

指南(共识)解读

DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2024.01.03

日本《腹膜播散诊疗指南(2021版)》解读

李伟, 所剑

【摘要】 日本《腹膜播散诊疗指南(2021版)》是日本腹膜播散研究会经过多年研究与临床实践总结出的权威指南。这部指南详细阐述了发生在腹部的恶性肿瘤导致腹膜播散病人的诊断和治疗方案,为医生提供了重要的参考依据。在手术方面,该指南强调了严格筛选手术适应证的重要性,以确保手术质量和效果,在化学治疗方面,该指南介绍了各种药物和方案的使用方法和效果,为医生和病人提供了全面而准确的信息。同时,该指南还明确了腹膜播散诊疗相关临床问题的推荐度,进一步提升了其指导性和可靠性。了解并借鉴该指南,将有助于提高我国肿瘤腹膜播散的诊疗水平,为病人提供更好的医疗服务。

【关键词】 腹膜播散;诊疗;指南

中图分类号:R6 文献标志码:A

Interpretation of the Japanese peritoneal dissemination diagnosis and treatment guidelines (2021 edition)

LI Wei, SUO Jian. Department of Gastric and Colorectal Surgery, General Surgery Center, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China

Corresponding author: SUO Jian, E-mail: suojian0066@126.com

Abstract The “Clinical Practice Guidelines for Peritoneal Malignancy 2021”, issued by the Japanese Society of Peritoneal Malignancy, is a highly authoritative and comprehensive guideline, formulated on the basis of extensive research and clinical experience. This guideline provides detailed explanations of the diagnosis and treatment options for patients with peritoneal dissemination caused by malignant tumors in the abdomen, serving as an important reference for doctors. In terms of surgery, the guideline emphasizes the importance of strict selection criteria to ensure surgical quality and effectiveness. With regard to chemotherapy, various drugs and protocols are introduced along with their methods of use

and effects, providing comprehensive and accurate information for both doctors and patients. Additionally, this guideline specifies recommended approaches to clinical issues related to peritoneal dissemination diagnosis and treatment, further enhancing its guidance and reliability. Understanding this guideline will contribute to improving China's level of diagnosis and treatment for peritoneal malignancy, ultimately providing better medical services for patients.

Keywords peritoneal dissemination; treatment; guideline

盆腹腔是包含消化器官、女性生殖器官、泌尿器官等器官的人体内最大的体腔,其解剖学特征是内面覆盖着一层腹膜上皮细胞,内含大量内脏脂肪。另外,通过大网乳斑(milkspots)和横膈膜的淋巴孔(stomata)等与淋巴系统交通,在免疫学上也处于极为独特的环境中^[1]。腹膜播散是指发生于腹部的恶性肿瘤,暴露到腹膜腔侧后,癌细胞以播散的形式在封闭腔内形成大量转移灶的一种特殊的病理形态,如继续发展,肿瘤细胞附着在横膈膜和大网中丰富存在的淋巴管开口处,通过占居来阻碍腹腔积液的吸收,结果引起腹腔积液滞留,导致恶性腹膜炎这一晚期预后不良的状态;另外,腹膜播散会引起空腔器官的粘连和狭窄,导致肠梗阻、输尿管狭窄和胆道梗阻等,严重降低病人的生活质量(QOL)。原发肿瘤以胃癌、胰腺癌和结直肠癌等消化道癌和卵巢癌为主的女性生殖器癌为主,但也存在罕见的从胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)或者食管癌、肺癌和乳腺癌等腹部以外的原发肿瘤扩散而来的情况。

腹膜播散的病理学特征和恶性程度取决于癌症的种类。通常,卵巢癌和低分化型结直肠癌等有多发较大转移结节的类型(结节型)比较常见,胰腺癌和胃癌多为弥漫性纤维性病变(浸润性硬化型),恶性程度高,另外,也存在腹腔假性黏液瘤等恶性程度较低的肿瘤。病人预后也因原发肿瘤的不同而存在很大差异。因此,根据癌种的不同,播散的程度也有不同的分类。在治疗方面,根据癌种、地区和治疗设施的差异,也有多种不同的治疗方法。目前,国际上还没有确立统一的诊疗指南。在诊疗方面,存在腹腔镜探查、腹腔内热灌注化疗、腹腔积液超滤浓缩回输等与其他远处转移不同的、腹膜播散特有的检查方法和治疗手段。此外,用于癌症药物疗法的抗肿瘤药物种类和给药

基金项目:吉林省医疗卫生人才专项(No.JLSWSRCZX2021-094);吉林省科技发展计划项目(No.20220203148 SF)

作者单位:吉林大学第一医院普通外科中心胃结直肠外科,吉林长春 130021

通信作者:所剑, E-mail: suojian0066@126.com

方法也多种多样。但是,“在腹腔内形成分散的转移结节”这种病理的本质是癌种共同的现象,各领域的专业医生对特定癌种的腹膜播散试行的经验和从中得到的知识是其他癌种也能够借鉴的。因此,2019年,日本成立了由参与腹膜播散的恶性肿瘤诊疗的消化外科、肿瘤内科和妇科等多个学科医生组成的“日本腹膜播散研究会”,从器官横断的角度进行讨论,为改善腹膜播散病人的预后做出贡献。然后,作为首个重要项目着手制定了日本《腹膜播散诊疗指南(2021版)》。本文对该指南进行相关解读,为我国相关医生治疗肿瘤腹膜播散提供参考。

1 针对腹膜播散的抗肿瘤药物疗法(全身药物疗法)

由于腹膜播散可测定病变的情况很少,很难对病情进展和治疗效果进行判断。腹膜播散一般被视为远处转移的一种,与其他远处转移一样,全身药物疗法是标准治疗。

1.1 全身药物疗法 腹膜转移被视为远处转移之一,多数情况下无法进行外科切除,原则上以延长生命、缓解症状为目的的全身药物疗法为标准治疗。但是,经血管内和口服全身给药,由于存在围绕腹膜下的毛细血管网组织的腹膜-血液生理屏障(peritoneal-plasma barrier, PPB),导致从血液到达腹膜表面的浓度较低。一方面,PPB是由腹膜表面到腹膜下毛细血管的间隙,由腹膜上皮细胞、基底膜和间质细胞等构成,通常厚度为20 μm 左右,如果腹膜播散成立,由于腹膜下浸润的癌细胞和纤维细胞的增殖及纤维化,PPB的厚度可达100~200 μm ,再加上癌间质压的升高,进一步阻碍药物到达腹腔内,因此,与肝转移和肺转移病例相比,全身药物疗法对具有腹膜播散的病例的治疗效果一般较差。另一方面,几乎没有仅以腹膜播散病例为对象进行全身药物疗法的临床试验报告,但由于对大规模试验研究的亚组分析,腹膜播散的病例也有一部分药物具有一定的有效性,所以一般选择与肝转移和肺转移相同的治疗方案。

