

·综述·

腹腔内化疗在结直肠癌腹膜转移中的应用

叶俊文 胡华斌 罗瑞 王怀明 黄榕康 初丽丽 王辉

中山大学附属第六医院普通外科(结直肠外科) 广东省结直肠盆底疾病研究重点实验室 广州市黄埔区中六生物医学创新研究院 广东省生物医用材料转化与评估工程技术中心,广州 510655

通信作者:王辉,Email:wang89@mail.sysu.edu.cn

【摘要】 腹膜转移是结直肠癌常见的转移部位之一,且预后差。结直肠癌腹膜转移的核心治疗策略是以肿瘤细胞减灭术及全身系统化疗为主,腹腔内化疗为辅的综合治疗技术。作为治疗的重要补充,腹腔内化疗具有广阔的应用前景,其模式主要有腹腔内热灌注化疗、新辅助腹腔内化疗联合全身化疗、术后早期腹腔内化疗、术后序贯腹腔内化疗、常温腹腔内化疗及加压气溶胶腹腔内化疗等。目前需要进一步研究结直肠癌腹膜转移的机制,选择有效的腹腔内化疗药物及用药时机、给药模式,探索序贯腹腔内化疗的可行性,进行有价值的基础和临床研究,从而推动腹腔内化疗的规范化开展。本文将综述腹腔内化疗的起源发展、治疗方式及其在结直肠癌腹膜转移中的应用现状和前景。

【关键词】 腹腔内化疗; 结直肠肿瘤; 腹膜转移

基金项目:国家临床重点专科;国家重点研发计划(2021YFC210700);中山大学附属第六医院“1010”计划资助[1010CG(2022)-08]

Intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer peritoneal metastasis

Ye Junwen, Hu Huabin, Luo Rui, Wang Huaiming, Huang Rongkang, Chu Lili, Wang Hui

Department of General Surgery (Colorectal Surgery), the Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University; Guangdong Provincial Key Laboratory of Colorectal and Pelvic Floor Diseases, The Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University; Biomedical Innovation Center, The Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University; Guangdong Province Biomedical Material Conversion and Evaluation Engineering Technology Center, Guangzhou 510655, China

Corresponding author: Wang Hui, Email: wang89@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Peritoneal metastasis is one of the common site of colorectal cancer metastasis and associated with a poor prognosis. The core strategy for colorectal cancer peritoneal metastasis primarily revolves around a comprehensive treatment approach with cytoreductive surgery and systemic chemotherapy as the mainstay, supplemented by intraperitoneal chemotherapy. As an important supplement to treatment, intraperitoneal chemotherapy has broad application prospects. The main modalities are hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), neoadjuvant intraperitoneal and systemic chemotherapy (NIPS), early postoperative intraperitoneal chemotherapy (EPIC), sequential postoperative intraperitoneal chemotherapy (SPIC), normothermic intraperitoneal chemotherapy (NIPEC) and pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). To promote the standardized application of intraperitoneal chemotherapy, further research on the mechanisms underlying peritoneal metastasis of colorectal cancer, selection of effective intraperitoneal chemotherapy agents, determination of optimal timing and administration protocols, exploration of the feasibility of sequential intraperitoneal chemotherapy and conduction of valuable basic and clinical research are currently needed. This paper will review the development and origins of intraperitoneal chemotherapy, treatment

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230522-00177

收稿日期 2023-05-22 本文编辑 王静

引用本文:叶俊文,胡华斌,罗瑞,等.腹腔内化疗在结直肠癌腹膜转移中的应用[J].中华胃肠外科杂志,2024,27(6):646-652. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230522-00177.



modalities, as well as the current application status and prospects of various treatment approaches in the context of peritoneal metastasis of colorectal cancer.

【Key words】 Intraperitoneal chemotherapy; Colorectal neoplasms; Peritoneal metastasis

Fund programs: National Key Clinical Specialty; National Key Research and Development Program (2021YFC210700); The Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University Clinical Research "1010" Program [1010CG(2022)-08]

根据一项涵盖 15 年 27 632 例患者的研究显示,腹膜转移是结直肠癌常见的转移模式之一;约 20% 的结直肠癌患者同时存在转移,其中肝转移占 15.2% (其中孤立性肝转移占 10.3%),而腹膜转移占 4.7% (其中孤立性腹膜转移占 2.1%),同时存在肝和腹膜转移的占 1.6%^[1]。而另一项涵盖 12 年 11 124 例患者的研究显示,Ⅳ期结肠癌腹膜转移的发生率为 22.3%^[2]。

