

肝胆胰恶性肿瘤腹腔化疗专家共识 (2020版)

肝胆胰恶性肿瘤腹腔化疗专家组

【关键词】 肝肿瘤； 胆管肿瘤； 胰腺肿瘤； 化学药物治疗

【Key words】 Liver neoplasms; Bile duct neoplasms; Pancreatic neoplasms; Chemotherapy

一、背景

腹腔化疗是高选择性的区域化疗,主要用于治疗腹膜的原发和继发肿瘤及并发症。通过腹腔内应用化疗药物,能使高浓度药物直接与腹腔内肿瘤组织接触,并降低进入体循环的化疗药物浓度,减少毒副作用,同时与热疗协同增效。腹腔化疗包括腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)、腹腔灌注化疗以及腹腔内药物(包括缓释剂)的局部使用,其中前者是指将含化疗药物的灌注液以恒定的温度循环灌注腹腔,使腹腔充盈并维持一定时间,是目前主要的腹腔化疗方式,临床应用最广。

胃癌、结直肠癌、肝癌、胰腺癌、卵巢癌等腹腔恶性肿瘤可进展为腹膜转移肿瘤,与腹膜假黏液瘤、腹膜恶性间皮瘤和原发性腹膜癌共称为腹膜癌(peritoneal carcinomatosis, PC),它的发生源于自然因素或手术创伤所导致的癌细胞脱落、淋巴管癌栓破裂、转移性淋巴管破裂和癌肿破裂出血等形成腹腔游离癌细胞(free cancer cell, FCC),FCC着床于腹膜,从而形成微小癌灶、癌结节,甚至广泛性PC^[1]。由于化疗药物剂量的限制和腹膜-血浆屏障

的存在,残存的FCC被相对乏血供的腹腔粘连隔离,静脉化疗时肿瘤组织内的药物难以达到有效浓度,难以控制FCC生长。而腹腔内直接给药能使药物在腹腔内达到更高的浓度,腹腔内给药的化疗药浓度水平要比血浆水平高20~1 000倍,细胞毒性药物可以最大程度地与FCC接触,最大限度地杀伤肿瘤细胞^[2]。此外,药物一方面可从腹膜弥散或吸收,透过腹膜淋巴孔而进入体循环,从而发挥抗肿瘤作用;另一方面,也可通过腹膜脏层吸收而进入门静脉系统,对肝脏潜在的微转移灶有一定的治疗效果。腹腔化疗中应用较多的HIPEC不仅有化疗药物、热能对肿瘤细胞有直接杀伤作用^[3],热疗还可以对化疗药物起到增敏作用,并能对腹腔内肿瘤细胞进行冲刷,减少其粘附^[4]。

腹腔化疗已被用于治疗多种来源的腹膜癌,尤其是对于阑尾黏液性肿瘤伴腹膜假黏液瘤、腹膜间皮瘤、卵巢癌以及来源于胃、肠道的腹膜癌,均呈现了良好的疗效^[5-9]。

由于腹腔化疗的药物在腹腔肿瘤组织的穿透能力有限,通常只有几毫米。因此,对于合并有腹膜转移的病例,为了尽量发挥腹腔化疗的效果,

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2020.06.006

基金项目: 国家自然科学基金(81803063, 81600462); 中央引导地方科技发展专项资金项目(KTP20190242); 广东省自然科学基金面上项目(2020A1515011205); 广东省科技计划面上项目(2018KJY2021)

作者单位: 510515 广州, 南方医科大学南方医院普通外科学肝胆胰外科

通信作者: 周杰, Email: jacky@smu.edu.cn

有单位采用细胞减灭术 (cytoreductive surgery, CRS),使腹腔内残存的肿瘤结节直径小于 2.5 mm,以提高腹腔化疗的疗效。CRS 后腹腔残留的肿瘤可用 Jacquet/Sugarbaker 分类系统 (completeness of cytoreduction, CCR) 来描述^[10]:CCR-0,术后无肉眼可见肿瘤结节;CCR-1,术后残留的肿瘤结节直径 < 2.5 mm;CCR-2,术后残留的肿瘤结节直径在 2.5 mm~2.5 cm;CCR-3,术后残留的肿瘤结节直径 > 2.5 cm 或腹盆腔内任何部位存在无法切除的病灶。

