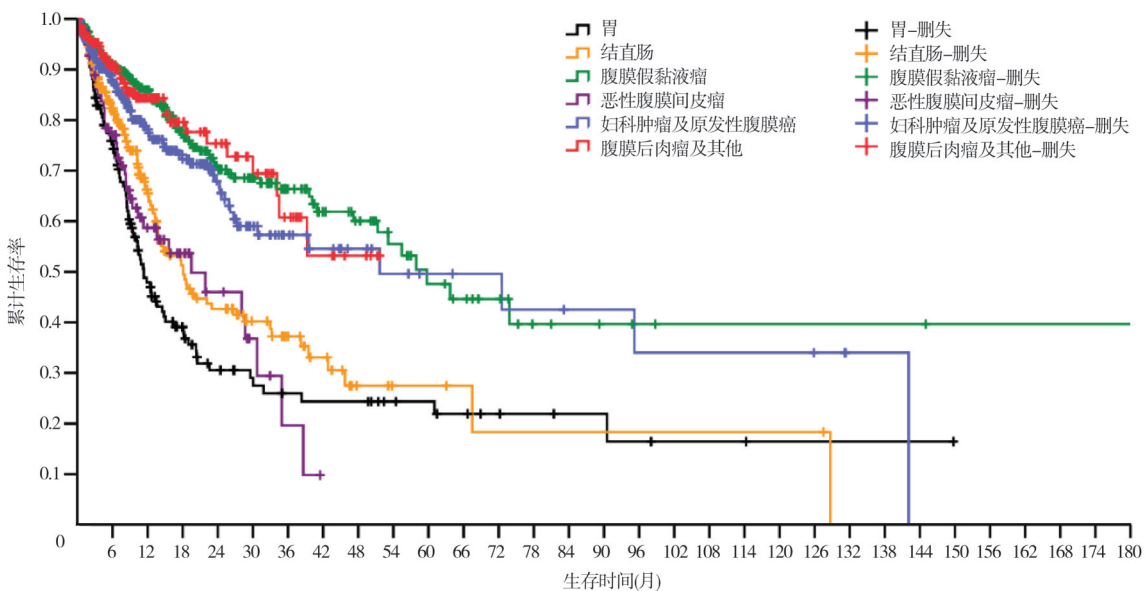


图5 不同原发部位腹膜癌患者生存曲线图

与本组腹膜癌患者总体生存有关,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表3。Cox回归模型多因素分析发现,影响总体生存的4个独立危险因素分别为原发肿瘤部位(胃、结直肠来源腹膜癌以及MPM)、KPS评分(60分、70分)、CC评分(1分、2~3分)和围手术期发生SAE,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表3。

讨 论

本团队既往研究显示,CRS+HIPEC可改善腹膜癌患者预后^[11-14]。本研究中,1 384例腹膜癌患者mOS为38.2个月,疗效优于传统化疗及姑息治疗^[2]。早在2000年,Sadeghi等^[15]就报道了胃癌腹膜转移和结直肠癌腹膜转移患者的mOS分别为3.1和5.2个月。Yarema等^[16]报道了200例同时性胃癌腹膜转移患者接受标准治疗(姑息性化疗、姑息性胃切除以及最佳支持治疗)的mOS为5.4个月,1年OS为18.4%,在本研究中,胃癌腹膜转移患者接受CRS+HIPEC后mOS为11.3个月。Chua等^[17]报道了一项全身化疗治疗结肠癌腹膜转移的多中心研究,患者mOS为11.0个月,3年OS仅3%。王怀明等^[18]报道了我国结直肠癌同时性腹膜转移外科诊治现状研究,纳入了16家中心的1 003例患者,mOS为15.0个月。而本研究中结直肠癌腹膜转移患者CRS+HIPEC后mOS为18.1个月,因此对于胃和结直肠来源的腹膜转移患者,CRS+HIPEC可带来生存获益^[19]。美国国立综合癌症网络结肠癌指南2021版推荐,对于存在局限性腹膜转移且可获得R₀切除的结肠癌患者,在有经验的治疗中心,可考虑行完全CRS和(或)腹腔内化疗治疗^[20]。而对于经过选择的腹膜假黏液瘤、MPM和上皮型卵巢癌患者,CRS+HIPEC是PSOGI推荐的标准疗法。

