

细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗治疗腹膜假黏液瘤的疗效分析

雷子颖 丁炳晖 吴启越 罗嘉莉 李峥 王田 王颖思 陈泱晓 黄立峰
何金富 杨贤盛 关天培 阮强 王佳泓 唐鸿生 王进 崔书中
广州医科大学附属肿瘤医院胃肠外科, 广州 510095
通信作者: 崔书中, Email: cuishuzhong@gzhmu.edu.cn

【摘要】 目的 探讨细胞减灭术(CRS)联合腹腔热灌注化疗(HIPEC)治疗腹膜假黏液瘤(PMP)的安全性和有效性。方法 本研究为观察性研究。纳入标准:(1)年龄在 18~75 岁,非妊娠哺乳女性;(2)经病理确诊为 PMP 患者;(3)KPS 评分>70 分;(4)心、肝、肺、肾等主要脏器功能可耐受长时间大手术;(5)术前没有远处转移、腹膜外转移迹象。排除术前腹腔广泛粘连、无法耐受手术者以及严重感染性疾病者。回顾性分析 2013 年 1 月到 2023 年 6 月期间在广州医科大学附属肿瘤医院接受 CRS+HIPEC 治疗的 PMP 患者临床资料。主要观察指标为总生存期(OS)。次要评价指标为手术并发症情况和严重不良事件(SAE)发生率等。并发症分级依据常见不良事件评价标准(CTCAE 5.0)。腹膜肿瘤分期采用腹膜肿瘤指数(PCI)评分系统;CRS 术后进行细胞减灭程度(CCR)评分,CCR-0 和 CCR-1 视为满意 CRS。结果 共纳入 186 例 PMP 患者,中位年龄为 56(48~64)岁,男性 65 例(34.9%)、女性 121 例(65.1%),患者中位 PCI 评分为 28(20~34)分。中位手术时间为 300(211~430) min,术中未出现明显并发症。91.4%(170/186)为阑尾来源,病理类型为低级别占 53.2%(99/186)、高级别 30.6%(57/186)。CCR 评分显示,55 例(29.6%)实现满意 CRS,113 例(60.8%)患者未能实现满意 CRS。术后 30 d 病死率 2.7%(5/186)、需要二次手术者占 1.6%(3/186),患者 90 d 病死率为 4.3%(8/186)。Ⅲ~Ⅳ级并发症总发生率为 43.0%(80/186),其中发生率较高的主要为贫血(27.4%,51/186)、电解质紊乱(11.6%,21/181)和白蛋白降低(7.5%,14/186)等血液系统不良事件。腹部手术相关并发症主要为胃吻合口漏(2.2%,4/186)、腹腔出血(2.2%,4/186)、腹腔感染(4.3%,8/186)。中位随访时间为 38.1(95%CI:31.2~45.1)个月。接受 CRS+HIPEC 治疗的 PMP 患者术后 5 年 OS 为 50.3%(95%CI:40.7%~59.9%),中位生存时间 66.1(95%CI:43.1~89.1)个月。生存分析结果显示,病理低级别、低 PCI 以及 CCR 评分满意者生存率更高(均 $P<0.05$)。CCR-0 患者的 5 年 OS 为 88.9%(95%CI:68.3%~100.0%),CCR-1 者为 77.6%(95%CI:62.7%~92.5%),CCR-2/3 者为 42.0%(95%CI:29.5%~54.5%)。结论 CRS+HIPEC 在 PMP 中应用安全可行,生存获益高,尤其在达到满意 CRS 者中应用,可显著延长总生存期。

【关键词】 腹膜假黏液瘤; 细胞减灭术; 腹腔热灌注化疗; 安全性; 有效性

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81972918);广东省自然科学基金面上项目(2023A1515010209);广州市医学重点学科建设;广州市科技计划项目(SL2024A03J00839)

Efficacy of cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei

Lei Ziyang, Ding Binghui, Wu Qiyue, Luo Jiali, Li Zheng, Wang Tian, Wang Yingsi, Chen Yangxiao, Huang Lifeng, He Jinfu, Yang Xiansheng, Guan Tianpei, Ruan Qiang, Wang Jiahong, Tang Hongsheng, Wang Jin, Cui Shuzhong

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20231018-00139

收稿日期 2023-10-18 本文编辑 王静

引用本文: 雷子颖, 丁炳晖, 吴启越, 等. 细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗治疗腹膜假黏液瘤的疗效分析 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2023, 26(12): 1179-1186. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20231018-00139.



Department of Gastrointestinal Surgery, Affiliated Cancer Hospital and Institute of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510095, China

Corresponding author: Cui Shuzhong, Email: cuishuzhong@gzhmu.edu.cn.