CRS 多用于妇科肿瘤及胃、结直肠癌的腹膜转移,也有用于肝癌(肝癌)、胆道恶性肿瘤腹膜转移的个别报道。研究显示,对于部分 PC 患者,如果经过 CRS 可使残余肿瘤直径 < 2.5 mm (达到 CCR 0~1),再联合腹腔化疗,能明显改善预后^[11-17]。也有学者认为,对于术后存在潜在腹膜转移风险的患者,在按照肿瘤根治标准进行手术后,再给予预防性的腹腔化疗,清除腹腔内可能存在的 FCC 和微小癌结节,可以降低术后腹膜转移发生率,提高患者生存期^[8]。此外,腹腔化疗也能够发挥大容量清除或缩小 PC 结节的作用,改变癌细胞的生物学特性,抑制或消除癌性腹腔积液^[18-19]。

2014 年提出的《腹膜转移治疗的国际建议》,对 CRS+HIPEC 治疗策略在多种恶性肿瘤伴腹膜转移中的应用做了推荐和建议,肯定了其在腹膜间皮瘤、阑尾黏液瘤、结直肠癌腹膜转移、卵巢癌及胃癌腹膜转移中的作用^[20]。国内 2015 年发表了《CRS 加腹腔热灌注化疗治疗腹膜表面肿瘤的专家共识》,指出 CRS+HIPEC 的综合治疗策略对于结直肠癌 PC 等多种癌肿疗效肯定^[21]。2017 年发布的《妇科恶性肿瘤腹腔热灌注化疗临床应用专家共识》指出,多个国际指南均已将腹腔化疗作为接受满意 CRS 后的晚期卵巢癌患者的一线治疗方案之一^[22]。

一项美国统计的恶性肿瘤伴腹膜转移实施 CRS 和 HIPEC 的研究显示,阑尾癌、结直肠癌和卵巢癌病例总和占 71.5%,肝胆肿瘤占比仅为 0.8%,胰腺肿瘤则更少^[23]。肝癌、胆管癌、胰腺癌等恶性肿瘤可伴发腹膜转移,肝癌和胰腺癌腹膜转移发生率分别为 2%~16% 和 50%^[2,24-25]。临床上对癌肿出现腹膜转移常采取姑息性治疗,预后较差,肝癌伴腹膜转移接受姑息性治疗的患者中位生存期为 6~14 个月^[11]。近年来一些小样本队列研究显示,CRS+HIPEC 可以

提高肝癌腹膜转移患者的生存期^[11-12,24];胆道恶性肿瘤方面也有类似的研究报道^[16,26-27]。Tentes 等^[28] 研究显示,HIPEC 可作为胰腺癌根治性切除术后的辅助手段,能提高患者生存期。

目前,临床上亟需探索并确立对于肝胆胰恶性肿瘤腹膜转移的有效防治措施,以改善患者预后。腹腔化疗在这方面有着很大的潜力,但尚缺乏高级别的循证医学证据,需要开展更多严格的前瞻性多中心大样本随机临床研究。

综合相关文献资料,对肝胆胰恶性肿瘤伴腹膜转移的病例,采取以腹腔化疗为基础的治疗策略,仍有望获得较好效果;对于存在肿瘤术后复发转移高风险,尤其是有腹膜转移风险的病例,实施腹腔化疗有可能防止复发转移。此外,考虑到腹腔内用药的特点,腹腔化疗在肿瘤根治术后预防复发是否也有一定的价值,值得进一步深入研究。

二、肝胆胰恶性肿瘤腹腔化疗适应证与禁忌证

1. 适应证:(1) 存在腹膜转移,或癌性腹腔积液的肝胆胰恶性肿瘤患者;(2) 存在腹膜癌发生高风险因素的肝胆胰恶性肿瘤患者。

2. 禁忌证:(1) 存在腹腔广泛粘连,包裹性积液,吻合口存在水肿、缺血、张力等愈合不良因素;(2) 完全性肠梗阻;(3) 肝肾功能明显异常;(4) 合并严重骨髓抑制,严重心血管系统病变,感染性疾病尤其是腹腔感染;(5) 出凝血功能障碍,生命体征不稳定,不能耐受 HIPEC 等。

为保障腹腔化疗安全实施,应综合评估患者情况,排查禁忌证后方可实施。但也不能一概而论,如术中腹腔化疗相对而言对机体的影响较小,且局部用药也可以避开吻合口,前面列举的部分情况就可以作为相对禁忌证,酌情放宽。推荐根据采取的具体腹腔化疗措施、药物等个体化评估、选择。