国际肿瘤学界陆续开展了大量CRS+HIPEC治疗腹膜癌的临床研究,其中胃癌腹膜转移患者mOS为6.1~13.3个月^[21-23],结直肠癌腹膜转移患者mOS为16.4~45.9个月^[21-25],腹膜假黏液瘤患者mOS为63.5~97.0个月^[21-24],卵巢癌、原发性腹膜癌等妇科来源肿瘤mOS为28.5~73.4个月^[21-22,26-27],本研究与上述结果相近:胃癌腹膜转移患者mOS为11.3个月,结直肠癌腹膜转移患者mOS为18.1个月,腹膜假黏液瘤患者mOS为59.7个月,妇科肿瘤及原发性腹膜癌患者51.7个月。有研究显示MPM患者mOS为27.1~64.2个月^[21-23,25],但本研究中其mOS为19.5个月,

这与之相差较大,考虑可能与本研究纳入患者PCI评分较高,达到满意细胞减灭患者比例较少有关。

本研究的多因素分析显示,原发肿瘤部位、KPS评分、CC评分和围手术期发生SAE是影响腹膜癌患者生存的独立预后因素,其中胃、结直肠来源腹膜癌及MPM患者死亡风险明显高于其他来源腹膜癌;KPS评分60分和70分患者的死亡风险分别是KPS评分100分患者的3.869和2.899倍,这提示术前需要严格筛选病例,KPS评分<80分者应慎重选择接受CRS+HIPEC治疗;CC-1分和CC-2~3分患者死亡风险分别是CC-0分者的2.918和4.497倍,提示术中应在安全的前提下,努力达到满意细胞减灭程度,CC-0分患者将最大程度获益,而残余肿瘤直径<2.5 mm(CC-1分)时,这正是HIPEC药物渗透的有效范围,术中HIPEC可为患者带来显著生存获益;围手术期发生严重不良事件患者的死亡风险是无严重不良事件者的2.713倍,提示应积极预防围手术期严重不良事件,尤其是手术相关感染、呼吸系统及泌尿系统等不良事件。

为达到满意肿瘤细胞减灭程度,需进行联合脏器切除及多区域腹膜切除,与传统手术相比,手术视野更大、手术时间更长,相关并发症风险也较高。本研究的中位手术时间为595 min,45.7%(632/1 384)同时切除3个或以上器官,47.9%(663/1384)同时切除5个或以上区域腹膜,20.5%(284/1 384)有2个或以上消化道吻合口,共计23.9%(331/1 384)的患者围手术期发生严重不良事件,共计500例次,病死率1.5%(21/1 384),严重不良事件涉及消化、呼吸、血液、循环、泌尿、神经系统以及手术相关感染和出血。与文献报道的围手术期SAE发生率12.5%~45.0%^[21-28],围手术期病死率0~7.3%^[21-29]相比,本研究的安全性可接受。Foster等^[30]比较了1 822例CRS+HIPEC手术与32 292例传统肿瘤外科高危手术(右肝切除术、三段肝切除术、胰十二指肠切除术以及食管切除术)的围手术期并发症率及死亡率,显示CRS+HIPEC的并发症发生率相对更低,病死率较其他高危手术低50%~75%。

本单位是专业化腹膜癌诊治中心,本文全面总结了本团队2004年至今CRS+HIPEC治疗腹膜癌患者临床数据,是目前国内纳入腹膜癌病例数最多的临床研究,基本反映了我国在腹膜癌临床诊治领域的探索过程。本研究存在一定不足之处,首先,高PCI评分者较多,848例(61.3%)PCI>14分;其次,不