【 Abstract 】 Objective To evaluate the efficacy and safety of cytoreductive surgery (CRS) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of pseudomyxoma peritonei (PMP). **Methods** In this descriptive case series study, we retrospective analyzed the records of PMP patients treated with CRS and HIPEC between January 2013 and June 2023 at Affiliated Cancer Hospital and Institute of Guangzhou Medical University. The inclusion criteria were as follows: (1) Aged 18 to 75 years and nonpregnant women. (2) Histologically confirmed diagnosis of pseudomyxoma peritonei. (3) Karnofsky Performance Scale (KPS) >70. (4) The functions of major organs such as the heart, liver, lungs, and kidneys can tolerate major surgery for long periods of time. (5) No evidence of extra-abdominal metastasis. Patients with extensive intra-abdominal adhesions or severe infectious diseases were excluded. The main outcomes were overall survival (OS) and postoperative major complications. The postoperative major complications were graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 5.0). We used the peritoneal cancer index (PCI) score to quantitatively assess the peritoneal metastases and the completeness of cytoreduction (CCR) score at the end of surgery (CCR-0 and CCR-1 considered to be complete CRS). **Results** A total of the 186 PMP patients with a median age of 56 (interquartile range extremes (IQRE), 48-64) years were included, 65 (34.9%) males and 121 (65.1%) females. The median peritoneal cancer index (PCI) score was 28 (20-34). Appendiceal origin accounted for 91.4%. Histological types were low grade in 99 patients (53.2%), high grade in 57 patients (30.6%), and 55 patients (29.6%) received complete cytoreduction (CCR-0/1). The median operative duration was 300 (211-430) minutes for all patients. Treatment-related 30-day mortality was 2.7%; 90-day mortality 4.3%; reoperation 1.6%; and severe morbidity 43.0%. Within the entire series, anemia(27.4%), electrolyte disturbance(11.6%), and hypoalbuminemia (7.5%) were the most frequent major complications (grade 3-4). The incidences of gastrointestinal anastomotic leakage, abdominal bleeding, and abdominal infection were 2.2%, 2.2%, and 4.3%, respectively. After a median follow-up of 38.1 (95%CI:31.2-45.1) months, the 5-year OS was 50.3% (95%CI: 40.7%-59.9%) with a median survival time of 66.1 (95%CI: 43.1-89.1) months. The survival analysis showed that patients with pathological low grade, low PCI, and low CCR score had better survival with statistically significant differences (all $P < 0.05$). Further stratified into complete and incomplete CRS subgroups, the 5-year OS of the CCR-0 and CCR-1 subgroups was 88.9% (95%CI: 68.3%-100.0%) and 77.6% (95%CI: 62.7%-92.5%), respectively; and 42.0% (95%CI: 29.5%-54.5%) in the CCR-2/3 subgroup. **Conclusions** CRS and HIPEC may result in a long-term survival benefit for PMP patients with acceptable perioperative morbidity and mortality. This strategy, when complete CRS is possible, could significantly prolong survival for strictly selected patients at experienced centers.

【 Key words 】 Pseudomyxoma peritonei; Cytoreductive surgery; Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; Safety; Efficacy

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81972918); Natural Science Foundation of Guangdong Province (2023A1515010209); Guangzhou Key Medical Discipline Construction Project Fund; Guangzhou Science and Technology Plan Project (SL2024A03J00839)

腹膜假黏液瘤 (pseudomyxoma peritonei, PMP) 主要由分泌黏蛋白的肿瘤破裂导致腹腔内大量胶冻样腹水积聚及再分布引起,是发生在腹膜壁层、大网膜及肠壁浆膜层呈低度恶性的黏液性肿瘤,约 90% 来源于阑尾^[1]。PMP 属于一种罕见临床疾病,年发病率为 2~3/100 万^[2]。最近我国国家数据库 PMP 流行病学数据显示, PMP 粗患病率为 2.47/100 万人/年, 女性患病率高于男性。PMP 粗发病率为 1.19/100 万人/年, 女性发病率高于男性, 发病率随年龄增长而增加, 80 岁以上人群发病率最高^[3]。该病形成机

制尚未完全明确, 多为腹盆腔脏器的黏液性肿瘤向腹膜扩散转移形成的继发性病灶, 即所谓“肿瘤再分布现象”。在疾病早期阶段, 可能在阑尾切除术时偶然发现, 发生在不到 1% 的阑尾切除术中^[4]。但肿瘤一旦破裂, 均容易发生 PMP^[5]。晚期通常是肿瘤穿孔和肿瘤细胞在腹腔内广泛种植导致 PMP, 可表现为腹痛、腹胀、腹水、肠梗阻、腹部巨大包块和恶病质等^[1]。此类疾病患者生存期较其他恶性肿瘤者长, 但手术后容易复发, 通常需多次手术以减轻症状。长期以来, 国内对 PMP 认