三、腹腔化疗方法

(一) 腹腔化疗药物置入

此方法多用于手术患者,在术中实施。目前针对肝胆胰恶性肿瘤实施术中腹腔化疗的中心较少,参考借鉴《结直肠癌术中腹腔化疗的专家意见》^[29],经专家组讨论,推荐术中实施腹腔化疗方法如下。在完成手术操作、腹腔冲洗后,局部使用腹腔内化疗药物,不同剂型化疗药物使用方法有所不同。

1. 液体剂型化疗药物:对于液体剂型化疗药物,如洛铂(总剂量为 80~100 mg),通常的做法是

手术标本切除后先冲洗腹腔创面,然后再将溶解化疗药物的 100 ml 药液冲至创面,实施术区浸泡,接下来继续完成后续手术操作(关腹,腹腔镜手术则取出标本、检查术野等),最后在术区放置引流管让药液自然引流(不夹闭)。也有学者主张在关腹前将 500~1 000 ml 药液注入腹盆腔中,并夹闭引流管防止液体流出,随即关闭腹腔;手术结束 4~6 h 后打开引流管,将化疗药液引出。至于引流管夹闭的具体时间,建议根据所选药物的药代动力学来决定。譬如,有研究显示洛铂(60 mg 溶于 500 ml)腹腔注入后腹腔内药物浓度在 2~3 h 后已明显下降^[30]。因此,对于洛铂腹腔内注入,如夹闭引流管以不超过 2~3 h 为宜。

2. 固体剂型化疗药物:对于固体剂型,如缓释型氟尿嘧啶(推荐剂量为 600~900 mg)等,主要放置在瘤床及大网膜。建议将一半药物放置在瘤床,借用止血材料进行固定;另一半放置到大网膜,稍缝几针将大网膜做成一“口袋”,置入化疗药物后缝闭“口袋”的出口,药物可在大网膜内缓慢吸收,封闭的大网膜“口袋”又可避免化疗药物对腹腔的直接刺激。也可同时多点放置在肠系膜、盆腔和后腹膜表面等部位。应避免在腹部切口下、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;如有吻合口,其旁一般不建议撒播药物。

(二) 腹腔灌注化疗及热灌注化疗

参考《结直肠癌腹膜转移预防和治疗腹腔用药中国专家共识(V2019)》及《中国腹腔热灌注化疗技术临床应用专家共识(2019版)》等^[31-32],结合专家讨论意见,推荐如下。

1. 灌注管放置:置管位置可根据医师经验决定,一般置 4 根管,上腹部、下腹部左右各 1 根,呈“X”形交叉放置。灌注管可在术中放置,合并癌性腹腔积液等非手术患者可经超声引导下经皮穿刺放置。上腹部的 2 条建议放置在左膈下和肝肾隐窝,作为腹腔化疗的灌注管;下腹部的 2 条建议放置在两侧盆底,作为腹腔化疗流出管。

2. 时间选择及频次:原发肿瘤切除后 24 h,残留癌细胞增殖动力学发生变化,残留 G0 期癌细胞进入增殖期,残留癌细胞 3 d 后增殖速度减缓,1 周后恢复到术前水平^[33]。考虑到癌细胞增殖特性及术后腹腔粘连形成,手术患者应尽量在术后 1 周内

进行腹腔化疗,如患者病情允许,推荐术后 48 h 内开始腹腔化疗;非手术患者,可在生命体征稳定、全身情况容许时进行腹腔化疗。每次腹腔化疗持续 60~90 min,可间隔 24~48 h 后重复。对于已出现腹膜转移的患者,总疗程推荐 5 次,可视实际效果及不良反应酌情增减。尚未出现腹膜转移患者的预防性腹腔化疗,总疗程推荐为 1~2 次。

3. 具体操作方法:置管完成后采用闭合式或开放式灌注方式,灌注管连接腹腔(热)灌注治疗系统,灌注液恒温、恒速的注入和排出腹腔,循环灌注。推荐将化疗药加入 2 L/m² 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),热灌注则加热至 44~45℃,并维持腹腔内化疗药液恒温在 43℃左右,具体温度可根据选用化疗药物的药理学特性调整。腹腔灌注速度为 400~600 ml/min,持续 60~90 min。