结直肠癌腹膜转移(colorectal cancer peritoneal metastasis, CRCPM)通常起源于腹腔内游离癌细胞(free cancer cell, FCC)的微小转移^[3]。这些 FCC 在转移过程中经历了粘附、降解、迁移、血管生成以及纤维化(导致小肠系膜挛缩的主要原因)及免疫逃逸等过程^[4-5]。CRCPM 的病理机制决定了其核心治疗策略是通过肿瘤细胞减灭术(cytoreductive surgery, CRS)及全身系统化疗(systemic chemotherapy, SC)为主,结合腹腔内化疗(intraperitoneal chemotherapy, IPC)为辅的整合治疗技术。该治疗策略还可以结合分子靶向治疗、系统性和区域性免疫增强治疗以及抗肿瘤免疫治疗等方法。治疗的关键在于强调区域控制和整体稳定的重要性^[3]。对于大多数 CRCPM 的患者其治疗目标是姑息性治疗而不是治愈,但是能达到可切除的局限孤立的腹膜转移病灶,可考虑手术治疗^[6]。在国内,对于腹膜转移的诊断和治疗存在着同级别医院间以及地区间的不平衡现象。为了改善这种情况,进一步推广腹膜转移的规范化诊治是必不可少的^[7]。目前 IPC 方案主要有:腹腔内热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)、新辅助腹腔内和全身化疗(neoadjuvant intraperitoneal and systemic chemotherapy, NIPS)、术后早期腹腔内化疗(early postoperative intraperitoneal chemotherapy, EPIC)、术后序贯腹腔内化疗(sequential postoperative intraperitoneal chemotherapy, SPIC)和常温腹腔内化疗(normothermic intraperitoneal chemotherapy, NIPEC)及加压气溶胶腹腔内化疗(pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy, PIPAC)。本文将结合文献,重点阐述 IPC 的发展起源、治疗方案以及不同方案在结直肠癌腹膜转移中的应用现状和前景。

一、IPC 的发展起源

早在 1743 年 Christopher Warwick 就把“布里斯托水”和“波尔多红酒”注射到一例女性患者腹腔内治疗难治性腹水^[8]。1952 年,Clarke 提出了放射性粒子(Au^{198})治疗肿瘤性胸水和腹水^[9]。后来的方法还有:1955 年 Weisberger 等^[10]采用氮芥;1958 年 Payne^[11]采用苯并芘;1964 年 McKibbin 和

Gazet^[12]采用次氯酸钠。而 5-FU 从 1958 年发现之初就是被用于治疗胃肠道肿瘤引起的腹水^[13]。1960 年,血液循环热疗治疗腹腔肿瘤被报道^[14],至 1980 年,第一套 HIPEC 系统开始应用于临床^[15]。1984 年,完全植入式腹腔输液港系统(Port-A-Cath system)被报道用于腹腔灌注化疗^[16]。这些都是医学科学家们在腹腔灌注治疗中早期的探索。

对于可切除的局限性腹膜转移病灶,考虑采用 CRS 结合 HIPEC 的治疗模式^[17];其中位总体生存期(overall survival, OS)可达到 46 个月,5 年 OS 可达 51%^[18]。荟萃分析也提示,CRS+HIPEC 可以提高 CRCPM 患者的 OS^[19]。CRCPM 的主要评价系统为 Sugarbaker 的腹膜转移癌指数(peritoneal carcinomatosis index, PCI)^[20]及腹膜表面疾病严重程度评分(peritoneal surface disease severity score, PSDSS)^[21]。研究表明,PCI 评分 ≤ 20 分的患者,若应用 CRS+HIPEC,相对于姑息性化疗和支持治疗的患者,OS 明显提高^[22]。CRS 手术的彻底性是影响患者预后的重要因素,临床上常用 Sugarbaker 的细胞减灭评分(completeness of cytoreduction, CC)来评估减灭程度^[23]。

由于腹膜-血浆屏障(peritoneal-plasma barrier)的存在,与全身化疗相比,IPC 有明显的药代动力学优势,IPC 药物浓度可以达到同一时间血浆药物浓度的 20~1 000 倍^[24]。通过腹腔内给予高分子量的、非脂溶性的化疗药物可形成腹腔内的高剂量浓度,而将全身毒性降到最低^[25]。理想的腹腔化疗药物应有最大的效率,提供最大的区域治疗获益及最小化的全身毒性,丝裂霉素是现今在 CRCPM 中最常用的腹腔化疗药物,此外,奥沙利铂、伊立替康、阿霉素、多西他赛、雷替曲塞、顺铂及氟尿嘧啶(5-FU)等也是潜在的有效化疗药物^[17,26-27]。2019 年, Sugarbaker 发表了一篇专家意见,其中列举了各种药物在 IPC 中的适用范围,见表 1^[28]。近年研究发现,腹膜可以通过诱导 T 淋巴细胞的募集和增殖产生有效的免疫力,从而使腹腔内免疫疗法在腹膜转移治疗方面取得了一些成功,常见的免疫治疗方案包括免疫刺激剂、放射免疫疗法(radioimmunotherapy, RIT)、卡妥单抗、肿瘤疫苗、嵌合抗原受体细胞(chimeric antigen receptor, CAR-T)和免疫检查点抑制剂等,但腹腔内灌注治疗尚需进一步的基础及临床研究去进一步探索^[29]。根据挪威 ImmunoPeCa 试验的初步结果显示, MOC31PE 抗毒素治疗 CRCPM 的效果令人满意^[30]。另外,一项小鼠 CRCPM 模型的实验表明,溶瘤病毒与免疫检查点抑制剂有协同效应^[31]。此外,一项使用紫杉醇联合溶瘤病毒腹腔灌注的试验证实了溶瘤病毒在人体中的安全性^[32]。这些研究

结果提示,溶瘤病毒在未来作为 IPC 治疗药物的潜力。此外,当前的类器官培养技术可以利用 CRCPM 患者的腹膜转移细胞构建体外腹膜转移模型,进行高通量药物试验,并记录治疗变化,这一新技术在个性化筛选腹腔化疗药物方面具有应用前景^[33]。