识不足,临床上常出现误诊或漏诊。治疗上多限于反复手术或姑息性化疗等手段,整体疗效不佳。

20世纪80年代,Spratt等^[6]首次报道了细胞减灭术(cytoreductive surgery, CRS)联合腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)治疗PMP患者的成功案例,之后逐步发展形成了以CRS+HIPEC为核心的PMP综合治疗策略^[5,7]。本研究拟通过回顾性分析广州医科大学附属肿瘤医院收治的采用CRS联合HIPEC治疗的PMP患者的临床资料,旨在评估CRS联合HIPEC治疗PMP的安全性和有效性,总结本中心PMP诊治经验。

资料与方法

一、研究对象

本研究为观察性研究。

纳入标准:(1)年龄在18~75岁,非妊娠哺乳期女性;(2)经病理确诊为PMP患者;(3)KPS评分>70分;(4)心、肝、肺、肾等主要脏器功能可耐受长时间大手术;(5)术前没有远处转移、腹膜外转移迹象。排除标准:(1)术前腹腔广泛粘连、无法耐受手术者;(2)严重感染性疾病,尤其是严重腹腔感染。

根据以上标准,回顾性收集2013年1月至2023年6月期间,广州医科大学附属肿瘤医院连续收治的经CRS+HIPEC治疗的186例PMP患者。中位年龄为56(48~64)岁;男性65例(34.9%),女性121例(65.1%)。本研究经医院伦理委员会的批准[审批号:GYZL-ZN-2023(028)],研究开展过程严格执行保密原则,注重保护每位受试者的隐私。

二、治疗方案

1. CRS手术:取腹正中切口,上至剑突、下至耻骨联合,CRS尽可能完整切除腹腔内肉眼可见肿瘤,降低肿瘤负荷,包括受累及的器官、组织和腹膜以及相关区域淋巴结,争取将残余瘤最大直径减小至0.25 cm以下^[8]。行CRS前应充分探查腹腔并全面评估及详细记录腹膜肿瘤指数(peritoneal cancer index, PCI)。根据CRS术后腹腔残留病灶,判断是否实现满意CRS。

2. HIPEC治疗:CRS术后实施闭合式HIPEC治疗,在腹腔4个象限放置HIPEC治疗专用管道各1条,后通过管道与体腔热灌注治疗设备连接,本研究采用的是BR-TRG- I/II型体腔热灌注治疗仪(广州保瑞医疗有限公司)行HIPEC治疗^[9]。流速设定为400~600 ml/min,灌注溶液体积为2 L/m²,持

续60~90 min,流入温度范围控制在(43.0±0.1)°C。HIPEC药物选用雷替曲塞、奥沙利铂和丝裂霉素为主,多次HIPEC治疗时每次间隔>24 h。

三、观察指标与评价标准

主要评价指标为总生存期(overall survival, OS),总生存期被定义为从CRS手术开始至患者死亡或最后一次随访时间,目前存活及失访者定义为删失数据。次要评价指标为手术并发症情况、严重不良事件(serious adverse event, SAE)发生率等。手术并发症评价包括消化、心血管、呼吸、感染性疾病、血液等系统的不良事件,分级依据常见不良事件评价标准(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE 5.0)^[10]。

腹膜肿瘤分期采用PCI评分系统^[11]。该评分系统将腹部分为13个区域:通过两侧肋弓最低点水平线、两侧髂前上棘最高点水平线以及双侧锁骨中线作为划分,将腹部分为9个区域(0~8),即:左上腹,上腹部,左、右腰部,中央区,左、右髂窝及盆底部;小肠分为4个区域(9~12),即:空肠上、下段,回肠上、下段,共13个区域,对每个区域病灶大小(lesion size, LS)进行评分。各区域LS分值累加总和即为PCI评分,总分范围为0~39分。各区域内肿瘤LS评分标准:(1)无肉眼可见肿瘤:0分。(2)肿瘤直径<0.5 cm:1分。(3)肿瘤直径0.5~5.0 cm:2分。(4)肿瘤直径>5.0 cm或肿瘤融合:3分。

CRS术后进行细胞减灭程度(completeness of cytoreduction, CCR)评分^[12]。具体评分细则为:(1)CCR-0分:术后无肉眼可见肿瘤结节。(2)CCR-1分:残余瘤直径<0.25 cm。(3)CCR-2分:残余瘤直径0.25~2.5 cm。(4)CCR-3分:残余瘤直径>2.5 cm或腹部任何部位存在无法切除的病灶。CCR-0和CCR-1视为满意CRS。