四、肝胆胰恶性肿瘤腹腔化疗的临床实施

(一) 已出现腹膜转移或癌性腹腔积液的肝胆胰恶性肿瘤患者

对于已存在同时性或异时性腹膜转移的肝胆胰恶性肿瘤患者,推荐采用腹膜癌指数(peritoneal carcinomatosis index, PCI)对腹膜转移程度进行评估。PCI 是最常用的腹膜癌分期系统,该法将腹部分成 13 个区,每个区的肿瘤负荷评分总和即为 PCI^[10]。对于合适的病例,可采用腹腔内化疗药物置入,条件容许者可采用灌注化疗或 HIPEC,以最大程度清除游离癌细胞、残余癌组织和亚临床病灶。同时可考虑行基因检测,并联合应用其他治疗措施(分子靶向药物治疗、免疫治疗、全身静脉化疗等)。

下列情况可考虑行 HIPEC^[21]:(1) 年龄 18~70 岁,根据临床情况具体评估;(2) Karnofsky 功能状态评分(Karnofsky performance status, KPS)评分 ≥ 70 分;(3) 非广泛性腹膜转移(PCI < 20)。禁忌证^[21]:(1) 年龄 > 70 岁或 < 18 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;(5) 合并无法解除的肠梗阻。

(二) 存在腹膜癌发生高风险因素的肝胆胰恶性肿瘤患者

目前认为容易出现腹膜转移的肝胆胰恶性肿瘤有以下几种:肝癌破裂;已侵犯浆膜层或侵及邻

近组织器官的肝胆胰恶性肿瘤;意外胆囊癌;侵犯浆膜的中晚期胆囊癌(特别是手术过程中出现过胆囊破裂者);肝内胆管癌;胰腺癌等。上述情况有部分为肿瘤细胞直接进入腹腔,容易造成种植;有部分为肿瘤侵犯浆膜后脱落形成腹腔转移;也有部分肿瘤在发展过程中很容易造成腹膜、腹腔的广泛转移。对这些病种,目前尚无有效的方法阻断其肿瘤的腹腔转移和种植,且临床治疗效果相对较差,预后不佳。腹腔化疗作为可选择的方法之一,也许能起到积极的作用。临床上也有观察到腹腔镜气腹状态导致肿瘤在腹膜、穿刺孔播散转移的病例。因此,对于肝胆胰恶性肿瘤行腹腔镜手术者,是否更应积极地进行腹腔化疗,值得关注并进行相关研究。

对于已完整切除,但存在高复发风险的肝胆胰恶性肿瘤,有单位尝试开展术中腹腔内药物置入或腹腔灌注化疗,希望藉此降低复发、转移风险。这种做法是否有效尚需多中心严格的临床试验来验证。执笔者单位对此也进行了一些探索,分析了肝胆胰恶性肿瘤根治性切除术后腹腔化疗(洛铂 80~100 mg 手术区域浸泡)的临床效果,初步结果显示该方案的安全性良好,未发现明显的毒副作用。其有效性尚待更多中心、更大宗病例、更长时间的观察和总结。

对于未能行根治性切除的肝胆胰恶性肿瘤(R1、R2 切除)患者,是否应该给予腹腔化疗来处理残存的肿瘤,目前尚无统一的意见。多数学者更倾向于对残余肿瘤的局部治疗,如放疗、射频治疗、TACE 等。

需特别强调的是,我国的肝胆肿瘤患者大都有肝炎、肝硬化的背景,这些患者不同于结直肠癌及卵巢癌患者,实施腹腔化疗尤其是 HIPEC 时需特别警惕化疗药物对肝功能的损害,特别是大范围肝切除术后的患者。大范围肝切除术后的患者如要实施 HIPEC,化疗开始时间应酌情延后,具体结合患者的一般情况及复查的肝功能、凝血功能等指标来综合评判,建议术后 3~5 d 待患者一般情况良好、胆红素及凝血指标恢复后,再考虑进行 HIPEC;同时在腹腔化疗过程中密切关注肝功能变化,一旦出现肝功能恶化,应暂停或终止。Tentes 等^[28]关于胰十二指肠切除术实施 HIPEC 的研究中,并未增加术后吻合口漏发生风险;经过专家讨论,认为对于存在胆肠或胰肠吻合的病例,除非存在吻合口愈

合不良的因素(此类病例不宜行 HIPEC),否则不必延后开始时间,但应注意到,部分患者存在胆道梗阻导致的黄疸,建议待胆红素降至正常值 3 倍以内再开始实施腹腔化疗。