1.1.1 氟化嘧啶类制剂 氟化嘧啶类药物是在许多消化系统癌症中显示有效的关键药物。在基础研究中,对静脉注射制剂氟尿嘧啶(5-FU)注射后腹腔内的浓度进行了测定,结果显示为10 mg/L,杀细胞效果不理想。另一方面,与5-FU制剂相比,口服制剂S-1在腹膜播散结节和腹腔积液中的浓度增加了4~6倍^[2],提示了对腹膜播散的有效性。根据该结果,作为具有腹膜播散的胃癌和结直肠癌的一线治疗,在选择包括5-FU的5-FU/左亚叶酸钙(I-LV)/奥沙利铂(OHP)(FOLFOX)和包括S-1的S-1/OHP(SOX)时,可能SOX的有效性更高,但目前还没有直接比较两种药物对腹膜播散的有效性的临床试验。因此,在实际选择治疗时还需要进一步的验证。

1.1.2 紫杉烷制剂 紫杉醇(PTX)等紫杉烷类药物是治疗胃癌、胰腺癌和卵巢癌的关键药物,一般显示有良好的腹腔移行性。另外,与白蛋白结合的白蛋白紫杉醇(nab-PTX)通过与血管内皮的白蛋白受体qp60结合,经过 caveo-

lin-1的激活,进入血管壁内被称为“cavora”的凹陷,转移到血管外的间质。此外,其能够通过分泌的富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白(secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC)的捕捉结合,将药物高浓度地运送到肿瘤内。有趣的是,对于不能切除的晚期和复发胃癌的二线治疗,nab-PTX与PTX进行比较的Ⅲ期临床研究(Absolute研究)的亚组分析结果显示,在肉眼可见的腹膜播散的病例中,nab-PTX组疗效显著[中位生存期(median survival time, MST):9.9个月 vs.8.7个月,HR 0.63, $P=0.006$]^[3]。但是,在针对腹膜播散晚期或复发转移胃癌的Ⅱ期随机对照临床研究(P-SELECT研究,PTX+雷莫芦单抗 vs. nab-PTX+雷莫芦单抗)结果中,nab-PTX并没有显示出优越性^[4]。

1.1.3 铂类制剂 铂类药物是治疗多种癌症的关键药物,有研究对其腹膜播散时的有效性进行了分析。针对无法切除的晚期和复发胃癌,采用S-1单剂和S-1+顺铂(SP)进行了Ⅲ期临床对照研究(spirits研究),结果显示,在腹膜播散的病例中,SP方案在中位生存期(MST)方面显示了更高的有效性(整体:HR 0.77,腹膜转移病例HR 0.52)^[5]。SP和SOX对照的Ⅲ期临床研究(G-SOX研究)中,SOX方案在MST上更体现了较高的有效性(全体:HR 0.958,腹膜转移病例:HR 0.646)^[6]。这些结果表明,铂类药物对有腹膜播散的胃癌也有一定效果。

1.1.4 伊立替康 针对胃癌和结直肠癌的关键药物伊立替康(IRI)在不能切除的晚期和复发胃癌的二线治疗中与PTX方案进行比较的Ⅲ期临床研究(WJOG 4007研究)的结果显示,在腹膜播散的情况下,与PTX相比,IRI的有效性相同[(IRI vs. PTX:整体HR为1.13,95%CI 0.86~1.49),腹膜播散组HR 1.31(95%CI 0.76~2.28)]^[7]。但是,在实际临床应用中,有很多经常并发肠梗阻的具有腹膜播散的病例导致IRI很难应用。

1.1.5 免疫检查点抑制剂 迄今为止,还没有临床试验探讨免疫检查点抑制剂对具有腹膜播散的病例的有效性。在以不能切除和复发的胃癌为对象检验抗程序性细胞死亡蛋白-1(PD-L1)抗体药(纳武利尤单抗)的有效性而进行的Ⅲ期临床试验(Attraction-02研究)中,腹膜播散组与安慰剂组相比,虽然MST表现不佳,但与安慰剂组相比,显示出了延长效果(整体:nivolumab vs. 安慰剂,5.26个月 vs.4.14个月,HR 0.63,95%CI 0.51~0.78,腹膜播散组3.65个月 vs. 安慰剂3.12个月,HR 0.74,95%CI 0.48~1.15)^[8]。另一方面,对使用纳武利尤单抗治疗的具有高度腹膜播散无法切除的晚期及复发的胃癌病例按照低腹腔积液负担组(low ascites burden, LAB,即无腹腔积液或轻度腹腔积液)与高腹腔积液负担组(high ascites burden, HAB,即中等度或高度腹腔积液)进行观察,结果显示,两组MST分别为5.3个月和2.5个月($P=0.013$),HAB组没有显示有效性^[9]。虽然数据是来自于胃癌,但是这些结果表明免疫检查点抑制剂对于除高度腹膜转移以外的腹膜播散的癌症也具有一定的

有效性。目前,各癌种都在开发联合化疗和免疫检查点抑制剂的方案,今后有望积累更多证据。

综上所述,从临床试验的亚组分析来看,虽然存在对腹膜播散具有较高有效性的药物,但实际上诊疗指南中的记载和实际临床中并没有确定专门针对腹膜播散的治疗药物。

1.2 以转化手术为目的的全身药物治疗 随着药物治疗效果的提高,存在药物治疗有效,腹膜播散消失或可控制而可能根治切除(R0切除)的病例(conversion surgery)。Yamaguchi等^[10]将IV期胃癌根据有无腹膜播散进行分类,在具有肉眼可见的腹膜播散的病例中,药物治疗有效且可切除的情况下,与不可切除病例相比,MST显示出了良好的治疗效果(31.0个月 vs.18.5个月, $P=0.0839$)。另外,在结直肠癌中,腹膜播散的R0可切除病例的良好长期预后和长期存活的病例至今已有多例报道。目前还没有转化手术有效性的随机研究,但是如果药物治疗有效,切除腹膜播散也可以作为治疗选项之一。

1.3 根治性切除后的术后辅助化疗 虽然是回顾性研究,但有报道指出,对结直肠癌和胃癌行腹膜播散根治性切除后进行术后辅助化疗可以延长生存。但是,研究结直肠癌肝转移切除后的术后辅助化疗意义的多项随机试验结果表明,术后辅助化疗可延长无病生存期,但不能延长总生存期。对于腹膜播散根治性切除后,术后辅助化疗对延长生存有多大贡献尚不明确,由于没有确实的证据,因此,在日本《大肠癌治疗指南(2022年版)》中为弱推荐(推荐度C)。

1.4 高度腹膜转移的全身药物治疗 高度腹膜转移伴大量腹腔积液或者进食困难可以导致全身状态不良。由于进食困难或疾病状态的原因,使应用IRI等药物变得困难。对这些人群进行药物治疗,不仅是为了延长生存期,还具有改善QOL(呕吐、腹胀、进食不良等)的重要目的。这些人群由于高度腹腔积液、经口进食不良、全身状况恶化和肾功能不全等原因,在过去的各种癌症临床试验中通常被排除在外,因此,它们可能被归类为另一类别。在胃癌中,高度腹膜转移很常见,并且已经报道了一些临床试验。在针对具有高度腹膜转移的胃癌治疗中,5-FU/1-LV与5-FU/1-LV+PTX(FLTAX)进行比较的II/III期试验(JCOG1108/WJOG7312G试验)结果显示,MST分别为6.1月和7.3月(HR 0.79, 95%CI 0.60~1.05, $P=0.14$),不能证明FLTAX的优越性;然而,在无进展生存期中位数方面,FLTAX分别为1.9个月和5.4个月(HR 0.64, 95%CI 0.43~0.96, $P=0.029$),表现出明显良好效果^[11];同时,FLTAX的不良事件倾向较轻微,并且QOL非恶化率也呈良好趋势。另外,同一群体接受FOLFOX的II期试验(WJOG10517G试验)结果于2022年ESMO-GI(World Congress on Gastrointestinal Cancer, WCGIC)公布,其MST为7.4个月,95%可信区间下限值超过阈值,并达到主要评估指标,无进展生存期中位数为3.8个月,并显示出耐受性^[12]。在卵巢癌中,铂类

