

## 结直肠癌腹膜转移预防和治疗腹腔用药中国专家共识 (V 2019)

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

**【摘要】** 我国结直肠癌发病率和死亡率均位于恶性肿瘤的前列,腹膜转移作为常见转移部位,是治疗失败的常见原因之一。目前结直肠癌腹膜转移的腹腔预防和治疗性药物种类繁多,但作用剂量和时间尚未形成规范化的治疗模式。因此为了规范术中预防和治疗性腹腔干预方法,中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会组织国内相关领域权威专家,制定《结直肠癌腹膜转移预防和治疗腹腔用药中国专家共识》(以下简称《共识》),旨在提高我国结直肠肿瘤的整体诊治水平,延长结直肠癌患者生存时间并改善生活质量。

**【关键词】** 结直肠肿瘤; 腹膜转移; 腹腔治疗; 腹腔化疗; 腹腔热灌注化疗; 专家共识

**Chinese expert consensus for prophylactic and therapeutic intraperitoneal medication for peritoneal metastases from colorectal cancer (2019 edition)** Professional Committee of Peritoneal Metastasis, Colorectal Cancer Committee of Chinese Medical Doctor Association.

**【Abstract】** The morbidity and mortality of colorectal cancer increaserecently in China. Peritoneal, as a common site of metastasis, is one of the typical causes of treatment failure. Although there are many kinds of peritoneal prophylactic and therapeutic drugs for peritoneal metastasis of colorectal cancer, the dose and time of action have not yet formed a standardized treatment model. In order to standardize intraoperative prophylactic and therapeutic intraperitoneal intervention methods, the experts from Professional Committee of peritoneal metastasis and Colorectal Cancer Committee of Chinese Medical Doctor Association developed "Chinese expert consensus for prophylactic and therapeutic intraperitoneal medication for peritoneal metastases from colorectal cancer". It aims at improving the overall diagnosis and treatment of colorectal cancer, extend the survival time of patients and improve the quality of life.

**【Key words】** Colorectal neoplasms; Peritoneal metastasis; Intraperitoneal treatment; Intraperitoneal chemoperfusion; Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; Expert consensus

### 一、背景

结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一,严重威胁着人类的健康。全世界每年约有 120 万新发病例,约 60 万人死于该疾病。根据中国国家癌症中心发表的 2015 年中国癌症统计数据显示,我国结直肠癌发病率、死亡率在全部恶性肿瘤中均位居前列,其中新发病例 37.6 万,死亡病例 19.1 万<sup>[1]</sup>。肿瘤转移是治疗失败的主要原因,结直肠癌最容易发生转移的部位是肝、肺、腹膜。有 7%~15% 的患者在初始手术时便已发现存在腹腔种植转移,另有 4%~19% 的患者在根治术后出现腹膜转移,在复发转移的结直肠癌患者中腹膜转移发生率更高达 25%~30%,还有 3% 的患者唯一的转移部位是腹膜转移<sup>[2-4]</sup>。由于腹膜转移的诊断、治疗手段效果不理想,相比于没有腹膜转移的患者,存在腹膜转移者

往往预后更差,无病生存期和总生存期都更短。因此,对结直肠癌腹膜转移的高危患者进行预防,减少腹膜转移的发生是上策,也是提高结直肠癌治愈率的有效途径。因为这种不同转移部位的异质性,第八版 AJCC 分期已将腹膜转移作为单独的 M1c 期,以区别于肝、肺等远处转移<sup>[5]</sup>。

### 二、临床特点

结直肠癌腹膜转移因早期腹膜转移结节较小,多无特异性临床表现,故患者往往迁延到出现严重症状才去就诊,比如顽固性腹痛,持续性肠梗阻及难治性腹腔积液,患者生活质量下降明显,所以给我们早期诊断和治疗提出了很高要求。临床上通过典型征象确诊者多已属晚期,目前可供选择的主要影像学检查手段主要为 CT、MRI 及 PET-CT,再结合肿瘤标志物 CEA、CA125、CA19-9 的联合检测来诊断腹膜转移<sup>[6]</sup>。增强 CT 诊断结直肠癌腹膜转移的敏感度为 25%~100%,特异度为 78%~100%<sup>[7]</sup>。但对于体积较小的腹膜结节的诊断存在一定的局限性,对于直径小于

1 cm 的腹膜转移结节, CT 诊断的敏感度仅为 25%~50%<sup>[8]</sup>。除了常规 CT 检查外, 还可以考虑进行 PET-CT 检查, 其敏感度和特异度分别为 78%~97% 和 55%~90%<sup>[8]</sup>。MRI 特别是应用扩散加权功能成像 (diffusion weighted imaging, DWI) 以辅助小转移灶的检出, 其敏感度及特异度分别为 90% 和 95.5%<sup>[8-9]</sup>。对于无法明确性质的小病灶, 可试行超声或 CT 引导下穿刺活检进行细胞学或组织学检测。对于存在腹腔积液的患者, 应进行腹腔积液细胞学检测。此外, 胃肠道造影检查可以观察肠管蠕动及造影剂通过的时间, 判断胃肠动力、肠道是否梗阻及肠系膜是否挛缩, 这是判断肿瘤细胞减灭术禁忌证的重要手段。对于血液学及影像学怀疑的早期腹膜转移患者, 可进行诊断性腹腔镜探查确定是否存在腹膜转移以及肿瘤负荷情况<sup>[10]</sup>。对于已经明确存在腹膜转移的患者, 腹腔镜探查可以明确 PCI 指数及转移灶的可切除性, 据此制定临床治疗策略。