(三) 关于 CRS

对于肝胆胰恶性肿瘤来说,一旦发生腹膜转移,往往意味着晚期。对于这部分患者,如腹膜转移为术中探查(包括腹腔镜探查)所发现且腹膜癌指数较低,为提高腹腔化疗的效果而进行力所能及的 CRS,患者是有可能获益的。而对于术前检查已明确腹膜转移的患者,目前的诊疗规范和各种指南均不建议手术治疗。对这些患者是否适合行肿瘤 CRS,需要结合各种因素综合考虑,譬如患者年龄、体能状况、原发灶性质、腹膜转移程度等,一切应以患者获益为原则,不应盲目地进行 CRS。

五、药物选择

腹腔化疗的药物应根据原发肿瘤类别、患者既往对化疗药物的敏感性,同时兼顾药物本身的特性作出个体化选择。腹腔化疗用药剂量原则上以系统化疗用量为标准,并根据患者具体情况适当调整,譬如术中局部应用化疗药和术后腹腔灌注化疗相比,前者用药剂量可适当减少。参考相关文献及指南,肝胆胰恶性肿瘤腹腔化疗中可用到的药物主要包括铂类、丝裂霉素 C(mitomycin C, MMC)、吉西他滨、白蛋白结合型紫杉醇等。迄今为止,腹腔化疗用药的药物、剂量、药物组合等各种方案种类繁多,尚无统一标准,肝胆胰肿瘤领域的经验更少,有待更进一步的研究来验证。

铂类化疗药物中,顺铂为第一代铂类药物,卡铂为第二代铂类药物,奥沙利铂、洛铂等为第三代铂类药物。奥沙利铂标准静脉化疗剂量为 85 mg/m²,国际上奥沙利铂腹腔化疗常用的剂量为 460 mg/m²,国内《结直肠癌腹膜转移预防和治疗腹腔用药中国专家共识(V2019)》中推荐的 HIPEC 剂量为 200~350 mg/m²。洛铂为具有我国自主知识产权的第三代铂类药物,与其他铂类药物相比,具有更大的分子量和药代学优势,水溶性强且更稳定,同时无明显的肾毒性或神经毒性,在腹腔化疗中具有较好的应用前景^[34-35]。在临床前肿瘤模型中,洛铂对于部分铂类耐药的肿瘤仍敏感^[34]。多项高级别临床研究表明洛铂对多种恶性实体瘤(肺癌、乳腺癌、胃癌、子宫内膜癌、鼻咽癌等)有效,且

不良反应轻微^[36-37]。国内有研究显示小剂量洛铂术中腹腔灌注化疗可减少胃肠肿瘤术后复发^[38]。另有研究显示 CRS 联合洛铂腹腔化疗能延长进展期胃癌患者的生存期^[39]。在肝癌、胆管癌方面,体外实验显示洛铂对其细胞系均敏感^[40-41]。有研究显示,含洛铂的 TACE 方案治疗中晚期肝癌的近期疗效与含奥沙利铂的方案差异无统计学意义^[42]。洛铂静脉使用时剂量通常为 30~50 mg/m²,术中腹腔化疗时用法参见前文。

(一) 肝癌

Mehta 等^[11]回顾多个中心的肝癌伴腹膜转移 HIPEC 研究,显示涉及的药物主要包括顺铂(平均剂量 50 mg/m²)、MMC (15~30 mg/m²)、奥沙利铂等。Tabrizian 等^[12]的研究使用 MMC 40 mg 对肝癌腹膜转移患者实施 HIPEC。中国抗癌协会临床肿瘤学协作中心(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)、美国国立综合癌症网络(NCCN)等共识指南中,肝癌静脉化疗药物中提及的奥沙利铂用药剂量是 85 mg/m²(FOLFOX4)、130 mg/m²(XELOX),有部分文献支持铂类药物用于肝癌化疗。

肝癌腹腔化疗推荐用药:铂类(如洛铂)、MMC。

(二) 胆道恶性肿瘤

Amblard 等^[16]报道提及的胆管癌伴腹膜转移患者 HIPEC 用药大部分为吉西他滨单药或联合顺铂,疾病进展后大部分改为 FOLFOX 方案。CSCO、NCCN 等共识指南推荐胆道肿瘤全身静脉化疗药物包括 5-FU 联合 MMC、吉西他滨、铂类、白蛋白结合型紫杉醇等。