四、随访方法

由本中心通过定期门诊、住院、电话以及信息等方式完成。随访内容包括生存情况、查体、肿瘤标志物、影像学检查及常规化验检查等。术后前2年内每3个月复查1次,2年后至5年每半年复查1次,5年后每年复查1次。随访截止日期为2023年9月。

五、统计学方法

采用SPSS 26.0统计软件进行分析,不服从正态分布的计量资料采用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,计数资料采用例(%)表示。计数资料采用 χ^2 检验或Fisher确

切概率法进行分析。采用 Kaplan-Meier 法估计生存曲线, Log-rank 检验进行组间生存率的比较。检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、治疗情况

所有患者均顺利完成 CRS+HIPEC 治疗。患者中位 PCI 评分为 28 (20~34) 分。中位手术时间为 300 (211~430) min, 术中未见明显并发症; 术后中位首次排气时间为 5 (3~6) d。阑尾来源 170 例 (91.4%), 病理类型为低级别 99 例 (53.2%)、高级别 57 例 (30.6%)。CCR 评分显示, 55 例 (29.6%) 实现满意 CRS, 113 例 (60.8%) 患者未能实现满意 CRS。见表 1。

二、不良事件发生情况

患者术后不良事件发生情况详见表 2。术后 30 d 病死率 2.7%、需要二次手术发生率 1.6%, 患者 90 d 病死率为 4.3%。Ⅲ~Ⅳ级并发症总发生率为 43.0%, 其中发生率较高的主要为贫血 (27.4%)、电解质紊乱 (11.6%) 和白蛋白降低 (7.5%) 等血液系统不良事件。腹部手术相关并发症主要为胃肠吻合口漏 (2.2%)、腹腔出血 (2.2%) 和腹腔感染 (4.3%)。未发生其他与治疗相关的严重并发症。进一步分析显示, 行联合脏器切除患者的Ⅲ~Ⅳ级并发症发生率更高, 见表 3。

三、生存分析

中位随访时间为 38.1 (95%CI: 31.2~45.1) 个月。接受 CRS+HIPEC 治疗的 PMP 患者术后 5 年 OS 为 50.3% (95%CI: 40.7%~59.9%), 见图 1A; 中位生存时间 66.1 (95%CI: 43.1~89.1) 个月。

生存分析结果显示, 病理低级别、低 PCI、CCR 评分 0~1 分者生存率更高, 差异有统计学意义 (均 $P<0.05$)。见表 4 和图 1B~1D。

讨 论

CRS 联合 HIPEC 治疗理念作为胃肠道和妇科恶性肿瘤腹膜种植播散的治疗策略在 20 世纪 90 年代由 Sugarbaker^[13] 率先推广和逐渐普及。已有大量研究证实, HIPEC 可明显提高来源于胃癌^[14-15]、结肠癌^[16-18]、卵巢癌^[9, 19-20] 和恶性间皮瘤^[21] 等腹膜癌患者的长期生存率。PMP 最常见于腹腔内黏液性阑尾肿瘤破裂, 尽管目前缺乏前瞻性、多中心、大样

表 1 186 例腹膜假黏液瘤患者行细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗 (HIPEC) 的治疗情况

变量	例数
原发部位	
阑尾	170(91.4)
卵巢	15(8.1)
其他	1(0.5)
病理类型	
低级别	99(53.2)
高级别	57(30.6)
不详	30(16.1)
淋巴结转移	
是	19(10.2)
否	151(81.2)
可疑转移	16(8.6)
腹膜肿瘤指数(PCI)评分	
≤10	7(3.8)
11~20	34(18.3)
21~30	56(30.1)
31~39	55(29.6)
不详	34(18.3)
CCR 评分	
CCR-0	15(8.1)
CCR-1	40(21.5)
CCR-2/3	113(60.8)
不详	18(9.7)
是否联合脏器切除	
是	123(66.1)
否	63(33.9)
HIPEC 次数	
1	30(16.1)
2	48(25.8)
3	79(42.5)
4	25(13.4)
5	4(2.2)
HIPEC 药物	
雷替曲塞	47(25.3)
雷替曲塞+奥沙利铂+丝裂霉素	42(22.6)
铂类	32(17.2)
雷替曲塞+奥沙利铂	25(13.4)
雷替曲塞+丝裂霉素	20(10.8)
丝裂霉素	8(4.3)
奥沙利铂+丝裂霉素	8(4.3)
其他	4(2.2)

注: CCR 评分为细胞减灭程度

本的随机对照临床研究证据, 但 CRS+HIPEC 的联合治疗方案已被视为 PMP 的标准治疗^[1]。但因其极低的发病率, 国内关于 CRS+HIPEC 方案治疗 PMP 的安全性和远期疗效的研究相对不足。