药物是关键药物,敏感度较高并且预计会产生疗效,在伴有大量腹腔积液和高度腹膜转移病例中也推荐进行药物治疗。然而,在其他类型的癌症中,几乎没有关于有效性和安全性方面的数据,并且首先需要考虑病人整体情况等因素来确定是否适用药物治疗。

1.5 针对腹腔灌洗细胞学检查阳性(POCY1)的全身药物治疗 在腹膜播散中,不存在肉眼可见的腹膜播散(P1),只能通过腹腔细胞检查(CY)发现癌细胞认为POCY1。在胃癌和胰腺癌中,POCY1被认为是与P1不同的类别,特别是在胃癌中,P1和预后相关。此外,二者治疗策略也不同,在日本对POCY1胃癌常见的是根治术后的辅助化学疗法。POCY1、P1和细胞学检查阴性(POCY0)的5年特异性生存率分别为16.6%、11.9%和76.5%^[13]。另外,在针对POCY1胃癌进行大规模回顾性研究时发现,术后应用S-1组与无术后治疗组之间,中位总生存时间(29.5个月 vs.9.9个月, $P=0.01$)和中位无复发生存期(15.5个月 vs.5.7个月, $P<0.01$)都显示出术后S-1组表现良好^[14]。然而,关于POCY1胰腺癌是否需要手术切除仍存在争议。

总之,对于无法切除的腹膜转移病例,标准治疗是全身药物治疗,但总体而言其治疗效果不佳。除了药物治疗困难的情况如腹腔积液和肠梗阻外,大部分药物在血液到达腹膜的移行率较低可能也会产生影响。虽然存在一些对于腹膜播散相对有效性较高的药物如S-1和紫杉醇类,但目前还没有强有力的证据表明是否有必要根据是否存在腹膜播散来选择治疗方案,仅依靠全身药物治疗效果受限,因此,期望出现结合局部治疗方法如腹腔内给药等新型治疗方法。另一方面,由于腹膜转移在CT图像上很难测量大小以及不能仅通过腹腔积液增减而反映出治疗效果等原因导致评估治疗效果变得困难。因此,选择改变治疗方案的时机也很困难,并且在病情恶化时可能发生肠梗阻并迅速导致病人整体健康状态恶化,从而无法进行后续治疗的情况也是存在的。因此,希望能够开展关于基于血液循环肿瘤DNA量的变化等新型评估指标的相关试验来确定新型治疗的效果。

2 腹膜播散的肿瘤细胞减灭手术(CRS)+腹腔热灌注化疗(HIPEC)

一般来说,腹膜表面的恶性肿瘤通常包括原发不明的腹膜癌、原发于腹膜的间皮瘤以及主要起源于消化系统或妇科并伴有腹膜播散或转移的恶性肿瘤,然而,严格的术语定义并不存在。目前,诊断和治疗仍然具有挑战性。近年来全身化学治疗(包括分子靶向药物)取得了进展,并改善了治疗效果,但仍然无法根治且出现治疗抵抗性,传统上通常被视为“晚期”。然而,在腹膜恶性肿瘤和播散中存在着不同生物学恶性程度,从接近良性到非常高度恶性不等,也存在倾向于局部扩散而非全身扩散的情况。

腹膜播散是一种病理状态和疾病,包括胃癌、食管癌、结直肠癌(包括阑尾癌)、卵巢癌、肉瘤、神经内分泌肿瘤

(NET)和腹膜间皮瘤等。虽然腹膜播散的机制仍不清楚,但已知其与肿瘤细胞的直接播散、穿孔和血液转移有关。以往由于腹膜-血浆屏障的存在,药物从血液进入到腹膜的过程受限,因此,全身化学疗法(静脉注射)对于控制或治愈腹膜播散一直具有抵抗性。

2.1 CRS+HIPEC 概述 在上述背景下,提出了通过腹膜的CRS和术中HIPEC的组合来改善治愈率和生存率的概念以针对局限性腹膜播散,旨在通过结合壁侧腹膜切除和器官切除(脏侧腹膜切除),完全切除肉眼可见的肿瘤,并通过HIPEC消灭残留微小肿瘤。因此,在CRS中,为了增加HIPEC使用的抗癌药物的组织穿透深度,重要的是将肉眼残留肿瘤的大小尽可能减小(1~2 mm以下),需要在术中做出具体判断,需要考虑到器官切除导致的并发症增加和术后功能或QOL下降等不利因素以及根治率提高带来的肿瘤学优势。一般而言,在小肠和小肠系膜广泛受累、存在腹膜后(输尿管)浸润、门静脉部位(胆管)浸润等情况下,实现CRS既困难又意义不大。通常在进行了CRS之后,在消化道吻合前用抗癌药物进行腹腔灌注30~90 min(HIPEC)。

HIPEC是通过直接加热细胞以达到细胞死亡,并利用加温增强抗癌药物的杀伤作用。基础实验结果表明,将培养细胞从41.5℃加热至46.5℃时,生存曲线的斜率在>42.5℃后急剧增加,并报告了细胞死亡现象。因此,43℃被称为断点,如果要达到相同的杀伤效果,则温度每升高1℃需要减少一半的加热时间,而降低1℃则需要4倍的加热时间。因此,HIPEC治疗时间以43℃等效加温时间(thermal dose)作为指标进行,并且重点进行温度管理。thermal dose根据 $CEM43^{\circ}C = tR(43 - T)$ (t:加热时间“分钟”,T:平均升温温度“摄氏度”,R:常数,“ $T(t) > 43^{\circ}C$ 时, $R = 0.5$;当 $T(t) < 43^{\circ}C$ 时, $R = 0.25$ ”)计算得出。例如,在想要达

到与43℃ 30 min相同效果的情况下,在44℃下需要15 min,在42℃下则需要120 min的加热时间。

HIPEC的优点包括:(1)由于药物吸收入血较少,可以给予高浓度的抗癌药物。(2)热量增加了抗癌药物对组织的穿透深度。(3)热量增强了抗癌药物的细胞毒性。(4)热量本身具有抗肿瘤效果。(5)通过术中操作搅匀,可以使抗癌药物和热量均匀分布到全腹膜。(6)回流期间可以纠正各种生理参数(如体温、凝血、循环动态等)。缺点包括:(1)基本上只进行1次手术,无法重复给药。(2)由于部分腹腔内给药的抗癌药物会在一定程度上进入血液循环,因此,在使用时需要注意术后骨髓抑制(粒细胞和血小板减少)以及肾功能损害(如顺铂等)的可能性。