胆道肿瘤腹腔化疗推荐用药:吉西他滨、铂类(如洛铂)、MMC、白蛋白结合型紫杉醇;建议采用吉西他滨或铂类为基础的方案。

(三) 胰腺癌

CSCO、NCCN 等共识指南中,有关胰腺癌静脉化疗药物方面,吉西他滨单药剂量为 1 000 mg/m²,可联合白蛋白结合型紫杉醇(125 mg/m²);FOLFIRINOX 方案中奥沙利铂用药剂量为 85 mg/m²。Tentes 等^[28]的研究采用吉西他滨 1 000 mg/m²实施 HIPEC。

胰腺癌腹腔化疗推荐用药:吉西他滨、铂类(如洛铂)、白蛋白结合型紫杉醇;建议采用吉西他滨或铂类为基础的方案。

六、不良反应的预防和处理

腹腔化疗中,HIPEC 可能造成的不良反应更

引起关注。因为热灌注化疗不仅仅是化疗药物的毒副作用,还有热疗带来的相关问题。HIPEC 作为一项成熟的技术,在结直肠癌、卵巢癌等肿瘤中已有较为广泛的开展、应用,整体上已被证实是安全可行的。但在肝胆胰肿瘤患者中应用 HIPEC 时,应着重评估并监测其可能造成的肝损害、吻合口漏等风险,必要时应适当延缓化疗开始时间。

腹腔化疗不良反应主要包括消化道反应、骨髓抑制、发热、腹腔感染、肠梗阻、肝肾功能损伤、吻合口漏、切口感染等,主要由化疗药物引起。其中最常见的为腹胀腹痛,但常为暂时性。腹腔化疗期间出现的低热、恶心呕吐或腹胀腹痛等不适,可酌情予退热、止吐、解痉、止痛等对症处理,一般较易缓解。如温热治疗与化疗药物联合,可能产生相互叠加的不良反应,如骨髓抑制或胃肠道反应加重等,更应重视并加强病情监测。少数患者出现的胃排空障碍、肠麻痹等并发症,多与患者本身的疾病因素或手术有关,应仔细鉴别原因;如有发生可保守处理(禁食、胃肠减压、静脉营养支持,必要时使用糖皮质激素),多数患者的症状可在短期内缓解。

严格掌握腹腔化疗的适应证和禁忌证是减少并发症的重要举措,在治疗过程中,应注意监测血常规、肝肾功能、电解质等相关指标,操作过程中一定要遵守无菌原则,全程进行生命体征监护,监测灌注管有无堵塞和流出液是否顺畅等。

七、临床疗效评价

疗效评价标准:(1)无进展生存期和总生存期等;(2)腹腔化疗前后监测相关肿瘤标志物水平变化;(3)超声、CT、MRI、PET-CT 等影像学评价(肿瘤、胸腹腔积液等);(4)KPS 评分或美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分;(5)世界卫生组织(World Health Organization, WHO)实体瘤临床疗效评价标准(RECIST 标准、mRECIST 标准等)。

八、结语及展望

腹腔化疗在胃肠道等恶性肿瘤应用中已显示了良好的疗效,形成了多项国际及国内共识。虽然腹腔化疗在肝胆胰恶性肿瘤领域的研究相对较少,但已有的研究显示了较好的前景。为了更好地指导开展该项研究,我们回顾近年来的相关文献,结合各中心的经验,针对肝胆胰恶性肿瘤进行腹腔化疗的适应证与禁忌证、具体操作方法、不同癌种

的用药选择及不良反应防治等提出推荐意见形成专家建议。希望本共识对肝胆胰肿瘤合并腹腔转移患者采用腹腔化疗起到指导和推动作用,也为进一步总结肝胆胰恶性肿瘤腹腔化疗经验,开展多中心随机对照研究提供参考。

编审委员会成员名单

组长:梁力建 杨扬 周杰

副组长:霍枫 彭宝岗 陈敏山 陈亚进

讨论及审定专家(按姓氏拼音排序):