表 2 186 例腹膜假黏液瘤患者行细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗(HIPEC)的术后并发症情况

并发症发生情况	例(%)
术后 30 d 死亡	5(2.7)
术后 90 d 死亡	8(4.3)
需要再次手术	3(1.6)
Ⅲ~Ⅳ级并发症	80(43.0)
胃肠吻合口漏	4(2.2)
泌尿系统并发症(输尿管损伤、尿漏等)	1(0.5)
腹腔出血	4(2.2)
腹腔感染	8(4.3)
伤口感染	2(1.1)
败血症或脓毒血症	1(0.5)
泌尿系感染	1(0.5)
腹腔积液	4(2.2)
肺炎	10(5.4)
气胸	2(1.1)
心功能不全或心衰	2(1.1)
肾功能不全	1(0.5)
肝功能不全	19(10.2)
感染性休克	2(1.1)
失血性休克	2(1.1)
白蛋白降低	14(7.5)
血红蛋白降低	51(27.4)
血小板降低	2(1.1)
电解质紊乱 ^a	21(11.6)
凝血功能异常	11(5.9)

注:^a有 5 例数据缺失

在本研究中,186 例 PMP 患者行 CRS+HIPEC 治疗后中位生存时间为 66.1 个月,5 年 OS 为 50.3%,与以往研究报道相符^[22-23],低于国外大宗研究报道的 57.8%~78.0%^[24-25],可能与国内患者普遍肿瘤负荷偏高(本研究患者中位 PCI 为 28 分)以及既往诊治欠规范等有一定相关性。在安全性方面,患者围手术期 30 d 病死率为 2.7%、需要二次手术发生率为 1.6%,Ⅲ~Ⅳ级并发症发生率为 43.0%,发生率较高的Ⅲ~Ⅳ级并发症主要为血液系统不良事件,吻合口漏、腹腔感染及出血等主要手术并发症发生率较低,行联合脏器切除患者的Ⅲ~Ⅳ级并发症发生率更高,整体围手术期安全性可接受。生存分析结果显示,患者 PCI 评分、CCR 评分以及病理分级仍然与远期生存率明显相关。

关于 CRS 联合 HIPEC 对阑尾源性 PMP 患者的生存获益,近期有报道显示,患者术后 5 年、10 年 OS 分别为 69%~74%、54%~63%^[24,26]。长期以来,

表 3 186 例腹膜假黏液瘤患者行细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗(HIPEC)的Ⅲ~Ⅳ级并发症发生情况

相关因素分析				
临床变量	例数	Ⅲ~Ⅳ级并发症发生率[例(%)]	χ^2 值	P 值
年龄(岁)			0.105	0.746
≤60	121	51(42.1)		
>60	65	29(44.6)		
性别			0.088	0.766
男	65	27(41.5)		
女	121	53(43.8)		
原发部位			2.552	0.225
阑尾	170	71(41.8)		
卵巢	15	9(9/15)		
其他	1	0		
病理级别			0.278	0.598
低级别	99	46(46.5)		
高级别	57	24(42.1)		
淋巴结转移			0.349	0.818
是	19	8(8/19)		
否	151	64(42.4)		
可疑转移	16	8(8/16)		
腹膜肿瘤指数评分(分)			1.332	0.536
≤20	41	16(39.0)		
21~39	111	55(49.5)		
是否联合脏器切除			14.330	<0.001
是	123	65(52.8)		
否	63	15(23.8)		
HIPEC 次数			4.900	0.298
1	30	17(56.7)		
2	48	16(33.3)		
3	79	34(43.0)		
4	25	12(48.0)		
5	4	1(1/4)		

CRS 联合 HIPEC 手术并发症问题是外科医生的顾虑。我们的研究显示,CRS+HIPEC 治疗策略与患者Ⅲ~Ⅳ级并发症发生风险关联性不大,与传统外科手术相比,没有导致更高的并发症发生率和病死率,该治疗方案的安全性在可接受的范围内。关于短期围手术期安全性评估的研究报道,Chua 等^[24]的研究显示,2 298 例 PMP 患者术后病死率为 2%,24% 的患者发生了Ⅲ~Ⅳ级主要手术并发症,其中 12% 为Ⅲ级并发症、10% 为Ⅳ级并发症;另一项国外大宗报道了 1 924 例 PMP 研究结果,患者术后 90 d 病死率为 4.2%,30 d 病死率为 2.1%,二次手术率 9.3%,整体严重不良反应率为 32.0%^[25]。Ansari 等^[27]报道了 1 000 例阑尾上皮肿瘤的临床分析,结

表 4 影响 186 例行细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗 (HIPEC) 的腹膜假黏液瘤患者不同临床特征的生存分析