2.2 腹膜播散的疾病分期(staging)和治愈切除程度(curability) 关于腹膜播散的外科切除治疗效果,无论是对于癌还是其他情况,普遍的预后因素是病变范围和手术切除程度。在国际讨论或合作研究等场合中,共享这些共同的术语和概念是非常重要的。最常用来评估腹膜(转移)病变范围的方法是通过量化播散病灶的分布和大小来计算腹膜播散指数(PCI),将腹腔内分为13个区域,并根据每个区域中最大病变的大小进行评分(0分:无肉眼可见肿瘤;1分:肿瘤<0.5 cm;2分:肿瘤0.5~5.0 cm以下;3分:肿瘤>5.0 cm或为融合病灶)。总分以0~39分表示(图1)。

具体来说,首先将腹部整体分为9个区,即3×3的9个区。其中脐周围或者腹部中央(包括大网膜)被定义为0区,从右上腹开始按照顺时针方向依次编号为1~8的8个区。此外,还将小肠和小肠系膜分成近端空肠、远端空肠、近端回肠和远端回肠4个区域,并分别标记为9~12,共计13个区。

治愈程度分为4个等级,称为细胞减灭程度评分(com-

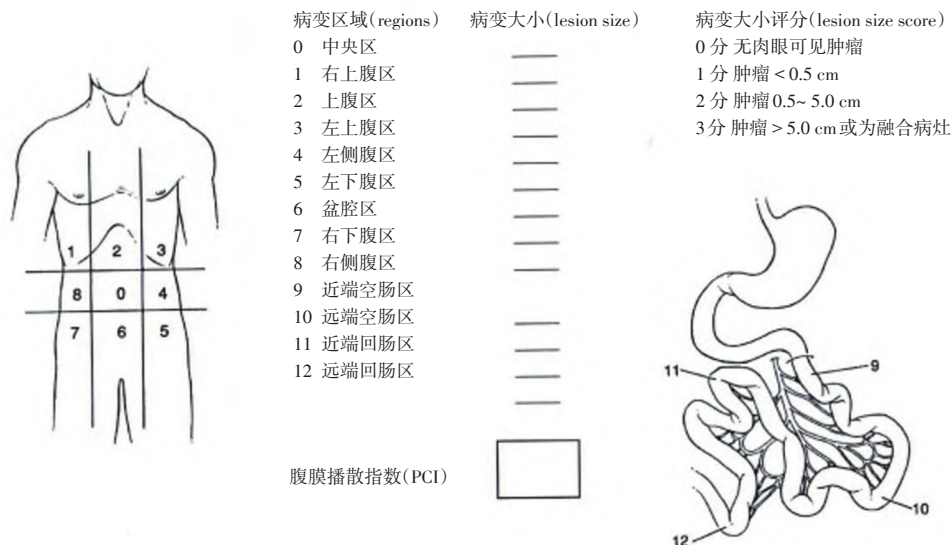


图1 腹膜播散指数(见文献[15])

pletteness of cytoreduction score, CC score)。CC-0表示没有肉眼可见的残留肿瘤,CC-1表示残留肿瘤最大直径 <2.5 mm,CC-2表示残留肿瘤直径在 2.5 mm以上但 <25 mm,CC-3表示残留肿瘤直径 ≥ 25 mm^[15]。通常将CC-0和CC-1归类为细胞完全减灭(complete cytoreduction),这是基于药物组织穿透深度约为 $2\sim 3$ mm的理论背景。

从治愈切除的角度来看,基本上只有在CRS病例中才适用HIPEC。

2.3 CRS+HIPEC的证据 对于腹膜播散,CRS+HIPEC的有效性并不高,特别是HIPEC的附加效果方面的证据水平并不高。在各种癌症中,来自世界各地的专业机构相继报告了一系列案例研究,显示出相对良好的长期预后,但高质量的随机对照试验非常有限。

针对卵巢癌腹膜播散进行的多中心Ⅲ期随机对照研究表明,CRS+HIPEC组与单纯CRS组相比,在总生存时间和无复发生存时间均显示出更好的结果(即HIPEC具有附加治疗效果),并且没有观察到不良事件^[16]。

至于结直肠癌腹膜播散,则分别于2003年和2008年发表了随机对照研究文章,在这些研究中发现CRS+HIPEC组与全身化学疗法(当时的标准化学疗法)组相比,明显延长了生存时间^[17-18]。在许多观察研究和Meta分析中,已经证明了CRS+HIPEC的有效性,并暗示了在某些病人人群中5年生存率可能达到 50% ^[19]。

法国的多中心随机对照研究(PRODIGE 7)中,针对结直肠癌腹膜播散病例比较了CRS+HIPEC(奥沙利铂)组和单纯CRS组的总生存率。结果显示,没有观察到HIPEC的附加治疗效果,反而有害(术后并发症发生率是单纯CRS组的两倍)。然而,在亚组分析中发现,在PCI为 $11\sim 15$ 等中度腹膜播散群体中,显示了HIPEC的治疗有效性^[20]。然而,这个研究存在以下问题:(1)单纯CRS组治疗效果超出预期(试验设计问题)。(2)奥沙利铂用于HIPEC药物的合理性(耐药性等问题)。(3)多个医疗机构手术技术和围手术期管理质量控制问题(如HIPEC组术后并发症发生率高)。然而无论如何,在使用HIPEC治疗下,近 40% 的病人达到了5年生存期,并确认积极切除对伴有腹膜播散、不可切除或复发结直肠癌是有效的。

以上所有论文和报告都有一个共同点,即最重要的预后因素是CC评分,其次是PCI,PCI越低(腹膜转移有限且越少),预后就越好,因此,病例选择至关重要。在经验丰富的团队中,CRS+HIPEC引起的严重并发症发生率为 $10\%\sim 20\%$,病死率约为 1% 。

2.4 CRS+HIPEC在不同类型癌的腹膜播散中适应证 对于腹膜播散,考虑应用CRS+HIPEC时必须通过多学科综合治疗协作组(MDT)或癌症委员会的评估和讨论。关于CRS+HIPEC在不同类型癌的腹膜播散中具体适应证,目前的共识是:(1)对于由低级别阑尾黏液性肿瘤(LAMN)或高级别阑尾黏液性肿瘤(HAMN)引起的假性黏液瘤,应考虑进行CRS+HIPEC治疗。(2)对于阑尾癌引起的腹膜播散,在

影像检查或腹腔镜探查中评估PCI。如果可以进行肿瘤细胞减灭手术,则应考虑CRS+HIPEC。对于高度异型和低分化癌病例,在考虑CRS+HIPEC之前应先考虑术前化学治疗。(3)对于恶性腹膜间皮瘤的治疗应根据疾病类型进行考虑。对于上皮型和低PCI的双相型,如果可以完全减灭,则应考虑CRS+HIPEC。对于肉瘤型,是否适合进行CRS+HIPEC应由MDT或癌症委员会仔细评估。(4)对于卵巢癌腹膜转移,如果可以完全减灭,则应考虑在新辅助化疗后由经验丰富的团队执行CRS+HIPEC。(5)对于结直肠癌腹膜转移,需要进行PCI评估。轻度到中度($PCI < 15\sim 20$)病例,在术前化疗后通过MDT或癌症委员会讨论后可以考虑单纯CRS或者CRS+HIPEC。高度PCI病例的手术可行性需仔细评估。(6)对于胃癌腹膜播散,首先应优先考虑术前化学疗法,然后评估是否可以完全减灭切除。强烈推荐进行腹腔镜探查和腹腔积液细胞学检查。CRS+HIPEC只适用于轻度PCI的情况下可实现完全减灭切除的病人。