表3 影响 1384 例经肿瘤细胞减灭术+腹腔热灌注化疗治疗的腹膜癌患者预后的单因素与多因素分析

项目	单因素分析			多因素分析	
	例数[例(%)]	mOS(个月,95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值
性别			0.018		0.783
女	855(61.8)	40.1(27.6~52.6)		1.0	
男	529(38.2)	26.3(18.1~34.5)		1.055(0.722~1.540)	
年龄(岁)			0.012		0.064
<35	138(10.0)	15.4(0.56~30.2)		1.150(0.588~2.124)	0.671
35~65	1 017(73.5)	40.1(29.4~50.8)		0.688(0.465~1.041)	0.069
>65	229(16.5)	29.5(16.0~43.1)		1.0	
原发肿瘤部位			<0.001		<0.001
胃	164(11.8)	11.3(8.9~13.8)		4.639(1.692~12.724)	0.003
结直肠	287(20.7)	18.1(13.5~22.6)		4.292(1.957~9.420)	<0.001
腹膜假黏液瘤	356(25.7)	59.7(48.0~71.4)		0.761(0.339~1.710)	0.509
恶性腹膜间皮瘤	90(6.5)	19.5(6.0~33.0)		2.741(1.162~6.466)	0.021
妇科肿瘤及原发性腹膜癌	300(21.7)	51.7(14.6~88.8)		1.541(0.664~3.580)	0.314
其他少见来源	187(13.5)	NR		1.0	
手术史			0.531		-
无	551(39.8)	38.3(19.6~57.1)		-	
有	833(60.2)	34.9(28.3~41.6)		-	
卡氏功能状态评分(分)			<0.001		<0.001
60	20(2.2)	11.5(0.1~22.9)		3.869(1.793~8.349)	0.001
70	94(10.2)	19.5(11.4~27.6)		2.899(1.648~5.103)	<0.001
80	149(16.2)	29.5(9.5~49.5)		1.457(0.850~2.498)	0.171
90	347(37.8)	53.1(44.3~61.9)		1.593(0.980~2.589)	0.060
100	309(33.6)	NR		1.0	
腹膜癌指数(分)			<0.001		0.400
1~13	471(34.1)	90.5(NR)		0.607(0.286~1.287)	0.193
14~26	405(29.2)	22.6(17.6~27.6)		0.841(0.563~1.258)	0.400
27~39	508(36.7)	19.0(13.2~24.8)		1.0	
细胞减灭程度(分)			<0.001		<0.001
0	560(40.5)	128.7(45.0~212.4)		1.0	
1	297(21.5)	28.7(16.3~41.0)		2.918(1.507~5.469)	0.001
2~3	527(38.0)	15.0(11.9~17.6)		4.497(2.325~8.697)	<0.001
吻合口数量(个)			<0.001		0.515
0	650(47.0)	21.9(18.2~25.6)		1.0	
1	450(32.5)	51.3(37.0~65.6)		0.798(0.536~1.188)	0.267
>1	284(20.5)	40.1(24.2~56.0)		0.833(0.531~1.307)	0.426
器官切除数量(个)			0.322		-
<3	752(54.3)	47.2(36.6~57.7)		-	-
≥3	632(45.7)	53.1(32.0~71.2)		-	-
腹膜切除数量(个)			0.206		-
<5	721(52.1)	53.1(30.5~75.7)		-	-
≥5	663(47.9)	38.6(26.0~51.2)		-	-
腹水量(ml)			<0.001		0.278
0	469(33.9)	57.9(38.4~77.4)		1.0	
<1 000	409(29.5)	40.1(17.3~63.9)		0.651(0.377~1.125)	0.124
≥1 000	506(36.6)	27.2(17.0~37.4)		0.808(0.476~1.372)	0.430
出血量(ml)			<0.001		0.260
<850	1 056(76.3)	55.4(30.5~80.4)		1.0	
≥850	328(23.7)	39.2(26.7~51.8)		1.257(0.845~1.870)	
红细胞输注量(U)			0.004		0.940
<5	1 108(80.1)	59.7(33.3~86.2)		1.0	
≥5	276(19.9)	34.9(22.5~47.3)		0.983(0.627~1.541)	
术前肿瘤标志物			<0.001		0.314
无增高	309(22.3)	NR		1.0	
增高(≥1 项)	1 075(77.7)	38.6(31.8~45.4)		1.551(0.873~2.757)	
围手术期严重不良事件			<0.001		<0.001
无	1 053(76.1)	42.8(31.2~54.5)		1.0	
有	331(23.9)	22.5(17.4~27.6)		2.713(1.918~3.837)	