变量	例数	5年 OS (%)	95%CI (%)	P 值
年龄 (岁)				0.480
≤60	121	48.7	36.9~60.5	
>60	65	54.2	37.9~70.5	
性别				0.139
男	65	41.8	26.1~57.5	
女	121	55.4	43.6~67.2	
原发部位				0.701
阑尾	170	50.6	40.6~60.6	
卵巢	15	49.5	16.8~82.2	
其他	1	-	-	
病理级别				<0.001
低级别	99	68.1	54.8~81.4	
高级别	57	26.3	11.0~41.6	
淋巴结转移				0.107
是	19	54.3	27.8~80.8	
否	151	49.4	39.2~59.6	
可疑转移	16	66.7	13.4~100.0	
腹膜肿瘤指数评分 (分)				0.001
≤20	41	82.1	67.4~96.8	
21~39	111	44.0	30.5~57.5	
CCR 评分				<0.001
CCR-0	15	88.9	68.3~100.0	
CCR-1	40	77.6	62.7~92.5	
CCR-2/3	113	42.0	29.5~54.5	
是否联合脏器切除				0.915
是	123	46.3	32.8~59.8	
否	63	54.7	40.8~68.6	
HIPEC 治疗方案				0.597
雷替曲塞	47	67.7	51.4~84.0	
奥沙利铂+雷替曲塞+丝裂霉素	42	50.8	23.8~77.8	
铂类	32	40.2	21.4~59.0	
奥沙利铂+雷替曲塞	25	30.0	9.0~51.0	
雷替曲塞+丝裂霉素	20	100	-	
丝裂霉素	8	50.0	10.0~90.0	
奥沙利铂+丝裂霉素	8	37.5	4.0~71.0	
其他	4	50.0	1.0~99.0	

注:CCR 评分为细胞减灭程度

果显示,行满意 CRS 组术后 30 d 病死率为 0.8%、Ⅲ~Ⅳ级手术并发症发生率为 15.2%,而非满意手术组的术后 30 d 病死率、Ⅲ~Ⅳ级手术并发症发生率分别为 1.7% 和 14.5%。夏奥等^[22] 研究报道显示,CRS+HIPEC 术后 Ⅲ~Ⅳ级并发症发生率为 21.7%,围手术期病死率为 1.1%。李鑫宝等^[23] 的研究显

示,CRS+HIPEC 整体围手术期病死率为 1.6%,严重不良事件发生率为 19.8%。

腹腔内进展是患者的主要致死因素,严重影响患者的生活质量,PMP 对全身系统化疗的响应率低,HIPEC 在行 CRS 后的辅助治疗极其重要。2001 年,Sugarbaker^[28] 通过临床研究,确定了 CRS+HIPEC+术后早期腹腔内化疗 (early postoperative intraperitoneal chemotherapy, EPIC) 的联合治疗为 PMP 的最佳治疗策略。2012 年 Chua 等^[24] 报道了国际最大宗的多中心临床研究结果,2 054 例 PMP 患者接受 CRS+HIPEC 治疗的 5 年、10 年 OS 分别为 78% 和 68%。Lambert^[29] 的研究显示,CRS+HIPEC 的 PMP 患者中位 OS 达 196 个月,而接受 CRS 者则为 117.6 个月。Ansari 等^[27] 的研究显示,达到满意 CRS 患者的 5 年和 10 年 OS 分别为 87.4% 和 70.3%。2021 年发表在 *JAMA Surg* 的全球多中心研究分析了 1993—2017 年 PSOGI 合作单位共 1924 例 PMP 患者,结果显示,接受 CRS+HIPEC 患者的 5 年 OS 为 57.8%,显著优于单独 CRS 组 (46.2%),再次证实了 CRS 后行规范 HIPEC 治疗的重要性^[25]。

PMP 是一种侵袭性较差的疾病,虽然术后易复发,但几乎所有疾病的复发和进展都发生在腹腔内的局部区域,而较少发生血行转移。且与其他腹膜肿瘤不同,PMP 患者即使 PCI 评分较高 (31~39 分),通过彻底 CRS 也可获得较好预后,CRS 彻底性是影响患者预后的重要因素。我们的研究显示,达到满意 CRS 者 5 年 OS 为 79.5% (95%CI: 66.6%~92.4%),预后明显优于 CCR-2 和 CCR-3。但肿瘤负荷偏大患者 CRS 术后并发症风险较高,手术技术要求高、手术耗时长,应充分评估肿瘤的可切除性并制定详细手术方案,建议术前经过多学科整合诊治团队讨论决策或转诊至专门的、有经验的中心进行规范化诊治。手术需清除大量“胶冻状”黏液,因此术后行规范化的 HIPEC 治疗至关重要,HIPEC 可多次持续冲洗腹腔每个角落,去除黏液、游离癌细胞及微小癌灶等,可明显提高患者远期生存率和生存质量。最近几项关于结直肠癌 HIPEC 的 RCT 研究 (COLOPEC^[30]、PRODIGE 7^[31]、PRODIGE 15^[32]) 结果均为阴性,但在 HIPEC 方案 (1 次 30 min 单药)、HIPEC 时机 (术后 5~8 周或 6 个月后二次手术探查) 等多方面引起了巨大争议,研究得出的结论尚未能得到国内外学者的认可,建议采取国内目前推荐的精准化、规范化