CRS 联合 IPC 目前被认为是 CRCPM 的优选治疗方案^[34];IPC 可以增加腹膜转移治疗的药物剂量强度,其可以在手术前、手术中、手术后早期或手术后长期 4 个时期进行^[28]。

表 1 常见腹腔内化疗药物适用范围^[28]

适用情况	药物名称
适用于 HIPEC 的 1 h 或 2 h 内具有细胞毒性作用药物,可在 CRS 术后立即使用	顺铂
	奥沙利铂
	丝裂霉素 C
	阿霉素
	吉西他滨
适合反复腹腔灌注的具有细胞毒性作用的药物	马法兰
	多西他赛
	5-Fu ^a
	紫杉醇 ^a
	脂质体阿霉素(Doxil)
	培美曲塞 ^a
	顺铂 ^a
	吉西他滨 ^a
	马法兰
	多西他赛 ^a
由于硬化效应,不适合反复 IPC 的药物	氟尿嘧啶脱氧核苷(FUDR) ^a
	丝裂霉素 C
	阿霉素
	马法兰

注:^a已知耐受性良好可以反复腹腔内化疗(IPC)的药物;HIPEC 为腹腔热灌注化疗;CRS 为细胞减灭术

二、不同 IPC 方案的应用现状及发展前景

(一)腹腔内热灌注化疗(HIPEC)

HIPEC 是通过专用机器将化疗溶液加热,并在 CRS 术后进行腹腔内循环灌注给药的治疗方式。腹腔状态可以是开放式或封闭式,持续时间为 30~120 min,温度为 40℃~43℃^[35];根据情况可在 CRS 术后立即开始,并可在术后早期重复施行^[36]。HIPEC 具有以下优势:(1)热疗具有直接杀伤效应并可诱导程序性细胞死亡发生;(2)热疗能协同增强药物的杀伤作用;(3)热疗可增强药物的渗透性,升高药物在腹腔内的浓度;(4)热疗可增强癌细胞对化疗药物的敏感性^[24,37]。

2003 年一项荷兰开展的关于 CRCPM 治疗的随机对照研究显示,与单纯全身化疗组相比,接受 CRS+HIPEC(丝

裂霉素)的患者具有更长的中位 OS(22.3 个月比 12.6 个月, $P=0.032$)^[38]。2010 年美国的临床研究比较了接受 CRS+HIPEC(丝裂霉素)的患者和单纯化疗组的治疗效果,结果显示,CRS+HIPEC 组的中位 OS 明显优于单纯化疗组(34.7 个月比 16.8 个月, $P<0.001$)^[39]。类似的研究还包括 PRODIGE 7 研究,该研究显示,在 CRS+HIPEC(奥沙利铂)组和单纯 CRS 组之间,OS 和无复发生存时间(recurrence-free survival, RFS)没有明显差异(41.7 个月比 41.2 个月, $P=0.99$;13.1 个月比 11.1 个月, $P=0.43$)。然而,研究组的术后不良事件发生率却更高(24.1% 比 13.6%, $P=0.03$)。值得注意的是,亚组分析的结果显示,研究组中 PCI 评分在 11~15 分之间患者的中位 OS 更好(41.6 个月比 32.9 个月, $P=0.0209$)^[40]。表 2 列举了近年来较具代表性的 CRS+HIPEC 临床研究^[41]。综上所述,作为 CRCPM 的治疗方案之一,CRS+HIPEC 的应用必须在满意的 CRS 效果基础上进行,并受多个变量的影响。然而,目前可供选择的药物有限。根据 2022 年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)指南,基于奥沙利铂的 HIPEC 不被推荐作为 CRCPM 患者 CRS 的补充治疗^[42]。此外,有关丝裂霉素 C、顺铂和 5-FU 等药物在 CRCPM 患者中 IPC 的疗效方面,尚缺乏高级别循证医学证据支持。

(二)新辅助腹腔内和全身化疗(NIPS)

NIPS 是指在进行 CRS 手术之前采用腹腔灌注和静脉注入两种途径给药的治疗策略,而腹腔灌注通常使用植入式腹腔型输液港^[49]。对于细胞学阳性的晚期胃癌和高度选择的腹膜转移病例,NIPS 已经显示出一些有意义的结果。它已被证明在减少腹膜种植和增加根治性手术机会方面有效,但仍需更多的前瞻性研究验证^[50]。此外,NIPS 在胰腺癌和卵巢癌腹膜转移方面也显示出一定的效果,但在 CRCPM 方面尚缺乏相关研究,有待进一步探索。

(三)术后早期腹腔内化疗(EPIC)