### 三、同时性和异时性腹膜转移的发生机制

按照结直肠癌原发灶和腹膜转移出现的时间, 可分为“同时性腹膜转移 (synchronous peritoneal metastases)”和“异时性腹膜转移 (metachronous peritoneal metastases)”, 参考最新的肝转移治疗指南<sup>[11]</sup>, 从指导治疗意义上, 我们将同时性腹膜转移定义为“在结直肠癌确诊时即发现的腹膜转移”; 将异时性腹膜转移定义为“结直肠癌根治术后发生的腹膜转移”。

结直肠癌腹膜转移发生的主要因素是游离癌细胞 (free cancer cell, FCC) 的存在。在肿瘤的生长过程中, 原发灶可以穿透肠壁浆膜层向周围组织或脏器浸润性生长, 造成癌细胞的脱落, 可能在实施手术前, T4 期的患者腹腔内就已经存在游离癌细胞的种植转移, 同时性腹膜转移正是由于这种自然因素的存在而形成的。

异时性腹膜转移的发生除了上述由于肿瘤自身的因素造成腹腔游离癌细胞的存在, 另一个主要原因是在术中由医源性因素导致, 指在实施手术治疗过程中, 术者未严格遵循无瘤原则, 挤压肿瘤造成侵及浆膜层的癌细胞脱落, 或癌细胞自切断的淋巴管、血管或肠腔内随淋巴液、血液或肠液溢出到腹腔。此外, 手术导致患者的腹膜损伤, 患者自身的抵抗能力下降等, 也使得癌细胞种植和生长的速度加快。“种子土壤”学说是目前学术界认可度较高的腹膜转移的理论机制, 该理论认为腹膜转移的发生取决于肿瘤细胞和腹膜的微环境<sup>[12]</sup>。肿瘤细胞分泌的一系列细胞因子参与细胞外基质的生成与成熟, 最终促使游离癌细胞的浸润及黏附<sup>[13-14]</sup>。因此, 防止游离癌细胞腹腔种植的最佳时间应是术中或手术后早期。

### 四、腹腔治疗的分类和优势

目前认为, 腹腔治疗手段主要包括手术、腹腔用药、物理方法 (高温)、放射性粒子植入等。以腹腔化疗为

代表的腹腔用药可以有效清除腹腔游离癌细胞。这适用于结直肠癌根治术中或术后早期使用以预防异时性腹膜转移的发生, 或在彻底的肿瘤细胞减灭术 (cytoreductive surgery, CRS) 后配合使用以达到细胞学减灭的目的。腹腔化疗又包括腹腔热灌注化疗 (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC) 和腹腔灌注化疗 (intraperitonealchemoperfusion, ICP) 以及腹腔缓释剂的应用。由于腹腔化疗为一种高选择的区域化疗, 与全身静脉化疗相比, 腹腔化疗有明显的药代动力学优势: (1) 能够促使药物与腹腔游离癌细胞直接接触, 起到直接杀灭肿瘤的作用; (2) 药物通过腹膜及肠系膜吸收, 经门静脉系统直接汇入肝脏, 因此对于肝脏的微小结转移灶具有杀灭作用; (3) 腹膜-血浆屏障的存在能够延缓药物的吸收, 使腹腔维持长时间高水平的药物浓度, 更由于肝脏首剂效应, 化疗药物进入到体循环的药量有限, 减少了药物的全身毒副作用, 可产生最大限度药物剂量耐受性<sup>[15]</sup>; (4) 术中和术后早期腹腔化疗时, 腹腔内尚未形成粘连, 药物可以均匀有效到达腹腔内各个间隙, 与潜在病灶充分接触, 且根治性手术或减瘤术创造了化疗干预腹腔残留癌细胞的最佳机会窗, 此时患者体内的癌细胞负荷小, 化疗药物可达到较好效果。在此基础上, HIPEC 更可通过热效应, 造成癌细胞的不可逆损伤, 增加化疗药物的渗透深度, 并产生热协同效应, 增强化疗药物的抗癌活性<sup>[16-17]</sup>。

### 五、预防腹膜转移的机制、措施、适应证

预防腹膜转移主要是预防异时性腹膜转移的发生, 也就是在结直肠癌根治术中或术后早期采取一系列措施防止游离癌细胞向腹腔播散, 并杀灭腹腔已经存在的游离癌细胞。研究发现, 结直肠癌根治术后发生异时性腹膜转移的高危因素包括: (1) 结直肠癌原发灶穿孔或破溃;

(2) 伴有同时性卵巢转移; (3) T4 期肿瘤; (4) 原发灶非 R0 切除; (5) 腹腔游离癌细胞阳性; (6) 黏液腺癌或印戒细胞癌; (7) 淋巴结转移或淋巴结清扫不彻底等<sup>[18]</sup>。

除这些客观因素 (患者因素) 以外, 如前所述的医源性因素也是导致术后出现腹膜转移的重要原因。我们希望采取一系列的预防措施, 降低腹膜转移的发生率, 包括:

(1) 在手术过程中严格按照规范的术式如 TME、CME 等操作, 严格遵守无瘤规范如整块切除、不接触肿瘤、优先结扎离断血管、锐性解剖分离等操作, 取出标本时注意使用标本袋及切口保护器, 解除气腹压力后再取出 Trocar, 杜绝医源性因素造成游离癌细胞的生成和种植; (2) 对于非医源性因素造成的腹腔游离癌细胞的存在, 或医源性因素造成游离癌细胞的播散, 可以考虑标本取出后应用蒸馏水腹腔灌注, 因低渗导致游离癌细胞的膨胀、破裂, 然后再进行预防性腹腔化疗进一步清除 FCC。建议预防性腹腔