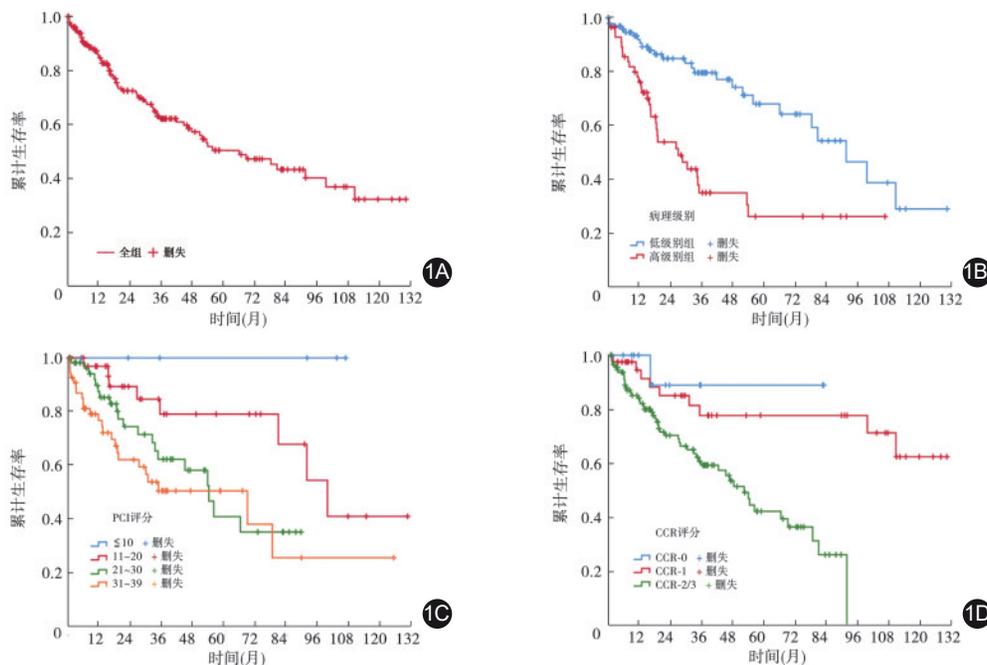


图1 本组腹膜假黏液瘤患者生存曲线 1A. 全组; 1B. 不同病理级别的比较; 1C. 不同腹膜肿瘤指数(PCI)评分的比较; 1D. 不同细胞减灭程度(CCR)评分的比较

HIPEC 治疗方案(高精度控温、大容量充盈、时间 60~90 min、次数 3~5 次)^[5]。

本研究的局限性主要在于回顾性研究可能无法避免存在信息偏倚和选择偏倚。PMP 临床上较为罕见, 本研究病例尚少, 国内认识相对不足, 患者肿瘤负荷偏高, CRS 达到满意减瘤率(CCR-0 和 CCR-1)低于国外研究报道, 可能对结果有一定影响。部分患者有多次外院就诊经历, 手术、用药等具体治疗方案信息不详。因此, 亟需开展前瞻性、多中心、大样本的随机对照试验以提供高质量循证医学证据, 来评估我国 PMP 患者行 CRS 联合 HIPEC 的临床疗效。

综上, 本研究结果显示, CRS+HIPEC 治疗可为 PMP 患者带来显著的长期生存获益, 且不会增加术后严重并发症的发生率和病死率。经过严格筛选的 PMP 患者在有经验的中心接受 CRS+HIPEC 治疗, 尤其达到满意 CRS 者, 可显著延长总生存期。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 雷子颖负责酝酿和设计实验、实施研究、采集数据、分析及解释数据和起草文章; 丁炳晖负责实施研究、采集数据和分析及解释数据; 吴启越负责实施研究、采集数据和分析及解释数据; 罗嘉莉负责采集数据、分析及解释数据和起草文章; 李铮、王田、王颖思、陈泱晓、黄立峰、何金富、杨贤盛、关天培、阮强、王佳泓负责实施研究和采集数据; 唐鸿生负责酝酿和设计实验、实施研究