注:mOS:中位总生存期;NR:未达到,是指该组患者中位生存期未达到,通常是指在随访截止日期,仍有超过半数人存活;“-”示无数据

完全肿瘤细胞减灭者较多,488 例(38.0%)CC 评分为 2~3 分。Sugarbaker^[19]的研究显示,CC 评分和 PCI 评分是预后相关影响因素,PCI 评分越低,患者获益可能性越大,而 CC-0~1 分是腹膜癌患者长期获益的根本,本团队也在探索研究术前影像学评估 PCI 评分,以指导筛选更可能获益的患者。

总之,CRS+HIPEC 为核心的综合治疗策略,已有循证医学证据支持,但其技术难度高、风险大,笔者倡导在有经验的腹膜癌诊治中心带领下,稳妥开展 CRS+HIPEC 技术推广。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 姬忠贺,李鑫宝,于洋,等. 开拓临床肿瘤实践前沿创建腹膜肿瘤学科[J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(3): 110-113. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2020.03.382.
- [2] 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.
- [3] Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures [J]. *Ann Surg*, 1995, 221(1): 29-42. DOI: 10.1097/0000658-199501000-00004.
- [4] Li Y, Zhou YF, Liang H, et al. Chinese expert consensus on cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal malignancies [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(30): 6906-6916. DOI: 10.3748/wjg.v22.i30.6906.
- [5] 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.
- [6] Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and peri-operative intraperitoneal chemotherapy as a curative approach to pseudomyxoma peritonei syndrome [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2001, 27(3): 239-243. DOI: 10.1053/ejso.2000.1038.
- [7] Sugarbaker PH, Mora JT, Carmignani P, et al. Update on chemotherapeutic agents utilized for perioperative intraperitoneal chemotherapy [J]. *Oncologist*, 2005, 10(2): 112-122. DOI: 10.1634/theoncologist.10-2-112.
- [8] Sugarbaker PH. Intraperitoneal delivery of chemotherapeutic agents for the treatment of peritoneal metastases: current challenges and how to overcome them [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2019, 16(12): 1393-1401. DOI: 10.1080/17425247.2019.1693997.
- [9] Grieco A, Long CJ. Investigation of the Karnofsky Performance Status as a measure of quality of life [J]. *Health Psychol*, 1984, 3(2): 129-142. DOI: 10.1037//0278-6133.3.2.129.
- [10] 舒克贝·保罗. 腹膜转移癌治疗中患者及治疗相关变量与不良事件的统计关系[M]//舒克贝·保罗. 腹膜表面肿瘤细胞减灭术与围手术期化疗. 第 2 版. 李雁, 译. 北京: 科学出版社, 2018: 198-225.
- [11] Tang L, Mei LJ, Yang XJ, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis: evidence from an experimental study [J]. *J Transl Med*, 2011, 9: 53. DOI: 10.1186/1479-5876-9-53.
- [12] Mei LJ, Yang XJ, Tang L, et al. Establishment and identification of a rabbit model of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 124. DOI: 10.1186/1471-2407-10-124.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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-encr16>3.0.co;2-o.
- [16] Yarema R, Ohorchak M, Hyrya P, et al. Gastric cancer with peritoneal metastases: efficiency of standard treatment methods [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2020, 12(5): 569-581. DOI: 10.4251/wjgo.v12.i5.569.
- [17] Chua TC, Morris DL, Saxena A, et al. Influence of modern systemic therapies as adjunct to cytoreduction and perioperative intraperitoneal chemotherapy for patients with colorectal peritoneal carcinomatosis: a multicenter study [J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(6): 1560-1567. DOI: 10.1245/s10434-010-1522-1.
- [18] 王怀明,王贵玉,黄颖,等. 中国结直肠癌同时性腹膜转移外科诊治现状分析: 16 家中心 1003 例报告 [J]. *中华外科杂志*, 2019, 57(9): 666-672. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2019.09.005.
- [19] Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of gastrointestinal cancers with peritoneal metastases: Progress toward a new standard of care [J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 48: 42-49. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.06.007.
- [20] National Comprehensive Cancer Network. Colon Cancer (Version 1.2021) [DB/OL]. [2021-01-03]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.
- [21] Levine EA, Stewart JH, Shen P, et al. Intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy: experience with 1,000 patients [J]. *J Am Coll Surg*, 2014, 218(4): 573-585. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.12.013.
- [22] Desantis M, Bernard JL, Casanova V, et al. Morbidity,