化疗应用于如下情况：(1) 同时性卵巢转移，已与原发灶同时完全切除；(2) 原发灶穿孔；(3) T4 期肿瘤；(4) 术中腹腔内游离癌细胞检测阳性；(5) 原发灶非 R0 切除。虽然目前腹腔化疗作为预防性手段的临床证据尚不充足，对于有 HIPEC 治疗经验的中心，可通过临床研究进一步探讨术中或术后早期预防性 HIPEC 治疗的作用。对于没有 HIPEC 治疗经验的中心，或术前 MDT 团队评估腹膜转移风险较低的患者，或术中有经验的术者评估腹腔游离癌细胞播散可能较小的患者，可通过各种干预手段并注重临床试验研究以获取更多证据。

#### 六、腹膜转移治疗的机制、措施、适应证

对于已经存在同时性或异时性腹膜转移的结直肠癌患者，需经过 MDT 讨论决定，对合适的患者首先进行肿瘤细胞减灭术 (cytoreductive surgery, CRS) 以清除腹膜及腹盆腔肉眼可见癌组织，彻底的 CRS 手术要求达到 CC0-1 的减瘤程度 (即无腹膜残余瘤或残余瘤直径 < 2.5 mm)，即组织学根治。然后再辅助以各种腹腔治疗手段，包括治疗性的 HIPEC，最大程度清除游离癌细胞、残余癌组织和亚临床病灶，达到细胞学根治，大量文献报道 CRS + HIPEC 可以明显提高结直肠癌腹膜转移患者的总生存期和无病生存期<sup>[19-20]</sup>。若在有经验的治疗中心评估原发灶及转移灶能进行 R0 切除或最大程度细胞减灭 (CC0-1)，且无远处广泛转移，下列情况可行治疗性 HIPEC：① 年龄 20~80 岁，根据临床情况具体评估；② KPS 评分 > 70 分；③ 术中腹腔内游离癌细胞检测阳性；④ 非广泛性腹膜转移 (PCI < 20)。禁忌证：① 年龄 > 80 岁或 < 20 岁；② 术前常规检查发现远处器官 (肝脏、肺、脑或全身骨) 多处转移或腹膜后淋巴结转移；③ 小肠系膜中 - 重度挛缩；④ 常规手术有明确禁忌证<sup>[21]</sup>。

术后辅助 HIPEC 首次治疗应在 CRS 后立即进行，先用温热蒸馏水冲洗腹盆腔，置管完成后采用封闭式或开放式 HIPEC，将化疗药加入 2 L/m<sup>2</sup> 生理盐水或葡萄糖蒸馏水混合液 (根据采用的化疗药物决定)，加热至 44~45 °C 后，开始腹腔灌注，灌注速度为 400~600 mL/min，并维持腹腔内化疗药液恒温在 43 °C，持续 60~120 min<sup>[22]</sup>。间隔 24~48 h 后重复 HIPEC，共 3~5 次，所使用的药物方案可见第七章节。

#### 七、腹腔用药的种类、机制与应用

迄今为止，腹腔用药的药物、剂量、时间、药物组合等各种方案种类繁多，尚无统一标准规范<sup>[22]</sup>，这在腹腔用药的临床应用已成为一个关键问题，对标准化的要求迫在眉睫，因此，目前对腹腔用药的各种治疗方案有必要进行重新评估，对其有更全面的认识，并形成更规范化的治疗模式。

目前腹腔用药的种类主要包括化疗药物、靶向药物和

生物反应调节剂。

#### (一) 化疗药物

针对结直肠癌预防及治疗性腹腔化疗的药物选择需满足如下特点：其一，结直肠癌全身化疗的有效药物；其二，符合腹腔化疗的药物特点。理想的腹腔化疗药物应具有如下特点，药物必须能通过自身或其代谢产物有效杀死肿瘤细胞、较高的腹腔浓度、较低的腹腔通透性、较小的腹膜刺激性、较强的肿瘤组织穿透能力<sup>[23]</sup>。其他需要考虑的因素还有使用单药还是联合化疗药物，以及化疗药物的敏感性。腹腔 (IP) / 静脉 (IV) 的曲线下面积 (AUC) 比是一个重要指标，它量化了治疗过程中预期的剂量强度，比值越高，药物在腹腔的生物利用度越高。结直肠常用的腹腔化疗药物如 5-FU 的 IP/IV 的 AUC 比高达 250，丝裂霉素 (mitomycin C, MMC) 为 23.5，奥沙利铂为 16，顺铂为 21，洛铂为 7.2，这就意味着腹腔的药物浓度可高达血浆的数十至数百倍<sup>[24]</sup>。