EPIC 最初由 Sugarbaker 于 1989 年提出,旨在降低胃肠道癌症患者的疾病复发率,并延长腹膜转移患者的长期生存率^[51]。EPIC 的第 1 个时间段是在手术过程中,在完成肠道吻合之前进行;第 2 个时间段是在完成肠道吻合并闭合腹部切口后的术后早期阶段,通常在术后 1 周内,在腹腔粘连形成之前,将化疗药物均匀接触到手术创面和内脏表面。EPIC 通常是与 CRS+HIPEC 联合应用,可以利用埋置在腹腔内的导管和引流管进行化疗药物的灌注^[28]。Sugarbaker 最初的方案是在术后的第 1~5 天通过 Tenckhoff 导管向腹腔内灌注稀释的 5-FU,旨在腹腔粘连形成前通过腹腔灌注药物清除肉眼不可见的残留肿瘤病灶^[52]。自 2003 年以来,在全球范围内多个中心开始采用 Sugarbaker 推荐的 HIPEC(丝裂霉素)+EPIC(5-FU)方案来治疗 CRCPM 患者。其中,结直肠癌最常用的 EPIC 方案是将 650 mg/m²的 5-FU 注入高渗溶液中,通过腹腔灌注化疗的方式进行治疗^[53]。Sugarbaker 和 Chang^[54]比较了 3 种不同的 IPC 方案,包括 HIPEC、HIPEC+EPIC 和 HIPEC+EPIC+NIPEC,研究结果并未观察到

表2 近年较具代表性的肿瘤细胞减灭术(CRS)+腹腔热灌注化疗(HIPEC)临床研究

试验名称	国家	研究方案	有效性	不良事件
Verwaal ^[38,43]	荷兰	CRS+HIPEC+全身化疗(54例)比全身化疗(51例)	中位疾病特异生存期22.2个月比12.6个月($P=0.028$)	4例手术相关死亡;常见的3~4级不良事件:白细胞减少(17%)、胃肠道漏(15%)和出血(14%)
PRODIGE 7 ^[40]	法国	CRS+高剂量奥沙利铂 HIPEC (133例)比 CRS (132例)	中位生存期41.7个月比41.2个月; HR=1.00,95%CI:0.63~1.58 ($P=0.99$)	3级以上不良事件:42%比32%,<术后30 d ($P=0.083$);26%比15%,术后30~60 d ($P=0.035$)
PROPHYLOCHIP ^[44]	法国	二次手术+HIPEC(75例)比监察(75例)	3年无病生存期44%比53%; HR=0.97,95%CI:0.61~1.56	二次手术+HIPEC的3~4级不良事件为41%
CAIRO-6 ^[45]	荷兰	围手术期全身性系统化疗(pSC)+CRS+HIPEC(37例)比 CRS+HIPEC(42例)	89%比86%完成CRS;38%对新辅助治疗有病理反应	3~4级不良事件:22%比33%(RR:0.65, 95%CI:0.31~1.37, $P=0.25$)
COLOPEC ^[46-47]	荷兰	辅助性HIPEC+全身化疗(102例)比全身化疗(102例)	18个月腹膜无病生存期80.9%比76.2%($P=0.28$)	3~5级不良事件:95%比46%(术后30 d内)
COBOX ^[48]	比利时	HIPEC(基于体表面积)+CRS(15例)比HIPEC(基于浓度)+CRS(16例)	基于浓度 HIPEC组在肿瘤病灶内有更高的药物浓度	3~4级不良事件:100%比60%

HIPEC+EPIC组在生存方面有显著的获益。Soucisse等^[55]对国际上13项关于EPIC治疗下消化道肿瘤的回顾性队列研究进行了系统回顾和分析,但由于回顾性分析的局限性,这些研究在发病率和生存率报告方面存在显著差异,其中有5项研究显示,HIPEC+EPIC联合治疗在生存方面具有优势。尽管如此,为了得出明确的结论,仍然需要进行有意义的前瞻性临床研究。最近进行的美国多中心随机对照试验ICARuS(NCT01815359)目的在于评估对于原发于阑尾或结直肠的孤立腹膜转移患者经CRS+HIPEC(丝裂霉素)治疗下行EPIC的有效性。该研究将于2023年9月完成。

(四)术后序贯腹腔内化疗/常温腹腔内化疗(SPIC/NIPEC)

SPIC是指在手术后进行周期性的腹腔内灌注化疗,是将EPIC与NIPEC结合起来的治疗方案。这一概念首次由Cashin等^[56]提出,该研究将患者随机分为CRS+SPIC+SC组(接受术后序贯腹腔内化疗和全身化疗,24例)和SC组(仅接受全身化疗,24例),治疗持续6个月。SPIC化疗使用的药物是5-FU,而SC组使用的是奥沙利铂+5-FU;结果显示,CRS+SPIC+SC组的中位OS为25个月,而SC组为18个月(HR=0.51,95%CI:0.27~0.96, $P=0.04$),两组的3~4级不良事件发生率分别为42%和50%。提示,基于5-FU的SPIC方案在CRCPM的治疗中具有一定的疗效($P=0.04$)。而NIPEC作为SPIC的组成部分,定义为常温的腹腔内灌注化疗,主要通过腹腔型输液港输注药物^[49]。Rundback等^[57]采用重复穿刺置管灌注的方法,即在腹腔内放置导管,并在每次治疗时将导管放置在腹部的不同区域,以便更好地接触更多的腹膜表面,这种方法与使用固定在单个部位的腹腔型输液港导管不同。尽管该方法有助于增加接触面积,但由于需要反复穿刺,增加了胃肠道瘘等并发症的风险。提示在使用这种重复穿刺置管灌注的方法时,需要更加小心,并且需要仔细权衡潜在的风险和获益。