对于CRS+HIPEC治疗腹膜播散的有效性,考虑到病例选择范围和治疗效果等因素,可能会因癌类型而有所不同。一般认为,生物学恶性程度较低(主要是阑尾原发)的腹膜假性黏液瘤、部分腹膜间皮瘤以及卵巢癌腹膜播散等的CRS+HIPEC治疗效果较好;而结直肠癌腹膜播散持续存在,并且高恶性程度的胃癌腹膜播散病人群在CRS+HIPEC中获益有限。

尽管HIPEC是一种历史相对较长的治疗方法,但其临床效果的证据并不充分。实际上,不同医疗机构在使用HIPEC时药物选择、剂量、给药时间、设定温度、施行时间等方面存在很大差异,并没有达成一致意见。因此,在外科医生和肿瘤内科医生合作下,根据迄今为止获得的知识基础上进行适当的临床试验,并进一步验证更多证据是必要的。对于选择病人以及关于HIPEC使用药物、耐受性、投药量、投药时间等问题还需要进一步验证。

3 胃癌腹膜转移的诊疗策略

近年来,由于幽门螺杆菌感染率的下降等原因,胃癌的患病率呈下降趋势。然而,在日本恶性肿瘤导致的死亡原因中,胃癌在男性中排名第2位,在女性中排名第5位。因此,对于预防、诊断和治疗胃癌等措施也非常重要(国家癌症中心癌症信息服务2020年统计数据)。进展期胃癌最常见的死亡原因是腹膜播散,并且在胃癌治疗中如何控制腹膜播散对治疗效果起着决定性作用。胃癌的腹膜播散转移通常表现为小结节散在型或弥漫浸润型,在常规影像诊断下很难捕捉到其早期变化。此外,随着腹膜播散的进展,会出现腹腔积液、肠梗阻、水肿和胆管狭窄等症状,严重影响病人QOL,并妨碍化学治疗的持续进行。迄今为止,针对具有转移的进展期胃癌进行了许多大规模临床试验,并提供了大量证据,总结为胃癌治疗指南。然而,关于腹膜播散的专门证据较少,目前推荐采用统一的治疗作为标准治疗。在这种情况下,日本《腹膜播散诊疗指南(2021

版)》针对腹膜播散发行,并总结了当前关于胃癌腹膜播种的证据,并提供了治疗策略的指导方针。

3.1 日本第6版《胃癌治疗指南》中对腹膜播散的描述

2021年7月发布的日本第6版《胃癌治疗指南》摘录了与胃癌腹膜播散有关的描述和临床问题(CQ),主要包括如下几点。

在CQ6中,对于晚期胃癌术后预防腹膜播散和大网膜切除的问题,目前正在进行JCOG1711 随机对照Ⅲ期临床研究,尚缺乏证据支持,因此,按照以往的惯例,“弱推荐进行大网膜切除”。虽然还在等待对照研究的结果,但从JCOG1001 研究中发现,在大网膜切除手术中加入网膜囊切除并没有改善预后效果。因此,未来可能不再推荐这种手术方法^[21]。

在CQ9中,对于“是否推荐进行腹腔镜探查来确定晚期胃癌的治疗方针?”这个问题,虽然没有明确规定适应证,但对于可能存在腹膜播散风险较高的较大的3型和4型胃癌以及严重淋巴结转移等情况,“弱推荐进行腹腔镜探查手术”。

在CQ11中,提到了与转化手术相关的CQ。对于具有非治愈因素的进展期胃癌,包括没有症状的腹膜播散等情况,仅进行胃切除并不能改善预后效果,在JCOG进行的REGATTA 试验中已经证实,并推荐进行化学疗法^[22]。然而,在化学疗法施行后进行转化手术方面,则被称为“在特定条件下弱推荐”。这些条件包括:通过化学疗法获得一定抗肿瘤效果、持续有效,并且能够判断出可以进行R0切除。

在CQ19中,对于“是否推荐化学疗法用于无法口服或伴有大量腹腔积液的高度腹膜转移病例?”这个问题,回答是“弱推荐在仔细评估全身状态后进行化学疗法”。目前没有对照研究证明可以显著延长生存期的治疗方案,但作为初次治疗选择的方案包括5-FU/L-LV 疗法、FOLFOX4 疗法、5-FU 持续静注疗法,在二线治疗中考虑使用w-nab-PTX 疗法、w-sb-PTX 疗法、雷莫芦单抗(Ramucirumab)+紫杉醇(Paclitaxel)等。

以上是最新胃癌诊疗指南关于胃癌腹膜播散的描述,但可以看出这是一个非常缺乏证据支持的领域。

3.2 腹膜播散的诊疗指南

日本《腹膜播散诊疗指南(2021版)》的胃癌腹膜播散部分中,将重要的日常诊疗项目分为7类,并设定了共25个CQ。具体包括胃癌腹膜播散的分类、诊断、治疗、POCY1、预防复发、缓解治疗和随访。接下来,将对与胃癌腹膜播散治疗策略相关的重要CQ进行解释说明。

3.2.1 胃癌腹膜播散的分类

在制定胃癌腹膜播散的治疗策略时,腹膜播散分类是很重要的。日本《胃癌处理规约(第15版)》规定了P1abc 分类,另外也常使用PCI,并且已有报告显示与预后相关。需要注意的是,这些分类在影像诊断中很困难,只能通过腹腔镜检查和开腹探查手术来进行诊断。

3.2.2 胃癌腹膜播散的诊断

胃癌腹膜播散很少呈现大

肠癌那样的大结节,仅凭影像所见很难确诊。因此,在进行诊断时应考虑其他肿瘤标记物和腹部检查等临床症状,并“弱推荐”使用这些信息进行诊断(CQ4)。对于怀疑存在腹膜播散的晚期胃癌病人,也“弱推荐”进行诊断性腹腔镜探查,与《胃癌治疗指南》一致(CQ6)。此外,在判断是否需要行转化手术来治疗经过药物治疗后有效的腹膜播散病例时,“弱推荐”进行诊断性腹腔镜探查(CQ7)。

3.2.3 胃癌腹膜播散的治疗

3.2.3.1 药物治疗

对于具有腹膜播散的胃癌,标准治疗是全身化学疗法,与胃癌诊疗指南一致,并被CQ8 强烈推荐。根据腹膜播散诊疗指南,进一步设定了关于腹腔内化学疗法的CQ10,并且虽然在日本不属于保险支付范围,但基于Ishigami 等^[23]进行的标准治疗(口服S-1 加静脉注射顺铂)与口服S-1+紫杉醇(经静脉和腹腔内注射)疗法进行比较的Ⅲ期临床研究(Phoenix-GC 试验)结果,将其作为“弱推荐”。关于这一点,意见分歧很大。在亚组分析中发现,在存在盆腔以外的腹腔积液、未分化型胃癌等情况下,使用腹腔内化学疗法可以得到良好预后,并且可以长期使用该方案进行治疗,因此判断为“弱推荐”。

3.2.3.2 HIPEC

HIPEC 是一种相对常见的治疗方法,但在日本目前并未纳入保险,除了少数机构外并未实施。虽然有散见的报告显示HIPEC 的有效性,但由于缺乏与标准治疗进行的对照研究,因此,“不推荐”应用该方法(CQ12、13)。