目前可用于结直肠癌腹腔化疗的药物根据化疗药物作用的分子靶点分为：(1) 作用于 DNA 化学结构的药物，包括铂类化合物 (如顺铂、卡铂、奥沙利铂、洛铂) 和 MMC，这些药物都是细胞周期非特异性的；(2) 影响核酸合成的药物，包括胸腺核苷合成酶抑制剂 (氟尿嘧啶、雷替曲塞)，这些药物是细胞周期特异性的；(3) 拓扑异构酶抑制剂伊立替康，为细胞周期 S 期特异性。最佳腹腔化疗模式的关键是选择一种或几种最适于在腹腔内使用的化疗药物。细胞周期非特异性药物在机体能耐受的毒性限度内，其杀伤能力随剂量增加而增加。而细胞周期特异性药物影响疗效的主要因素是时限，故在联合化疗方案中常常由两类药物共同应用才能取得良好的临床疗效。所以在腹膜转移治疗性药物的选择上，应选择作用于 DNA 化学结构的药物如铂类药物与作用于核酸合成的药物如氟尿嘧啶或雷替曲塞的联合化疗方案。而预防性药物同样可以选择上述联合化疗方案，对于腹膜转移风险较低的患者也可以选择单一药物方案。

目前腹腔化疗药物的剂量可分为按体表面积计算或按浓度计算。因为全身静脉化疗是按照体表面积计算药物剂量的，腹腔化疗也可以照此计算所用的药物剂量，而且有效腹膜接触面积也与体表面积有一定相关性。但是，按照体表面积计算的药物剂量是固定的，随着使用灌注液体量的不同，腹腔药物的浓度也随之不同，腹腔药物浓度越高，虽穿透组织深度也越深，但血浆浓度也会越高，毒副反应也越严重。基于以上原因，可按照体表面积计算腹腔灌注液量以及药物剂量。

#### 1. 作用于 DNA 化学结构的药物

### (1) MMC

2001 年, Witkamp 等<sup>[25]</sup> 人用 MMC 建立了以体表面积  $\text{mg}/\text{m}^2$  为基准剂量标准的方案。在 Verwaal 的全球首个 CRS + HIPEC 与全身化疗比较的 RCT 研究中采用按体表面积  $35 \text{ mg}/\text{m}^2$  剂量的单药 MMC 进行 90 min HIPEC 的治疗方案<sup>[20]</sup>。此后, 国际上发表了数十篇结直肠癌使用各种单药或联合 HIPEC 方案, 其中使用单药 MMC 方案的研究占 50%, 单药奥沙利铂方案的研究占 26%, 还有 MMC 联合顺铂的方案占 12%, 奥沙利铂联合伊立替康的方案占 4% 等。其中所使用的 MMC 剂量从  $10\sim 50 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 最常使用的剂量为  $35 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 其他剂量标准还有  $\text{mg}$ 、 $\text{mg}/\text{L}$ 、 $\text{mg}/\text{kg}$  等。但国内 HIPEC 方案与国际上差异较大, 因 MMC 在多个省市断货, 已经不作为腹腔化疗的常用药物, 通常使用同样作用于 DNA 化学结构的药物铂类化合物替代。

### (2) 铂类化合物

国内最为常用的腹腔化疗药物为铂类化合物, 第一代铂类药物为顺铂、第二代铂类药物有奈达铂、卡铂, 第三代铂类药物有奥沙利铂、洛铂, 主要是通过阻止 DNA 解旋解链以及转录、复制过程, 最终诱导肿瘤细胞凋亡。奥沙利铂是目前结直肠癌全身化疗的一线治疗药物, 也广泛应用于腹腔化疗。国际上奥沙利铂腹腔化疗常用的剂量为  $460 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 但考虑到腹腔灌注期间药物被灌注液的稀释, 如果按照使用  $2 \text{ L}/\text{m}^2$  的灌注液量, 则奥沙利铂的浓度可换算为  $230 \mu\text{g}/\text{mL}$ 。奥沙利铂采用  $460 \text{ mg}/\text{m}^2$  进行 30 min HIPEC 治疗的剂量标准最早是在 2002 年由 Elias<sup>[26]</sup> 建立的, 此后国际上大约 2/3 的研究都采用奥沙利铂单药  $460 \text{ mg}/\text{m}^2$  的 HIPEC 方案。奥沙利铂标准静脉化疗剂量为  $85 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 换算血液浓度约为  $35 \mu\text{g}/\text{mL}$ , 而在著名的 PRODIGE 7 研究中, 奥沙利铂的剂量在开放式 HIPEC 中使用  $360 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 闭合式的 HIPEC 则使用  $460 \text{ mg}/\text{m}^2$  的剂量, 按体表面积  $2 \text{ L}/\text{m}^2$  溶于灌注液中, 换算奥沙利铂的浓度分别为  $180 \mu\text{g}/\text{mL}$  和  $230 \mu\text{g}/\text{mL}$ , 已经远远超过静脉化疗血液浓度<sup>[27]</sup>, 所以单纯增加腹腔药物浓度的有效性仍有待进一步证实。因奥沙利铂是细胞周期非特异性药物, 除了药物浓度以外, 暴露时间是铂类药物细胞毒性的另一决定因素。在国内的 HIPEC 治疗中, 单次普遍采用 60~90 min 的时长, 并重复 3 次, 总时长较 PRODIGE 7 研究延长了 6~9 倍的时间, HIPEC 时间过短可能是 PRODIGE 7 研究阴性结果的原因之一。通常认为奥沙利铂在氯化钠溶液中不稳定, 所以一般使用的灌注液为葡萄糖或葡萄糖蒸馏水的混合液, 这种低渗溶液还可增加铂类药物在肿瘤细胞中的蓄积。所以治疗性奥沙利铂术后辅助 HIPEC 可使用  $2 \text{ L}/\text{m}^2$  的灌注液 (葡萄糖或葡萄糖蒸馏水的混合液),  $200\sim 350 \text{ mg}/\text{m}^2$  的剂量, 灌注时长为 60 min, 重复 3 次。而对于符合预防性腹腔化疗适应证的患者, 可在结直肠癌根治术后进行如上剂