Sugarbaker和Chang^[54]的研究比较了3种不同IPC方案(HIPEC、HIPEC+EPIC和HIPEC+EPIC+NIPEC)的疗效,结果显示,HIPEC+EPIC+NIPEC组的5年OS从44%增加到75%。NIPEC作为一种术后长期反复腹腔内灌注化疗药物方案,具有重要意义,但需要解决术后腹腔粘连导致药物分布不均的问题。腹部手术特别是胃肠道手术后,腹腔粘连的发生率高达70%~100%^[58]。Sugarbaker^[59]对腹腔封闭情况下施行的亚甲基蓝染料灌注研究表明,未能染色的解剖部位在大部分小肠系膜环表面和胃后间隙之间。而腹腔粘连的发生与腹部创面的大小和放置的异物呈正相关,一般从术后72 h腹腔就开始产生粘连^[60]。与粘连相关的再入院风险较高的手术是全结肠切除术(15.4%)、全结肠切除(8.8%)和回肠切除术(10.6%)^[61]。与上述手术比较,CRS术创面面积更大更多,所以术后粘连的发生几乎不可避免。临床对预防腹腔粘连药物进行探索,但非甾体抗炎药、皮质类固醇、钙通道阻滞剂、抗组胺药、抗生素、纤溶剂(链激酶和尿激酶)、秋水仙素以及维生素,在人体试验中的结果不如人意^[62]。Chaturvedi等^[63]报道超纯藻酸盐基抗粘连屏障凝胶降低了大鼠模型盲肠磨损和腹膜侧壁切除术后粘连形成的发生率。Fredriksson等^[64]研究显示,与对照组相比,在大鼠模型中使用吡啶活化聚乙烯醇浸渍缝合线与减少腹膜粘连相关($P=0.04$),但腹腔内灌注吡啶活化聚乙烯醇没有效果。目前研究最多的产品为透明质酸/羧甲基纤维素膜,其能减少粘连的发生率、范围和严重程度,但暂无预防肠梗阻的有力证据^[65]。Gao等^[66]研究显示,能控制药物释放的新型药敏水凝胶具有预防术后腹膜粘连的作用。目前只有解决了CRS术后腹腔粘连的问题,才能使基于NIPEC的SPIC发挥最大的作用。

(五)加压气溶胶腹腔内化疗(PIPAC)

PIPAC是一项新的腹腔内灌注化疗技术,最早于2011年由Solass等^[67]引入临床应用。该技术利用腹腔镜引

导下的双套管针技术,在建立腹腔通道后,通过高压注射器和特定程序的雾化器,将药物以气溶胶形式灌注到腹腔内,此前需将腹腔内压力维持在 12 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)的二氧化碳环境下。药物雾化后,经过约 30 min 的浸润作用后,将气雾排出。PIPAC 的特点是通过增加压力来提高化疗药物的吸收,药物的雾化和喷射可使其在腹膜表面均匀覆盖。通常只需使用化疗剂量的 10%~20%,因此,对于需要控制不良反应的患者更为耐受。PIPAC 主要用于治疗无法手术切除的腹膜癌患者,其优点包括药物分布均匀、渗透性好、安全性高以及可重复应用等。通常与全身化疗联合应用^[68]。常用药物有奥沙利铂、顺铂以及阿霉素等,其中奥沙利铂主要用于 CRCPM 的治疗^[69]。Alyami 等^[68]系统评价分析了 45 项研究、共计 838 例患者的 1 810 次 PIPAC 治疗;研究结果显示,在不同的评价系统中,50%~88% 的晚期腹膜转移患者获得了良好的疗效。提示,PIPAC 是一种可行、安全且具有良好耐受性的治疗方案。然而,目前在 CRCPM 的 PIPAC 治疗方面的经验相对有限,缺乏相关的随机对照试验。Demtröder 等^[70]的回顾性研究纳入了 17 例 CRCPM 患者(48 次 PIPAC 治疗),结果显示,初次接受 PIPAC 治疗的中位 OS 为 15.7 个月,客观缓解率为 71%~86%,共 23 例患者出现了 3 级不良事件,未发生 4 级不良事件;此外,重复进行 PIPAC 治疗,未对患者的生活质量产生影响。目前,PIPAC 可以被认为是晚期孤立性难治性腹膜疾病的安全且有前景的治疗方案,但暂时还缺乏Ⅲ期临床试验数据。基于 IDEAL 框架^[71]建立的研究,如预防性、新辅助性或辅助性治疗策略等正在进行。另外,静电沉积 PIPAC^[72]及加温 PIPAC^[73]的早期研究也在进行当中。