蔡涛 贵阳市第二人民医院
曹明溶 暨南大学附属第一医院
陈焕伟 佛山市第一人民医院
陈敏山 中山大学肿瘤防治中心
陈亚进 中山大学孙逸仙纪念医院
崔忠林 南方医科大学南方医院
丁佑铭 武汉大学人民医院
龚连生 中南大学湘雅医院
黄飞 广西医科大学第二附属医院
黄建钊 贵州省人民医院
霍枫 解放军南部战区总医院
江斌 十堰市太和医院
李川江 南方医科大学南方医院
李华 中山大学附属第三医院
梁力建 中山大学附属第一医院
梁伟雄 广州市番禺中心医院
刘兴贵 贵州医科大学附属医院
刘作金 重庆医科大学附属第二医院
罗丁 昆明医科大学第一附属医院
彭宝岗 中山大学附属第一医院
彭涛 广西医科大学第一附属医院
钱建平 南方医科大学南方医院
汪根树 中山大学附属第三医院
吴韬 昆明医科大学第一附属医院
夏锋 陆军军医大学附属第一医院
向邦德 广西医科大学附属肿瘤医院
薛平 广州医科大学第二附属医院
杨海峰 贵州医科大学第二附属医院
杨建辉 湖南省人民医院
杨扬 中山大学附属第三医院
殷晓煜 中山大学附属第一医院
余晟 南方医科大学南方医院

张起帆 南方医科大学南方医院
张万广 华中科技大学同济医学院附属同济医院
郑进方 海南省人民医院
郑军 宜昌市中心人民医院
周杰 南方医科大学南方医院
周乐杜 中南大学湘雅医院
周峥 广西柳州市人民医院
执笔:李川江 钱建平 崔忠林 张起帆
余晟