量的单次 HIPEC 预防腹膜转移的发生。

同为第三代铂类药物的洛铂为乳酸铂, 水中溶解度大, 稳定性好, 其抗癌谱与顺铂相似, 抗癌活性较顺铂、卡铂更强。此外, 洛铂没有明显肾毒性、耳毒性、神经毒性, 消化道毒性也较轻, 且与其他铂类药品无交叉耐药性, 目前主要用于肺癌恶性胸腔积液的胸腔灌注化疗, 也在一些临床研究中探索腹腔化疗的可行性。单中心预防性 ICP 研究表明, 洛铂术中 ICP 不增加术后并发症的发生, 对骨髓功能、肝肾功能无显著影响, 具有良好的安全性<sup>[28]</sup>。目前临床研究中预防性洛铂 ICP 的使用方法如下, 可在手术结束时将溶解洛铂的  $500\sim 1000 \text{ mL}$  的灌注液 (洛铂浓度配成  $120 \text{ mg}/\text{L}$ ) 注入盆腹腔中, 夹闭引流管 4~6 小时后打开引流管, 将灌注液引出。洛铂在 CRS 术后辅助治疗性 HIPEC 也在临床探索中, 尚需多中心随机研究明确其安全性和有效性。

顺铂 (cDDP) 是第一代铂类, 通过形成 DNA 交联物, 造成 DNA 损伤, 破坏 DNA 复制和转录, 导致细胞凋亡。并且顺铂的体外和体内实验显示其热协同作用良好<sup>[29]</sup>, 在常温 ICP 和 HIPEC 都可得到应用。顺铂主要通过肾脏排泄, 因此使用中需注意肾毒性。目前国际上顺铂的 HIPEC 方案主要是由 Sugarbaker 提出的:  $1.5 \text{ L}/\text{m}^2$  灌注液,  $50 \text{ mg}/\text{m}^2$  顺铂, 90 min HIPEC<sup>[30]</sup>。

## 2. 影响核酸合成的药物

### (1) 雷替曲塞

雷替曲塞为抗代谢类叶酸类似物, 特异性抑制胸苷酸合成酶 (thymidylate synthase, TS) 的合成, 从而导致 DNA 断裂和细胞凋亡, 其作用于 TS 酶的叶酸结合部位, 而 5-FU 作用于该酶的嘧啶结合部位, 雷替曲塞抑瘤活性更高<sup>[31]</sup>, 而且在常温 ICP 和 HIPEC 都可得到应用。进展期结直肠癌术中预防性使用雷替曲塞 ICP, 操作简便, 具有良好的耐受性和安全性, 并不增加术后严重不良反应和毒副作用, 而且单中心研究中证实雷替曲塞 ICP 组术后 CEA 水平较对照组更低, 而且差异具有统计学意义 ( $P=0.039$ )。目前由王锡山牵头的雷替曲塞 ICP 预防结直肠癌根治术后腹膜转移的多中心 RCT 研究正在入组之中, 相信研究结果会对高危腹膜转移结直肠癌的预防性 ICP 治疗带来光明的前景。目前由崔书中牵头的 HIPEC06 多中心 RCT 研究拟探索 cDDP  $60 \text{ mg}/\text{m}^2$  和雷替曲塞  $3 \text{ mg}/\text{m}^2$  的联合 HIPEC 方案对结直肠癌术后腹膜转移的预防作用。在治疗性 HIPEC 方面, 同样可使用铂类药物与雷替曲塞的联合方案, 顺铂、奥沙利铂、洛铂都可与雷替曲塞联合使用。

### (2) 氟尿嘧啶

氟尿嘧啶是一种具有广谱作用的抗肿瘤药物, 且是



各种有效的胃肠道肿瘤化疗方案的重要组成部分, 作用于 TS 酶嘧啶结合部位, 强烈抑制胸苷单磷酸合成这一重要的 DNA 复制过程<sup>[32]</sup>, 而且其代谢产物 5- 氟尿苷二磷酸和 5- 氟尿苷三磷酸可与 RNA 结合作为第二条细胞毒作用通路。所以 5-FU 是一种细胞周期特异性药物, 且其半衰期较短, 故其缓释剂型目前广泛应用于符合预防性腹腔化疗适应证的患者。相关研究显示, 5-FU 缓释剂被植入腹腔后, 不能大量进入到血液循环中, 故其全身毒副作用均在可耐受范围之内<sup>[33]</sup>。虽然目前还缺乏多中心随机对照临床研究的高级别证据, 但是我国已有累计数万例的缓释型氟尿嘧啶术中腹腔内缓释化疗使用经验, 这与我国拥有自主研发的氟尿嘧啶的缓释剂——中人氟安密切相关, 其在术中可多点放置瘤床、术野和腹腔内等癌细胞易脱落种植和转移的部位, 在高分子骨架和膜层技术的双重控制下缓慢释放, 可长时间地维持有效浓度。但需要特别注意术中应尽量均匀撒播, 尤其是腹腔镜辅助手术情况下, 使药物均匀地分布在腹腔及其相应部位。应避免在切口下放置药物, 避免在脉络化的血管表面放置药物, 避免各种形式的单点集中给药, 尤其是血管旁集中给药, 在吻合口旁一般不推荐撒播药物。