3.2.3.3 全腹膜切除术

有报道称,使用HIPEC 与全腹膜切除术联合治疗可以显著改善治疗效果,但这种手术具有很高的侵袭性,并且需要专业的术后管理技巧。此外,手术后并发症的发生率较高,因此,强烈建议不要进行这个手术。

3.2.3.4 手术治疗和术后治疗

针对胃癌腹膜播散,设置了3个临床问题。CQ14 是关于可切除P1a 病例的根治手术,虽然没有明确证据支持,但通过治愈性切除后进行辅助化疗可以取得良好效果,因此,弱推荐执行。CQ15 是关于腹膜播散的胃癌的转化手术的研究,虽然没有对比手术和非手术的研究,但由于化学疗法取得了成功并且达到了可行的转化手术,R0 手术后病人的预后良好,因此,弱推荐进行这种手术。CQ16 是关于转化手术后的术后化疗。由于胃癌腹膜播散转化手术后复发率较高,并且在大多数情况下,如果整体情况允许,通常会进行术后化疗,因此,强烈建议尽可能进行术后化疗。根据Kitayama 等^[24]的报告,在接受Phoenix 方案治疗的胃癌腹膜播散病人中,成功完成化疗并进行转化手术的病人有良好预后。在这种情况下,R0 手术和R1/R2 手术之间没有显著差异。这表明即使不能总是实现R0 手术,成功的化疗和能够在手术后继续有效治疗对延长生存期至关重要。

3.2.4 对于显微镜下腹膜播散阳性(POCY1)的治疗

处理POCY1 的胃癌也很重要。CQ19 提出,如果在手术时发现POCY1 是否推荐标准胃切除术(包括D2 淋巴结清扫)。然而,在包括名古屋大学在内的多中心研究结果中发现,在

标准手术后进行术后化学疗法,预计5年生存率约为25%,因此,对于POCY1胃癌,“弱推荐”进行标准手术。

CQ20是关于在治疗开始前通过诊断性腹腔镜探查诊断为POCY1的情况下,是否应该先进行化学疗法的问题。虽然手术优先还是化学疗法优先尚未得到证明,但由于可以预测病人的预后情况,并且已经有一些病例表明,在进行化学疗法后变成CY0并接受R0手术的病人预后良好,因此,与CQ19相反,“弱推荐”进行这种治疗方法。

CQ21与CQ19有关,但对于POCY1情况,通过标准手术+术后化学疗法可以保证一定的预后。因此,强烈推荐进行术后化学疗法。Yamaguchi等^[10]通过多个医疗机构的回顾性分析来验证P1a或CY1病例中术前化学疗法是否会影响预后。结果显示,无论是否进行术前化学疗法,均没有发现预后存在显著差异,但是经过术前化学疗法使得病人能够达到POCY0并且进行R0切除的群组具有良好的预后,这表明通过术前化学疗法可以选择手术适应证,从而实现治疗筛选的可能性。

3.2.5 缓解治疗 关于缓解治疗,CQ24建议对腹膜播散引起的伴随症状(消化道狭窄、水肿、胆管狭窄)进行观察性缓解治疗(如缓解手术和支架治疗)。有报道称,在经过缓解治疗改善全身状态后,添加化学药物治疗可以延长预后^[25]。在胃癌诊疗指南中也同样将此作为“弱推荐”。关于无细胞腹腔积液浓缩回输(cell-free concentrated ascites reinfusion therapy, CART)治疗大量腹腔积液病人的CQ问题,腹膜播散指南认为其可以改善症状并节约血液制品的使用,并将其定为“弱推荐”,但是在《胃癌治疗指南》中由于没有与腹腔积液穿刺进行比较研究,“无法明确推荐”。在CART治疗中应充分考虑设施条件和病人情况来确定适应证。

3.3 对于胃癌腹膜播散的治疗策略 根据目前的医学证据,腹膜播散的诊断在影像学诊断方面存在局限性,需要结合诊断性腹腔镜探查、临床症状和肿瘤标记物来进行判断,并进行治疗选择和变更。治疗方面,药物治疗是主要方法,但对于针对腹膜播散的大剂量化学药物腹腔内疗法也存在一些长期有效并且副反应较轻的个别案例,未来仍需通过临床研究积累证据。在欧美进行的HIPEC和一些机构进行的全腹膜切除术,由于其过度侵袭性且缺乏循证医学证据证明其有效性,因此,被认为是“不推荐”(CQ12、13)或者“强烈建议不要进行”(CQ17、18)。然而,在POCY1方面,对先行手术+术后辅助化学疗法持保留态度(CQ20)。另一方面,在诊断为POCY1之前接受化学疗法并取得成功的病人中,手术具有良好的预后。同时也发现无效病例预后不佳,并且可以根据手术适应证选择合适的病人。对于P1病例转化手术来说,重要的是考虑到化学疗法是否奏效、奏效是否持续以及手术利益和风险,并作出决策。

最后,腹膜播散是胃癌晚期诊疗中最常见且治疗困难的情况之一。在参考指南的基础上,重要的是充分考虑每

例病人的状态和背景,并在保持QOL的同时进行治疗。

4 胰腺癌腹膜播散的治疗策略及手术

胰腺癌是一种难治性的消化系统癌症,也是预后最差的消化系统癌症之一。根据日本国家癌症研究中心的统计数据显示,每年约有约4万例患上这种疾病,并且有约3.6万例死亡。其5年生存率仅为8.5%,被认为是导致癌症死亡的第4大原因。其中一个原因是,在初次诊断时,80%~90%的病人被诊断为无法手术切除。腹膜播散会导致腹腔积液积聚和肠道梗阻等,并伴随着不同程度的肿瘤相关症状如腹胀、腹痛等。因此,化学治疗时间缩减并且二线化学治疗施行率较低,并导致了预后不良。此外,药物给药途径限于口服或静脉注射时很难有效转移到腹腔内部,从而难以得到足够的治疗效果,其中位生存时间仅为6~7周。要提高胰腺癌病人的治疗效果,必须改善无法切除的胰腺癌病人的预后。

4.1 胰腺癌腹膜播散的诊断 胰腺癌腹膜播散的诊断过程通常可以分为病理学诊断和影像学诊断两部分。在病理学检查方面,当出现因腹腔积液积聚而导致的腹胀症状时,通过对抽取的腹腔积液进行细胞检查可以发现癌细胞;另外,在超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)下观察到腹腔积液后,通过EUS引导下进行穿刺并采集到腹腔积液样本,并且发现其中有癌细胞也可以做出诊断。此外,在开放手术或腹腔镜手术中,如果在腹膜上发现可疑播散结节,并且该区域组织检查显示恶性特征,则也可以做出诊断。在影像检查方面,CT扫描可用于观察多个结节性病变或饼状大网膜(omental cakes),氟代脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描(FDG/PET-CT)则可用于观察异常积聚图像来进行诊断。通常作为影像诊断的首选方法应该是进行增强CT检查,并在需要时补充进行MRI或者FDG/PET-CT检查。