参 考 文 献

- [1] Yonemura Y, Kawamura T, Bandou E, et al. The natural history of free cancer cells in the peritoneal cavity[J]. *Recent Results Cancer Res*, 2007(169):11-23.
- [2] Lu Z, Wang J, Wientjes MG, et al. Intraperitoneal therapy for peritoneal cancer[J]. *Future Oncol*, 2010, 6(10):1625-1641.
- [3] Garofalo A, Valle M, Garcia J, et al. Laparoscopic intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for palliation of debilitating malignant ascites[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2006, 32(6):682-685.
- [4] Kusamura S, Dominique E, Baratti D, et al. Drugs, carrier solutions and temperature in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy[J]. *J Surg Oncol*, 2008, 98(4):247-252.
- [5] Brigand C, Arvieux C, Gilly FN, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis in gastric cancers[J]. *Dig Dis*, 2004, 22(4):366-373.
- [6] Canbay E, Yonemura Y, Brucher B, et al. Intraperitoneal chemotherapy and its evolving role in management of gastric cancer with peritoneal metastases[J]. *Chin J Cancer Res*, 2014, 26(1):1-3.
- [7] Yarema RR, Ohorchak MA, Zubarev GP, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in combined treatment of locally advanced and disseminated gastric cancer: results of a single-centre retrospective study[J]. *Int J Hyperthermia*, 2014, 30(3):159-165.
- [8] Roviello F, Caruso S, Neri A, et al. Treatment and prevention of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: overview and rationale[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2013, 39(12):1309-1316.
- [9] Morris DL. Peritonectomy HIPEC-contemporary results, indications[J]. *Chin J Cancer Res*, 2013, 25(4):373-374.
- [10] Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis[J]. *Cancer Treat Res*, 1996(82):359-374.
- [11] Mehta S, Schwarz L, Spiliotis J, et al. Is there an oncological interest in the combination of CRS/HIPEC for peritoneal carcinomatosis of HCC? results of a multicenter international study[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2018, 44(11):1786-1792.
- [12] Tabrizian P, Franssen B, Jibara G, et al. Cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal hepatocellular carcinoma[J]. *J Surg Oncol*, 2014, 110(7):786-790.
- [13] 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.
- [14] Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. *Society of Surgical Oncology*[J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(1):128-133.
- [15] 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.
- [16] Amblard I, Mercier F, Bartlett DL, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC improve survival compared to palliative chemotherapy for biliary carcinoma with peritoneal metastasis: a multi-institutional cohort from PSOGI and BIG RENAPE groups[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2018, 44(9):1378-1383.
- [17] 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.
- [18] 陈祖龙, 吴印兵, 唐鸿生, 等. 腹腔热灌注化疗联合静脉化疗治疗恶性腹水的临床疗效观察[J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(18):2950-2952.
- [19] 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.
- [20] Seretis C, Shariff U, Raju T, et al. Proceedings of the 9th international congress on peritoneal surface malignancies, October 9th-11th 2014, Amsterdam[J]. *J BUON*, 2015, 20(1): 346-347.
- [21] 李雁, 周云峰, 梁寒, 等. 细胞减灭术加腹腔热灌注化疗治疗腹膜表面肿瘤的专家共识[J]. *中国肿瘤临床*, 2015, 42(4):198-206.
- [22] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会, 中国妇科腹腔热灌注化疗技术临床应用专家协作组. 妇科恶性肿瘤腹腔热灌注化疗临床应用专家共识[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33(9):926-932.
- [23] Ellis RJ, Schlick CJR, Yang AD, et al. Utilization and treatment patterns of cytoreduction surgery and intraperitoneal chemotherapy in the United States[J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(1):214-221.
- [24] Chua TC, Morris DL. Exploring the role of resection of extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma[J]. *Surg Oncol*, 2012, 21(2):95-101.
- [25] Lin CC, Liang HP, Lee HS, et al. Clinical manifestations and survival of hepatocellular carcinoma patients with peritoneal metastasis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24(5):815-820.
- [26] 于建全, 冯飞灵, 沈洋, 等. 持续腹腔热灌注化疗治疗进展期胆管癌的临床疗效观察[J]. *第二军医大学学报*, 2017, 38(5):570-575.
- [27] 邹香妮, 迟文成, 唐寅, 等. 胆管癌姑息性切除术后持续热灌注化疗用于进展期胆管癌的临床研究[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2019, 24(4):382-385.
- [28] Tentis AA, Stamou K, Pallas N, et al. The effect of hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) as an adjuvant in patients with resectable pancreatic cancer[J]. *Int J Hyperthermia*, 2016, 32(8):895-899.
- [29] 中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会. 结直肠癌术中腹腔化疗专家意见(2017版)[J/CD]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2017, 6(6):442-446.
- [30] 张睿, 石刚, 杨世华, 等. 洛铂用于结直肠癌术中腹腔灌注化疗的药代动力学研究[J/CD]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2020, 9(2):144-149.
- [31] 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化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.
- [32] 中国抗癌协会腹膜肿瘤专业委员会, 广东省抗癌协会肿瘤热疗专业委员会. 中国腹腔热灌注化疗技术临床应用专家共识(2019版)[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(2):89-96.
- [33] 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.
- [34] McKeage MJ. Lobaplatin: a new antitumour platinum drug[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2001, 10(1):119-128.
- [35] Wheate NJ, Walker S, Craig GE, et al. The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials[J]. *Dalton Trans*, 2010, 39(35):8113-8127.
- [36] Peng Y, Liu YE, Ren XC, et al. A phase I clinical trial of dose escalation of lobaplatin in combination with fixed-dose docetaxel for the treatment of human solid tumours that had progressed following chemotherapy[J]. *Oncol Lett*, 2015, 9(1):67-74.
- [37] Long GX, Lin JW, Liu DB, et al. Single-arm, multi-centre phase II study of lobaplatin combined with docetaxel for recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma patients[J]. *Oral Oncol*, 2014, 50(8):717-720.
- [38] 李洋, 张明金, 赵成功, 等. 小剂量洛铂术中腹腔灌注对胃肠肿瘤术后复发的影响[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2018, 23(4):459-461.
- [39] Wu HT, Peng KW, Ji ZH, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with lobaplatin and docetaxel to treat synchronous peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: results from a Chinese center[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2016, 42(7):1024-1034.
- [40] Wu Q, Qin SK, Teng FM, et al. Lobaplatin arrests cell cycle progression in human hepatocellular carcinoma cells[J]. *J Hematol Oncol*, 2010(3):43.
- [41] Wang Z, Tang X, Zhang Y, et al. Lobaplatin induces apoptosis and arrests cell cycle progression in human cholangiocarcinoma cell line RBE[J]. *Biomed Pharmacother*, 2012, 66(3):161-166.
- [42] 韩成龙, 马亦龙. 洛铂在肝动脉化疗栓塞术中治疗原发性肝癌的近期疗效观察[J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(13):2160-2162.

(收稿日期:2020-09-18)

(本文编辑:谢汝莹 杨扬)

肝胆胰恶性肿瘤腹腔化疗专家组. 肝胆胰恶性肿瘤腹腔化疗专家共识(2020版)[J/OL]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2020, 9(6):522-528.