## (二) 靶向药物和生物反应调节剂

### 1. 靶向药物

目前, 分子靶向药物贝伐单抗 (avastin), 一种阻断 VEGF-A 活性的重组人源化单克隆抗体早已应用于结直肠癌的治疗。血管生成对于肿瘤组织的生长和转移至关重要, 这是由肿瘤细胞产生的血管生成因子诱导的, 这一过程中的一个关键因素是 VEGF-A, 它与受体 VEGFR-1、VEGFR-2 结合, 从而提高血管内皮细胞的存活、增殖、迁移和分化<sup>[34]</sup>。Gremonprez 等<sup>[35]</sup> 进行研究显示贝伐单抗的预处理导致肿瘤结节中的间质流体压力显著降低, 这可使腹腔化疗药物的渗透深度更深, 且药物浓度更高。许多研究也表明贝伐单抗联合不同的静脉化疗药物可以有效的控制结直肠癌的腹膜转移和腹腔积液<sup>[36]</sup>。也有学者研究腹腔应用贝伐单抗的潜力, 首先在术中及术后不同时间点监测 VEGF 的腹腔内水平, 结果显示患者腹腔内存在血管内皮生长因子, 并且在 CRS 后其水平升高, 术前新辅助贝伐单抗治疗可显著降低围术期腹腔 VEGF 水平<sup>[37]</sup>。对于结直肠腹膜转移患者, 特别是肿瘤负荷高的患者术后可腹腔使用贝伐单抗降低 PCI 指数, 争取达到 CC0-1 的减瘤程度。其他分子靶向药物包括抑制表皮生长因子受体 (EGFR) 相关因子的药物来控制肿瘤细胞增殖和分化, 这些药物包括西妥昔单抗和帕尼单抗, 其腹腔应用前景还不明确。

### 2. 生物反应调节剂

重组改构人肿瘤坏死因子 (rmhTNF) 为肿瘤生物免疫治疗药物, 研究表明肿瘤坏死因子能直接诱导肿瘤细胞

凋亡, 杀伤肿瘤细胞<sup>[38]</sup>, 且对机体刺激轻微, 可用于腹腔给药, 治疗结直肠癌腹膜转移导致的恶性腹腔积液<sup>[39]</sup>, 对于结直肠癌腹膜转移的预防性应用正在开展相关研究探索。rmhTNF 推荐剂量为 300 万 IU/ 次, 30~50 mL 生理盐水稀释, 腹腔给药, 连续 3 次。

白介素 2 (IL-2) 是淋巴因子, 属于生物反应调节剂。在腹腔内存在大量的淋巴结和丰富的淋巴网, 同时在肠壁内也存在为数众多的淋巴器官, 较高浓度的 IL-2 进入腹腔, 作用于上述淋巴组织及器官, 能够有效地促进淋巴细胞的增殖并提高其杀伤能力, 可用于结直肠癌恶性腹腔积液的患者<sup>[40]</sup>。

结直肠癌腹膜转移的腹腔用药是一种区域治疗, 其后系统的全身化疗仍然是重要的治疗环节, 对巩固疗效、预防复发、延长患者生存时间和提高生活质量均有重要意义。全身系统化疗是晚期结直肠癌的一种有效治疗方式, 优于最佳支持治疗。对于能够耐受高强度治疗的转移性患者, 推荐以下化疗方案作为初始治疗的选择: FOLFOX, FOLFIRI, CapeOx, 输注 5-FU/LV 或口服卡培他滨, 或 FOLFOXIRI, 联合或不联合靶向药物。

## 八、腹腔用药前景与展望

对于肿瘤负荷过大的患者, 可在 CRS 手术前使用腹腔化疗和 IV 的双向新辅助化疗, 这种方法被称为新辅助腹腔和全身化疗 (neoadjuvant intraperitoneal and systemic chemotherapy, NIPS)。我们可在初步腹腔镜探查后对 PCI 指数较高的患者进行 NIPS, 然后在肿瘤完全或部分缓解后再进行彻底的 CRS 手术。

加压腹腔气溶胶化疗是一种腹腔化疗的新技术, 其原理是压力可增加化疗药物的摄取, 药物的雾化和喷射可增强覆盖的腹膜表面面积。目前, 加压腹腔气溶胶化疗还没有 III 期临床试验数据, 仍然是一种实验性治疗, 今后应在随机 RCT 试验的背景下进一步研究。正如前文提到的, 理想的腹腔应具有较高的腹腔浓度、较低的腹腔通透性、较深的腹膜下间隙穿透深度。但目前没有专门为腹腔使用而研制的药物, 所以目前研发重点在于药物输送系统, 包括微球、纳米粒、脂质体、缓释胶囊、可注射系统和可植入系统。

## 九、小结

提高结直肠癌腹膜转移腹腔预防和治疗性药物的规范化治疗水平是本《共识》的出发点所在。目前临床实践中使用的各种腹腔用药方式仍然需要标准化, 并提供药理学证据来回答与腹腔用药相关的重要问题。这种方法仍需进一步的临床试验和更高级别的循证医学证据支持。随着更多高级别的临床研究公布, 本《共识》也会及时进行更新和补充, 进而提高我国结直肠癌腹膜转移诊治整体水平。

结肠癌腹膜转移预防和治疗腹腔用药中国专家共识

续表

(V2019) 讨论专家名单 (按姓氏拼音排序):