然而,根据影像诊断远处转移存在一定的限制。目前有报道仍有约10%被判断为可以进行根治切除的胰腺癌病人,在开放手术时发现了远处转移且无法进行切除^[26]。日本关西医科大学对513例被诊断为可切除或接近可切除胰腺癌的病人进行了远处转移的调查,结果发现27例(4.4%)出现了肉眼可见的腹膜播散,并且在包括肝转移和显微镜下腹膜播散(经腹腔灌洗细胞阳性)在内的远处转移中占21%^[27]。其他研究结果也表明,在可切除胰腺癌病人中进行诊断性腹腔镜探查后,约20%的病人被认为不适合手术,暗示着诊断性腹腔镜检查具有一定价值^[28]。

据此,可以认为腹腔镜探查对于诊断包括无法通过影像检查诊断的腹膜播散和微小远处转移是有用的。然而,考虑到手术带来的即使很小的并发症风险,以及费用和手术负担等因素,对所有被判断为可切除或接近可切除型胰腺癌病人进行腹腔镜探查是困难的。因此,需要找到某些指标作为适应诊断性腹腔镜探查的依据。

日本关西医科大学对513例可切除或边缘可切除胰腺

癌病人进行了远处转移风险因素的分析,发现CA19-9水平 ≥ 150 kU/L且原发灶肿瘤直径 ≥ 30 mm以及胰体尾部癌是风险因素^[27]。针对符合这些条件的病人,建议积极进行腹腔镜探查。通过设定包括腹膜播散在内的远处转移高危人群,可以有效地进行诊断性腹腔镜探查,并有助于更准确的诊断。

4.2 胰腺癌的显微镜下腹膜播散 《腹膜播散诊疗指南2021版》将肉眼腹膜播散(P1)定义为通过影像检查或手术确认的腹膜病变,将显微镜下腹膜播散(CY1)定义为在腹腔积液或盆腔冲洗液细胞学中检测到恶性细胞。另一方面,在《胰腺癌处理规约(第7版)》中,P1被定义为远处转移(M1),但CY1不包括在M1范畴内。因此,对于没有明显远处转移且局部病变可切除的胰腺癌普遍进行根治性切除术。虽然有报道表明,在胰腺癌根治性切除术中,对于具有CY0和CY1的病例预后差异无统计学意义,但也有报告显示CY1病例预后显著较差^[29]。因此,关于如何处理胰腺癌CY1病例的讨论一直在进行中。

根据美国癌症联合委员会(AJCC)第8版和美国国家综合癌症网络(NCCN)的诊疗指南,CY1被认为与M1等效。此外,在一项针对日本胰腺癌病人进行的大规模回顾性研究中,涉及1970例接受了根治切除手术的病人,结果显示CY阳性组的平均生存时间为17.5个月,而CY阴性组为29.4个月。该研究报告指出CY1与不良预后显著相关^[30]。基于这些发现,日本《腹膜播散诊疗指南2021版》建议对于存在显微镜下腹膜播散的胰腺癌(P0、CY1),不应先行进行手术治疗。日本《胰腺癌治疗指南(2022版)》也对于有腹腔积液细胞学阳性结果的胰腺癌是否推荐外科治疗提出了临床问题,并修订为“对于有腹腔积液细胞学阳性结果的胰腺癌,建议不先进行手术外科治疗”。

对于具有微小腹膜播散的胰腺癌(P0、CY1),Ariake等^[31]报告,在仅存在CY1的胰腺癌病人中,留置腹腔引流管,并定期评估从引流管采集到的CY进行全身化学疗法,在CY转阴性时进行根治切除手术可以取得良好的结果。对于这些病人的治疗还需要进一步研究结果来确认,但在通过化学疗法等控制CY1后进行根治切除手术可能成为未来治疗方向之一。

4.3 胰腺癌腹膜播散的标准治疗 对于具有远处转移的胰腺癌,标准治疗是化学疗法。作为一线治疗,推荐使用吉西他滨+白蛋白紫杉醇(Gemcitabine+nab-Paclitaxel, GnP)或奥沙利铂+伊立替康+氟尿嘧啶(FOLFIRINOX, FFX)。

在MPACT试验中,对于远处转移的腹膜播散胰腺癌(占4%)进行了GnP治疗,有效率为23%,MST为8.5个月^[32]。同样,在PRODIGE 4/ACCORD 11试验中,对于远处转移的腹膜播散胰腺癌(占19.4%)进行了FFX治疗,有效率为32%,MST为11.1个月^[33]。由于这些研究包括了许多肝转移和肺转移病人,因而需要谨慎考虑是否在腹膜播散上能够达到相同的效果,虽然该研究结果有对象限制,但另一项回顾性研究验证了仅针对具有腹膜播散的胰腺

癌应用FFX后MST为13个月^[34]。因此,即使患有腹膜播散的胰腺癌,只要能够控制腹腔积液等并且耐受化学疗法,通过全身化学疗法可以期望达到与已知报告相当的治疗效果。此外,即使出现腹腔积液等腹膜播散引起的各种症状,同时进行利尿剂治疗或者继续化学疗法并采用CART等支持性治疗措施被认为有助于改善预后。

4.4 紫杉醇腹腔内给药治疗 对于具有腹膜播散的胰腺癌,通过进行标准治疗可以获得一定的治疗效果,但并不足够。以卵巢癌和胃癌等除胰腺癌外易发生腹膜播散的肿瘤为例,在这些病人中进行了紫杉醇(paclitaxel)腹腔内给药治疗,并确认了其高效的治疗效果。日本进行了一项多中心合作研究,旨在验证对于:(1)影像上可切除的胰腺癌并且P1型的病人以及(2)不可切除的局部晚期胰腺癌并且P1或CY1型的病人,腹腔内灌注紫杉醇的有效性。首先,对于33例病人进行了S-1+紫杉醇经静脉/腹腔内给药的治疗,结果显示有效率为36%,MST为16.3个月。接下来,对46例同样的病人进行了目前标准治疗之一的GnP+紫杉醇腹腔内给药治疗,结果显示有效率为24%,MST为14.5个月^[35]。虽然这些都是相对较小规模II期临床试验,但仍然取得了比较良好的治疗效果。

Yamamoto等^[36]比较了43例病人接受腹腔内给药治疗(i.p.-PTX组)和49例病人接受标准治疗(包括单用紫杉醇或S-1的对照组)的治疗结果,i.p.-PTX组的MST为17.9个月,而对照组为10.2个月,提示腹腔内应用紫杉醇能够显著改善预后($P=0.006$)。

因此,腹腔内灌注紫杉醇被期望作为一种新的治疗方法用于伴有腹膜播散的胰腺癌。然而,腹腔内灌注紫杉醇不在日本保险适用范围,目前只能在临床试验中进行。目前正在进行“对于伴有胰腺癌腹膜转移的病人使用S-1+紫杉醇静脉和腹腔灌注联合治疗的随机对照III期多中心临床研究”(jRCTs051180199)。

4.5 伴有腹膜播散的胰腺癌的转化手术治疗 转化手术(conversion surgery, CS)是指对在治疗开始前经各种检查被诊断为无法进行根治切除的病人,在通过化学(放射线)疗法等缩小肿瘤并判断可以进行切除之后,进行的根治性切除手术。