此外,腹腔内灌注化疗对于不可切除的 CRCPM 患者,尚缺乏相关的Ⅱ、Ⅲ期临床研究结果,暂没有足够的临床证据支持^[74]。

三、小结

在 CRCPM 的综合治疗中,IPC 具有广阔的应用前景。然而,目前一系列相关问题需要进一步研究:(1)腹膜转移的分子机制、肿瘤微环境和腹膜生态系统;(2)更有效的腹腔内化疗药物以及适宜药物的浓度;(3)通过多学科讨论模式优化 IPC 在术前、术中、术后早期或术后长期这 4 个阶段的应用选择;(4)预防和控制腹腔粘连,确保药物均匀分布于腹膜腔,以实现腹腔内的反复给药,为 SPIC 的顺利实施创造条件;(5)如何选择和联合应用 HIPEC、NIPEC 和 PIPAC 等不同方案,达到最佳疗效。期待有关以上问题的基础研究和临床研究的深入开展,为 IPC 的规范化临床应用奠定基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Thomassen I, van Gestel YR, Lemmens VE, et al. Incidence, prognosis, and treatment options for patients with synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal origin[J]. Dis Colon Rectum, 2013,56(12):1373-1380. DOI: 10.1097/DCR.0b013e3182a62d9d.
- [2] 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. DOI: 10.1002/bjs.8679.
- [3] 马茹,姬忠贺,张颖,等.胃肠道癌腹膜转移的核心病理机制[J].中华胃肠外科杂志,2021,24(3):198-203. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20201101-00583.
- [4] Sandoval P, Jiménez-Heffernan JA, Rynne-Vidal Á, et al. Carcinoma-associated fibroblasts derive from mesothelial cells via mesothelial-to-mesenchymal transition in peritoneal metastasis[J]. J Pathol, 2013, 231(4): 517-531. DOI: 10.1002/path.4281.
- [5] Liu J, Geng X, Li Y. Milky spots: omental functional units and hotbeds for peritoneal cancer metastasis[J]. Tumour Biol, 2016,37(5): 5715-5726. DOI: 10.1007/s13277-016-4887-3.
- [6] 中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会腹膜肿瘤专委会.结直肠癌腹膜转移诊治中国专家共识(2022 版)[J/CD].中华结直肠疾病电子杂志,2022,11(4):265-271. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2022.04.001.
- [7] 王辉,秦秀森.结直肠癌腹膜转移的诊治策略与挑战[J].中华胃肠外科杂志,2021,24(3):208-213. DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20201105-00592.
- [8] Warrick C. III. An improvement on the practice of tapping; whereby that operation, instead of a relief for symptoms, becomes an absolute cure for an ascites, exemplified in the case of Jane Roman; and recommended to the consideration of the Royal Society, by Christopher Warrick, of Truro, Surgeon[J]. Royal Society, 1774, 43(473): 12-19. DOI: 10.1098/rstl.1744.0006.
- [9] Clarke TH. Radioactive colloidal gold AU198 in the treatment of neoplastic effusions[J]. Q Bull Northwest Univ Med Sch, 1952,26(2):98-104.
- [10] Weisberger AS, Levine B, Storaasli JP. Use of nitrogen mustard in treatment of serous effusions of neoplastic origin[J]. J Am Med Assoc, 1955,159(18):1704-1707. DOI: 10.1001/jama.1955.02960350004002.
- [11] Payne S. The pathological effects of the intraperitoneal injection of 3:4-benzopyrene into rats and mice[J]. Br J Cancer, 1958,12(1):65-74. DOI: 10.1038/bjc.1958.10.
- [12] Mckibbin B, Gazet JC. Experimental use of anti-cancer agents in the peritoneal cavity[J]. Br J Surg, 1964, 51: 693-697. DOI: 10.1002/bjs.1800510912.
- [13] Olosun KB, Greene JR. Evaluation of 5-fluorouracil in the treatment of cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 1960, 25: 133-140.
- [14] Shingleton WW, Parker RT, Mahaley S. Abdominal perfusion for cancer chemotherapy[J]. Ann Surg, 1960, 152(4): 583-591. DOI: 10.1097/0000658-196010000-00003.
- [15] Spratt JS, Adcock RA, Muskovic M, et al. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy[J]. Cancer Res, 1980,40(2):256-260.
- [16] Pfeifle CE, Howell SB, Markman M, et al. Totally implantable system for peritoneal access[J]. J Clin Oncol, 1984, 2(11):1277-1280. DOI:10.1200/JCO.1984.2.11.1277.
- [17] 孙立峰,童舟,丁克峰.外科肿瘤细胞减灭术联合腹腔内热灌注化疗——结直肠癌腹膜转移治疗的突破方向[C].杭州,2015.
- [18] Ung L, Chua TC, Morris DL. Peritoneal metastases of lower gastrointestinal tract origin: a comparative study of patient outcomes following cytoreduction and intraperitoneal chemotherapy[J]. J Cancer Res Clin Oncol,