编写组长	
王锡山	
熊 斌	
崔书中	
讨论专家	
安 琦	卫生部直属北京医院
白 洋	北京大学第三医院
毕小刚	山西省人民医院
蔡观福	广东省人民医院
蔡国响	复旦大学肿瘤医院
崔书中	广州医科大学附属肿瘤医院
崔宏力	清华大学附属垂杨柳医院
陈国卫	北京大学第一医院
陈 军	滨州医学院烟台附属医院
丁克峰	浙江大学医学院附属第二医院
邓海军	南方医科大学南方医院
狄茂军	湖北省十堰市太和医院
董茂盛	中国人民解放军火箭军特色医学中心
高 峰	哈尔滨医科大学附属第二医院
葛 磊	新疆医科大学肿瘤医院
郭 鹏	北京大学人民医院
韩方海	中山大学孙逸仙纪念医院
何小文	中山大学附属第六医院
胡军红	河南大学淮河医院
花亚伟	河南省肿瘤医院
黄超群	武汉大学肿瘤研究所
黄美近	中山大学附属第六医院
黄庆兴	山西省肿瘤医院
蒋 谦	江苏省肿瘤医院
揭志刚	南昌大学第一附属医院
冷家骅	北京大学肿瘤医院
李 昂	首都医科大学宣武医院
李沛雨	中国人民解放军总医院
李其云	江西省肿瘤医院
李小荣	中南大学湘雅三院
李云峰	云南省肿瘤医院
李 勇	广东省人民医院
厉 周	南方医科大学珠江医院
林朝煌	贵州省肿瘤医院
路夷平	首都医科大学附属北京中医医院
马华崇	首都医科大学朝阳医院
潘志忠	中山大学附属肿瘤医院
裴海平	中南大学湘雅医院
裴 炜	中国医学科学院肿瘤医院
彭 健	中南大学湘雅医院
彭 正	中国人民解放军总医院
沈 琳	北京大学肿瘤医院
孙立峰	浙江大学医学院附属第二医院
王绍明	成都中医药大学附属医院
王 伟	广东省中医院
王锡山	中国医学科学院肿瘤医院

王小强	陕西省人民医院
王振宁	中国医科大学附属第一医院
王子卫	重庆医科大学第一附属医院
魏寿江	川北医学院附属医院
吴 斌	北京协和医院
武爱文	北京大学肿瘤医院
肖 刚	北京医院
熊 斌	武汉大学中南医院
杨国山	清华大学第一附属医院
杨 升	福建医科大学附属协和医院
杨肖军	武汉大学中南医院
杨盈赤	首都医科大学友谊医院
张 超	河南省人民医院
张成武	青海大学附属医院
张洪伟	西安西京医院
张谢夫	郑州大学第一附属医院
张朝军	中国人民解放军总医院第六医学中心
曾冬竹	重庆医科大学第三附属医院
周保军	河北省第二人民医院
朱玉萍	浙江省肿瘤医院
共识执笔人	
裴 炜	

参 考 文 献

[ 1 ] Chen W, Zheng R, Baade PD. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.

[ 2 ] Ceelen WP, Flessner MF. Intraperitoneal therapy for peritoneal tumors: biophysics and clinical evidence [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2010, 7(2): 108-115.

[ 3 ] Koppe MJ, Boerman OC, Oyen WJG. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: incidence and current treatment strategies [J]. Ann Surg, 2006, 243(2): 212-222.

[ 4 ] Jayne DG, Fook S, Loi C. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer [J]. Br J Surg, 2002, 89(12): 1545-1550.

[ 5 ] 宋纯, 张顺. 结直肠癌腹膜转移治疗策略—AJCC 第八版分期的启示 [J/CD]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2018, 7(1): 16-20.

[ 6 ] Huang CJ, Jiang JK, Chang SC. Serum CA125 concentration as a predictor of peritoneal dissemination of colorectal cancer in men and women [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(47): e5177.

[ 7 ] Baratti D, Kusamura S, Deraco M. The fifth international workshop on peritoneal surface malignancy (Milan, Italy, December 4-6, 2006): methodology of disease-specific consensus [J]. J Surg Oncol, 2008, 98(4): 258-262.

[ 8 ] Low RN, Barone RM, Lucero J. Comparison of MRI and CT for predicting the Peritoneal Cancer Index (PCI) preoperatively in patients being considered for cytoreductive surgical procedures [J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22(5): 1708-1715.

[ 9 ] Soussan M, Des Guetz G, Barrau V. Comparison of FDG-PET/CT and MR with diffusion-weighted imaging for assessing peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal malignancy [J]. Eur Radiol, 2012, 22(7): 1479-1487.

[ 10 ] Passot G, Dumont F, Goéré D. Multicentre study of laparoscopic or open assessment of the peritoneal cancer index (BIG-RENAPE) [J].