和对文章的知识性内容作批评性审阅; 王进负责酝酿和设计实验、实施研究、对文章的知识性内容作批评性审阅和行政、技术或材料支持; 崔书中负责酝酿和设计实验、起草文章、对文章的知识性内容作批评性审阅、行政、技术或材料支持、获取研究经费和指导

参 考 文 献

- [1] 樊代明, 崔书中. 中国肿瘤整合诊治指南(CACA) 腹膜肿瘤(2022)[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2022.
- [2] Smeenk RM, van Velthuysen ML, Verwaal VJ, et al. Appendiceal neoplasms and pseudomyxoma peritonei: a population based study[J]. Eur J Surg Oncol, 2008, 34(2): 196-201. DOI: 10.1016/j.ejso.2007.04.002.
- [3] Feng JN, Hu A J, Xu L, et al. Prevalence and incidence of pseudomyxoma peritonei in urban China: a nationwide retrospective cohort study[J]. Eur J Surg Oncol, 2022, 48(10):2226-2232. DOI: 10.1016/j.ejso.2022.06.013.
- [4] Connor SJ, Hanna GB, Frizelle FA. Appendiceal tumors: retrospective clinicopathologic analysis of appendiceal tumors from 7,970 appendectomies[J]. Dis Colon Rectum, 1998, 41(1):75-80. DOI: 10.1007/BF02236899.
- [5] 樊代明, 崔书中. 中国肿瘤整合诊治技术指南(CACA) C-HIPEC 技术(2023)[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2023.
- [6] Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, et al. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy [J]. Cancer Res, 1980, 40(2):256-260.
- [7] 李雁, 许洪斌, 彭正, 等. 肿瘤细胞减灭术加腹腔热灌注化疗治疗腹膜假黏液瘤专家共识[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(20): 1527-1535. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.20.003.
- [8] Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures[J]. Cancer Treat Res, 2007, 134: 247-264. DOI: 10.1007/978-0-387-48993-3_15.

- [9] 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. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.13940.
- [10] U. S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0[EB/OL]. [2017-11-27] [2023-06-22] https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.
- [11] 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.
- [12] 中国抗癌协会腹膜肿瘤专业委员会. 中国肿瘤整合诊治指南: 腹膜肿瘤(胃肠肿瘤部分)[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2023, 26(2): 111-120. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20221221-00533.
- [13] Sugarbaker PH. Surgical treatment of peritoneal carcinomatosis: 1988 Du Pont lecture[J]. *Can J Surg*, 1989, 32(3): 164-170.
- [14] 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. DOI: 10.1200/JCO.18.01688.
- [15] Lei Z, Wang J, Li Z, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis: A multicenter propensity score-matched cohort study[J]. *Chin J Cancer Res*, 2020, 32(6): 794-803. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2020.06.12.
- [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] 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.
- [18] Arjona-Sánchez A, Espinosa-Redondo E, Gutiérrez-Calvo A, et al. Efficacy and safety of intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for locally advanced colon cancer: a phase 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA Surg*, 2023, 158(7): 683-691. DOI: 10.1001/jamasurg.2023.0662.
- [19] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1708618.
- [20] Aronson SL, Lopez-Yurda M, Koole SN, et al. Cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer (OVHIPEC-1): final survival analysis of a randomised, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(10): 1109-1118. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00396-0.
- [21] Yan TD, Deraco M, Baratti D, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(36): 6237-6242. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.9640.
- [22] 夏奥, 马瑞卿, 翟喜超, 等. 细胞减灭术+腹腔热灌注化疗治疗腹膜假黏液瘤——单中心 854 例经验总结[J]. *中国肿瘤临床*, 2020, 47(3): 145-151. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2020.03.609.
- [23] 李鑫宝, 林育林, 姬忠贺, 等. 肿瘤细胞减灭术加腹腔热灌注化疗治疗腹膜假黏液瘤 182 例分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2018, 45(18): 943-949. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2018.18.607.
- [24] 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. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.7166.
- [25] Kusamura S, Barretta F, Yonemura Y, et al. The role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in pseudomyxoma peritonei after cytoreductive surgery [J]. *JAMA Surg*, 2021, 156(3): e206363. DOI: 10.1001/jamasurg.2020.6363.
- [26] 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. DOI: 10.1016/j.ejso.2010.01.006.
- [27] Ansari N, Chandrakumaran K, Dayal S, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in 1000 patients with perforated appendiceal epithelial tumours[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2016, 42(7): 1035-1041. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.03.017.
- [28] 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.
- [29] Lambert LA. Looking up: Recent advances in understanding and treating peritoneal carcinomatosis[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(4): 284-298. DOI: 10.3322/caac.21277.
- [30] 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. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30239-0.
- [31] Quénet F, Elias D, Roca L, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(2): 256-266. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30599-4.
- [32] Goéré 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30322-3.