2013. DOI: 10.1007/s00432-013-1517-y.
- [19] 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/cma.j.cn.441530-20201111-00604.
 - [20] 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.
 - [21] Arjona-Sánchez A, Medina-Fernández FJ, Muñoz-Casares FC, et al. Peritoneal metastases of colorectal origin treated by cytoreduction and HIPEC: an overview[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2014, 6(10): 407-412. DOI: 10.4251/wjgo.v6.i10.407.
 - [22] Brücher BL, Piso P, Verwaal V, et al. Peritoneal carcinomatosis: cytoreductive surgery and HIPEC--overview and basics[J]. *Cancer Invest*, 2012, 30(3): 209-224. DOI: 10.3109/07357907.2012.654871.
 - [23] Sugarbaker PH. Successful management of microscopic residual disease in large bowel cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1999, 43 Suppl: S15-S25. DOI: 10.1007/s002800051093.
 - [24] 金路, 洪永刚, 王晔, 等. 结直肠癌腹膜转移的研究现状及进展[J]. 腹部外科, 2023, 36(3): 240-246. DOI: 10.3969/j.issn.1003-5591.2023.03.016.
 - [25] Kelly KJ, Nash GM. Peritoneal debulking/intraperitoneal chemotherapy-non-sarcoma[J]. *J Surg Oncol*, 2014, 109(1): 14-22. DOI: 10.1002/jso.23449.
 - [26] 中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会腹膜肿瘤专业委员会. 结直肠癌腹膜转移预防和治疗腹腔用药中国专家共识 [V2019] [J/CD]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2019, 8(4): 329-335. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2019.04.002.
 - [27] 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.
 - [28] 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.
 - [29] Wei GX, Du Y, Zhou YW, et al. Peritoneal carcinomatosis with intraperitoneal immunotherapy: current treatment options and perspectives[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 16(9): 851-861. DOI: 10.1080/17474124.2022.2125866.
 - [30] Frøysnes IS, Andersson Y, Larsen SG, et al. ImmunoPeCa trial: long-term outcome following intraperitoneal MOC31PE immunotoxin treatment in colorectal peritoneal metastasis[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2021, 47(1): 134-138. DOI: 10.1016/j.ejso.2019.04.014.
 - [31] Lee YS, Lee WS, Kim CW, et al. Oncolytic vaccinia virus reinvigorates peritoneal immunity and cooperates with immune checkpoint inhibitor to suppress peritoneal carcinomatosis in colon cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e000857. DOI: 10.1136/jitc-2020-000857.
 - [32] Cohn DE, Sill MW, Walker JL, et al. Randomized phase IIB evaluation of weekly paclitaxel versus weekly paclitaxel with oncolytic reovirus (Reolysin®) in recurrent ovarian, tubal, or peritoneal cancer: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 146(3): 477-483. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.07.135.
 - [33] Narasimhan V, Wright JA, Churchill M, et al. Medium-throughput drug screening of patient-derived organoids from colorectal peritoneal metastases to direct personalized therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(14): 3662-3670. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0073.
 - [34] Van der Speeten K, Lemoine L, Sugarbaker P. Overview of the optimal perioperative intraperitoneal chemotherapy regimens used in current clinical practice[J]. *Pleura Peritoneum*, 2017, 2(2): 63-72. DOI: 10.1515/pp-2017-0003.
 - [35] Cortés-Guiral D, Hübner M, Alyami M, et al. Primary and metastatic peritoneal surface malignancies[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 91. DOI: 10.1038/s41572-021-00326-6.
 - [36] Glehen O, Mohamed F, Gilly FN. Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia[J]. *Lancet Oncol*, 2004, 5(4): 219-228. DOI: 10.1016/S1470-2045(04)01425-1.
 - [37] van Stein RM, Aalbers A, Sonke GS, et al. Hyperthermic Intraperitoneal chemotherapy for ovarian and colorectal cancer: a review[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(8): 1231-1238. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.0580.
 - [38] 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.
 - [39] 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/cncr.25116.
 - [40] 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.
 - [41] Kepenekian V, Bhatt A, Péron J, et al. Advances in the management of peritoneal malignancies[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(11): 698-718. DOI: 10.1038/s41571-022-00675-5.
 - [42] Morris VK, Kennedy EB, Baxter NN, et al. Treatment of metastatic colorectal cancer: ASCO guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(3): 678-700. DOI: 10.1200/JCO.22.01690.
 - [43] 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.
 - [44] 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.
 - [45] Rovers KP, Bakkers C, Nienhuijs SW, et al. Perioperative systemic therapy vs cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy alone for resectable colorectal peritoneal metastases: a phase 2 randomized clinical trial[J]. *JAMA Surg*, 2021, 156(8): 710-720. DOI: 10.1001/jamasurg.2021.1642.
 - [46] 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.