- mortality, and oncological outcomes of 401 consecutive cytoreductive procedures with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2015, 400(1):37-48. DOI:10.1007/s00423-014-1253-z.
- [23] Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, et al. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients [J]. *Cancer*, 2010, 116(24): 5608-5618. DOI:10.1002/cncr.25356.
- [24] Narasimhan V, Das A, Warriar S, et al. Evaluation of cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal surface malignancies: analysis of 384 consecutive cases [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2019, 404(5):527-539. DOI:10.1007/s00423-019-01805-x.
- [25] Alzahrani N, Ferguson JS, Valle SJ, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: long-term results at St George Hospital, Australia [J]. *ANZ J Surg*, 2016, 86(11): 937-941. DOI:10.1111/ans.13152.
- [26] Di Giorgio A, De Iaco P, De Simone M, et al. Cytoreduction (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in advanced ovarian cancer: retrospective italian multicenter observational study of 511 cases [J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(4): 914-922. DOI: 10.1245/s10434-016-5686-1.
- [27] Bhatt A, Mehta S, Seshadri RA, et al. The initial Indian experience with cytoreductive surgery and HIPEC in the treatment of peritoneal metastases [J]. *Indian J Surg Oncol*, 2016, 7(2):160-165. DOI:10.1007/s13193-016-0500-x.
- [28] Teo MC, Tan GH, Tham CK, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in Asian patients: 100 consecutive patients in a single institution [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(9):2968-2974. DOI:10.1245/s10434-013-2947-0.
- [29] Foster JM, Sleightholm R, Smith L, et al. The American Society of Peritoneal Surface Malignancies Multi-Institution evaluation of 1,051 advanced ovarian cancer patients undergoing cytoreductive surgery and HIPEC: an introduction of the peritoneal surface disease severity score [J]. *J Surg Oncol*, 2016, 114(7):779-784. DOI:10.1002/jso.24406.
- [30] Foster JM, Sleightholm R, Patel A, et al. Morbidity and mortality rates following cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy compared with other high-risk surgical oncology procedures [J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2(1):e186847. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2018.6847.

(收稿日期:2020-11-10)

(本文编辑:万晓梅)

本文引用格式

于洋,李鑫宝,林育林,等.肿瘤细胞灭活术联合腹腔热灌注化疗治疗腹膜癌 1 384 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.

·读者·作者·编者·

本刊对参考文献撰写的要求

本刊文稿引用参考文献时,请按采用顺序编制著录,依照其在正文中出现的先后顺序用阿拉伯数字加方括号标出。未发表的观察资料一般不用作参考文献,确需引用时,可将其在正文相应处注明。2次文献亦不宜引为参考文献。尽量避免引用摘要作为参考文献。文献作者在3位以内者,姓名均予以列出;3位以上者,只列前3位,后加“等”、“et al”(西文)、“他”(日文)、“ИДР”(俄文);作者姓名一律姓氏在前、名字在后。外国人的名字采用首字母缩写形式,缩写名后不加缩写点;日文汉字请按日文规定书写,勿与我国汉字及简化字混淆。不同作者姓名之间用“,”隔开,不用“和”、“and”等连词。文献类型和电子文献载体标志代码参照GB 3469《文献类型与文献载体代码》,题名后标注文献类型标志对电子文献是必选著录项目。外文期刊名称用缩写,以美国国立医学图书馆编辑的《Index Medicus》格式为准。参考文献必须与其原文核对无误,将参考文献按引用的先后顺序(用阿拉伯数字标出)排列于文末。**每条参考文献均须著录卷、期及起、止页。对有DOI编码的文章必须著录DOI,列于文献末尾。**