- Br J Surg, 2018, 105(6): 663-667.
- [ 11 ] 中华医学会外科学分会胃肠外科学组, 中华医学会外科学分会结直肠外科学组, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会, 等. 中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南 (V 2018) [J/CD]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2018, 7(4): 302-314.
- [ 12 ] Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited [J]. Nat Rev Cancer, 2003, 3(6): 453-458.
- [ 13 ] Ahmed N, Riley C, Rice G. Role of integrin receptors for fibronectin, collagen and laminin in the regulation of ovarian carcinoma functions in response to a matrix microenvironment [J]. Clin Exp Metastasis, 2005, 22(5): 391-402.
- [ 14 ] Suzuki HI, Kiyono K, Miyazono K. Regulation of autophagy by transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) signaling [J]. Autophagy, 2010, 6(5): 645-647.
- [ 15 ] Jacquet P, Sugarbaker PH. Peritoneal-plasma barrier [J]. Cancer Treat Res, 1996, 82: 53-63.
- [ 16 ] Sugarbaker PH. Surgical treatment of peritoneal carcinomatosis: 1988 Du Pont lecture [J]. Can J Surg, 1989, 32(3): 164-170.
- [ 17 ] Ceelen WP, Pählman L, Mahteme H. Pharmacodynamic aspects of intraperitoneal cytotoxic therapy [J]. Cancer Treat Res, 2007, 134: 195-214.
- [ 18 ] Honoré C, Gelli M, Francoual J. Ninety percent of the adverse outcomes occur in 10% of patients: can we identify the populations at high risk of developing peritoneal metastases after curative surgery for colorectal cancer? [J]. Int J Hyperthermia, 2017, 33: 505-510.
- [ 19 ] Elias D, Gilly F, Boutitie F. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(1): 63-68.
- [ 20 ] Verwaal VJ, Bruin S, Boot H. 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.
- [ 21 ] 中国医师协会结直肠肿瘤专委会腹膜肿瘤专业委员会. 结直肠癌腹膜转移诊治中国专家意见 (2017) [J/CD]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2017, 6(5): 360-366.
- [ 22 ] Turaga K, Levine E, Barone R. Consensus guidelines from The American Society of Peritoneal Surface Malignancies on standardizing the delivery of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in colorectal cancer patients in the United States [J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(5): 1501-1505.
- [ 23 ] Yan TD, Cao CQ, Munkholm-Larsen S. A pharmacological review on intraperitoneal chemotherapy for peritoneal malignancy [J]. World J Gastrointest Oncol, 2010, 2(2): 109-116.
- [ 24 ] Sugarbaker PH, Mora JT, Carmignani P. Update on chemotherapeutic agents utilized for perioperative intraperitoneal chemotherapy [J]. Oncologist, 2005, 10(2): 112-122.
- [ 25 ] Witkamp AJ, de Bree E, Kaag MM. Extensive cytoreductive surgery followed by intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin-C in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin [J]. Eur J Cancer, 2001, 37(8): 979-984.
- [ 26 ] Elias D, Bonnay M, Puizillou JM. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics and tissue distribution [J]. Ann Oncol, 2002, 13(2): 267-272.
- [ 27 ] Ceelen W. HIPEC with oxaliplatin for colorectal peritoneal metastasis: The end of the road? [J]. Eur J Surg Oncol, 2019, 45: 400-402.
- [ 28 ] 苏昊, 周海涛, 王锡山. 洛铂用于结直肠癌术中腹腔灌注化疗的近期疗效分析 [J/CD]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2018, 7(2): 125-129.
- [ 29 ] Urano M, Kuroda M, Nishimura Y. For the clinical application of thermochemotherapy given at mild temperatures [J]. Int J Hyperthermia, 1999, 15(2): 79-107.
- [ 30 ] Van der Speeten K, Stuart OA, Mahteme H, et al. Pharmacokinetic study of perioperative intravenous Ifosfamide [J]. Int J Surg Oncol, 2011, 2011: 185092.
- [ 31 ] Zhao P, Ding Z, Tang L, et al. Preliminary investigation of intraperitoneal raltitrexed in patients with gastric cancer [J]. World J Surg Oncol, 2014, 12: 403.
- [ 32 ] Bleiberg H, Vandebroek A, Deleu I. A phase II randomized study of combined infusional leucovorin sodium and 5-FU versus the leucovorin calcium followed by 5-FU both in combination with irinotecan or oxaliplatin in patients with metastatic colorectal cancer [J]. Acta Gastroenterol Belg, 2012, 75(1): 14-21.
- [ 33 ] Vaillant JC, Nordlinger B, Deuffic S. Adjuvant intraperitoneal 5-fluorouracil in high-risk colon cancer: A multicenter phase III trial [J]. Ann Surg, 2000, 231(4): 449-456.
- [ 34 ] Lee S, Chen TT, Barber CL. Autocrine VEGF signaling is required for vascular homeostasis [J]. Cell, 2007, 130(4): 691-703.
- [ 35 ] Gremonprez F, Descamps B, Izmer A. Pretreatment with VEGF(R)-inhibitors reduces interstitial fluid pressure, increases intraperitoneal chemotherapy drug penetration, and impedes tumor growth in a mouse colorectal carcinomatosis model [J]. Oncotarget, 2015, 6(30): 29889-29900.
- [ 36 ] Botrel TEA, Clark LGO, Paladini L. Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy compared to chemotherapy alone in previously untreated advanced or metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. BMC Cancer, 2016, 16: 677.
- [ 37 ] Eveno C, Passot G, Goéré D. Bevacizumab doubles the early postoperative complication rate after cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin [J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(6): 1792-1800.
- [ 38 ] Regine Schneider-Stock, et al. DAPK-HSF1 interaction as a positive-feedback mechanism stimulating TNF-induced apoptosis in colorectal cancer cells [J]. Journal of Cell Science, 2014, 127: 5273-5287.
- [ 39 ] 中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会. 重组改构人肿瘤坏死因子治疗恶性胸、腹腔积液的临床应用专家共识 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2018, 23(1): 67-72.
- [ 40 ] 王俞, 崔书中, 巴明臣. 腹腔热灌注化疗联合免疫治疗在恶性腹水中的应用 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(11): 1041-1044.

(收稿日期: 2019-07-22)

(本文编辑: 杨明)

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 (V 2019) [J/CD]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2019, 8(4): 329-335.