- [47] 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.
- [48] Lemoine L, Thijssen E, Carleer R, et al. Body surface area-based vs concentration-based perioperative intraperitoneal chemotherapy after optimal cytoreductive surgery in colorectal peritoneal surface malignancy treatment: COBOX trial[J]. *J Surg Oncol*, 2019, 119(7): 999-1010. DOI: 10.1002/jso.25437.
- [49] Sugarbaker PH, Bijelic L. Adjuvant bidirectional chemotherapy using an intraperitoneal port[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2012,2012:752643. DOI: 10.1155/2012/752643.
- [50] Bacalbasa N, Diaconu C, Socea B, et al. Neoadjuvant intraperitoneal chemotherapy for advanced stage gastric cancer (Review)[J]. *Exp Ther Med*, 2021,22(5):1314. DOI: 10.3892/etm.2021.10749.
- [51] Sugarbaker PH, Cunliffe WJ, Belliveau J, et al. Rationale for integrating early postoperative intraperitoneal chemotherapy into the surgical treatment of gastrointestinal cancer[J]. *Semin Oncol*, 1989,16(4 Suppl 6):S83-S97.
- [52] Sugarbaker PH, Graves T, DeBruijn EA, et al. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant therapy to surgery for peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer: pharmacological studies[J]. *Cancer Res*, 1990,50(18):5790-5794.
- [53] Pestieau SR, Schnake KJ, Stuart OA, et al. Impact of carrier solutions on pharmacokinetics of intraperitoneal chemotherapy[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2001, 47(3):269-276. DOI: 10.1007/s002800000214.
- [54] Sugarbaker PH, Chang D. Long-term regional chemotherapy for patients with epithelial malignant peritoneal mesothelioma results in improved survival[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2017,43(7):1228-1235. DOI: 10.1016/j.ejso.2017.01.009.
- [55] Soucisse ML, Liauw W, Hicks G, et al. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy for lower gastrointestinal neoplasms with peritoneal metastasis: a systematic review and critical analysis[J]. *Pleura Peritoneum*, 2019, 4(3):20190007. DOI: 10.1515/pp-2019-0007.
- [56] Cashin PH, Mahteme H, Spång N, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy for colorectal peritoneal metastases: a randomised trial[J]. *Eur J Cancer*, 2016,53:155-162. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.09.017.
- [57] Rundback JH, Gray RJ, Buck DR, et al. Fluoroscopically guided peritoneal catheter placement for intraperitoneal chemotherapy[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 1994, 5(1): 161-165. DOI: 10.1016/s1051-0443(94)71476-7.
- [58] Leung TT, Dixon E, Gill M, et al. Bowel obstruction following appendectomy: what is the true incidence? [J]. *Ann Surg*, 2009,250(1):51-53. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181ad64a7.
- [59] Sugarbaker PH. Prevention and treatment of peritoneal metastases: a comprehensive review[J]. *Indian J Surg Oncol*, 2019,10(1):3-23.DOI:10.1007/s13193-018-0856-1.
- [60] Brüggmann D, Tchartchian G, Wallwiener M, et al. Intra-abdominal adhesions: definition, origin, significance in surgical practice, and treatment options[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2010,107(44):769-775. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0769.
- [61] Parker MC, Wilson MS, Menzies D, et al. The SCAR-3 study: 5-year adhesion-related readmission risk following lower abdominal surgical procedures[J]. *Colorectal Dis*, 2005, 7(6): 551-558. DOI: 10.1111/j. 1463-1318.2005. 00857.x.
- [62] Moris D, Chakedis J, Rahnamai-Azar AA, et al. Postoperative abdominal adhesions: clinical significance and advances in prevention and management[J]. *J Gastrointest Surg*, 2017,21(10):1713-1722. DOI: 10.1007/s11605-017-3488-9.
- [63] Chaturvedi AA, Lomme RM, Hendriks T, et al. Prevention of postsurgical adhesions using an ultrapure alginate-based gel[J]. *Br J Surg*, 2013, 100(7): 904-910. DOI: 10.1002/bjs.9131.
- [64] Fredriksson F, Sellberg F, Bowden T, et al. Sutures impregnated with carbazate-activated polyvinyl alcohol reduce intraperitoneal adhesions[J]. *J Pediatr Surg*, 2017, 52(11):1853-1858. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2017.01.058.
- [65] Robb WB, Mariette C. Strategies in the prevention of the formation of postoperative adhesions in digestive surgery: a systematic review of the literature[J]. *Dis Colon Rectum*, 2014,57(10):1228-1240. DOI: 10.1097/DCR.00 000000000000191.
- [66] Gao X, Deng X, Wei X, et al. Novel thermosensitive hydrogel for preventing formation of abdominal adhesions[J]. *Int J Nanomedicine*, 2013, 8: 2453-2463. DOI: 10.2147/IJN.S46357.
- [67] Solass W, Hetzel A, Nadiradze G, et al. Description of a novel approach for intraperitoneal drug delivery and the related device[J]. *Surg Endosc*, 2012, 26(7): 1849-1855. DOI: 10.1007/s00464-012-2148-0.
- [68] Alyami M, Hübner M, Grass F, et al. Pressurised intraperitoneal aerosol chemotherapy: rationale, evidence, and potential indications[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(7): e368-e377. DOI: 10.1016/S1470-2045(19) 30318-3.
- [69] Lurvink RJ, Van der Speeten K, Rovers KP, et al. The emergence of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy as a palliative treatment option for patients with diffuse peritoneal metastases: a narrative review[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2021, 12 Suppl 1: S259-S270. DOI: 10.21037/jgo-20-497.
- [70] Demtröder C, Solass W, Zieren J, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy with oxaliplatin in colorectal peritoneal metastasis[J]. *Colorectal Dis*, 2016, 18(4):364-371. DOI: 10.1111/codi.13130.
- [71] McCulloch P, Altman DG, Campbell WB, et al. No surgical innovation without evaluation: the IDEAL recommendations[J]. *Lancet*, 2009, 374(9695): 1105-1112. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61116-8.
- [72] Reymond M, Demtroeder C, Solass W, et al. Electrostatic precipitation Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (ePIPAC): first in-human application[J]. *Pleura Peritoneum*, 2016, 1(2): 109-116. DOI: 10.1515/pp-2016-0005.
- [73] Bachmann C, Sautkin I, Nadiradze G, et al. Technology development of hyperthermic pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (hPIPAC) [J]. *Surg Endosc*, 2021, 35(11):6358-6365. DOI: 10.1007/s00464-021-08567-y.
- [74] Guchelaar N, Noordman BJ, Koolen S, et al. Intraperitoneal chemotherapy for unresectable peritoneal surface malignancies[J]. *Drugs*, 2023, 83(2): 159-180. DOI: 10.1007/s40265-022-01828-7.