尽管化学疗法对于无法手术切除的胰腺癌的治疗效果有所提高,但胰腺癌的根治仍然只能通过外科手术来实现。在胰腺癌中,即使初诊时被诊断为无法切除,经过化学疗法后肿瘤会缩小,并且开始将其作为综合治疗之一进行转化手术,已经有报道显示病人可以长期存活^[37]。虽然没有明确的手术适应证标准,但至少需要通过各种检查确认没有远处转移,并且局部也能够预期到达R0切除是必要条件。

两项针对具有腹膜播散的胰腺癌的临床研究中^[35,38],将CS实施标准设定为肿瘤缩小、腹膜播散消失、CY阴性和CA19-9水平显著降低。结果显示,在S-1+紫杉醇经静脉/腹腔内联用疗法中,24%的病人可以接受CS;在GnP+紫杉醇腹部灌注治疗中,17%的病人可以接受CS。这些病人

被汇总并进行了长期预后分析,其中MST取得良好效果,为32.5个月,但无复发生存期间(DFS)仅为9.2个月,一半以上的病人出现了腹腔复发。此外,在比较紫杉醇腹腔内灌注与标准治疗时的报告中也表明,在92例参与者中有12例可以接受CS。虽然MST达到了27.4个月,但DFS只有8.4个月。

腹腔内给予紫杉醇可作为治疗伴有腹膜播散的胰腺癌的新方法,对于有效病人来说,可能会对预后产生改善作用。然而,仍存在一些问題,如CS术后DFS不到1年以及复发率较高等。因此,未来需要进一步研究CS的适应证、时机以及术后治疗方法等。

4.6 胰腺癌腹膜播散的治疗策略 针对胰腺癌的化疗方法已经取得了很大进展,包括二线治疗药物、分子靶向药物和免疫治疗药物等多种治疗方法,整体治疗效果也在不断提高。对于容易伴随肿块相关症状的腹膜播散,当出现这些症状时,在进行支持性治疗的同时继续进行其他治疗可能有助于改善治愈效果。紫杉醇通过腹腔内给药可能对胰腺癌腹膜播散有效,但目前还需要等待正在进行的Ⅲ期临床研究的结果来确定其是否会成为一个选择方案。

此外,对于转化治疗取得成功的病人进行转化后手术可能有助于进一步改善预后。目前关于转化手术适应证的标准并不明确,在各个机构中仍在试错中进行,但为了避免增加不必要的手术,应该制定严格的标准并正确实施可能会获得长期生存的机会。希望能够推动对并发腹膜播散胰腺癌治疗方法的临床研究,并确定适应证和方法,以改善预后。

5 结直肠癌腹膜播散的治疗策略和手术

结直肠癌的腹膜播散被认为是一种预后不良且难以治疗的疾病状态,与血行性转移如肝转移和肺转移相比,切除手术的证据较少,药物治疗效果也较差,很快就会出现腹腔积液和肠梗阻等并发症,并经历预后不良的过程。近年来,从日本关于P1/P2播散切除的有效性报告以及药物治疗的进展中可以推断结直肠癌腹膜播散的预后逐渐改善。

根据日本《大肠癌治疗指南(2022年版)》,强烈推荐在局限性转移(P1、P2)情况下进行切除手术,只要手术不是过度侵袭,就可以同时切除原发灶和腹膜转移灶。此外,《腹膜播散诊疗指南(2021版)》与《大肠癌治疗指南(2022年版)》类似,强烈推荐对可实现R0切除的腹膜播散进行切除。

此外,《腹膜播散诊疗指南(2021版)》对在欧美进行的CRS+HIPEC进行了讨论,但是由于缺乏足够的证据支持,在目前阶段无法明确推荐。

5.1 针对结直肠癌腹膜播散的手术治疗

5.1.1 针对同时性局限性转移(P1、P2)的手术治疗 根据日本《大肠癌治疗指南(2022年版)》,对于局限性转移(P1、P2),如果手术非过度侵袭,建议同时切除原发灶和腹膜转移灶。此外,在《腹膜播散诊疗指南(2021版)》中也提到,

对于同时存在腹膜播散的Ⅳ期结直肠癌病人,如果可以进行完全减灭手术,则强烈推荐在切除原发灶的同时切除腹膜播散灶。无论是哪种记录都强调了日本大肠癌研究会进行的多中心合作研究项目“腹膜播散分级”的重要性^[39],该研究回顾性分析了1991—2007年期间564例伴有腹膜播散的结直肠癌病例。其中28%接受R0手术,研究比较了接受和未接受R0手术的病人的预后情况。结果显示,施行R0手术组的5年生存率为32.4%,而非施行组仅为4.7%,表明施行R0手术组的预后更好。此外,P1、P2病例同时无血行转移被认为是进行R0手术的重要因素,并且认为应积极考虑切除局限性转移灶。针对未进行R0手术的P1、P2病例,在该研究中也指出术后辅助化学疗法为独立的预后因素,并且在腹膜播散诊疗指南中弱推荐进行该治疗措施。

5.1.2 针对广泛转移的(P3)的手术治疗 在《大肠癌治疗指南(2022年版)》中提到如果广泛腹膜转移,在国外已经报道了CRS+HIPEC的有效性。然而,这种治疗只在少数医疗机构进行,并且日本目前几乎没有相关治疗经验,因此,并不适用于一般医疗机构。由于缺乏日本国内证据支持,在《腹膜播散诊疗指南(2021版)》中也无法明确推荐CRS+HIPEC。因此,在常规诊疗中全身化学治疗被认为是首选方法。

5.1.3 针对异时性腹膜播散复发的手术治疗 针对异时性腹膜播散复发的手术,除了CRS+HIPEC少数病例的报告之外,《腹膜播散诊疗指南(2021版)》也将其作为未来的研究课题进行重点关注。

5.2 针对结直肠癌腹膜播散的药物治疗 对于无法切除的大肠癌,包括腹膜播散在内,全身化学疗法被认为是标准治疗。在《腹膜播散诊疗指南(2021版)》中,强烈推荐对存在腹膜播散的结直肠癌选择与无腹膜播散的无法切除的结直肠癌同样进行全身化学疗法,同样也强烈推荐选择相似的治疗方案。虽然有报道称全身化学疗法对于腹膜播散的效果有限,但通过应用奥沙利铂、伊立替康和分子靶向药物,不可切除的腹膜播散病人的预后已经得到改善。然而,伴有腹膜播散的病人随着播散进展往往会出现消化道梗阻和腹腔积液等问题导致口服药物困难以及全身状态恶化,因此,在施行化学疗法时需要注意。特别是对于存在肠梗阻的病人来说,伊立替康使用困难,血管生成抑制剂由于存在消化道穿孔风险,则需谨慎使用,因此,在发生消化道梗阻之前先考虑使用伊立替康也是一种选择。

5.3 针对结直肠癌腹膜播散的CRS+HIPEC 近些年,CRS+HIPEC疗法在欧美的专业机构中有效性的报告逐渐增加,并被纳入欧美指南,但日本的治疗经验较少,目前,在日本《腹膜播散诊疗指南(2021版)》中并没有明确推荐该方法。腹膜切除同时进行CRS是Sugar Baker在1990年代提出的一种方法,它涉及切除壁侧腹膜,并根据需要进行器官联合切除(如子宫附件、脾脏、结肠、小肠、胃和胆囊等)。为了肿瘤细胞减灭,会进行HIPEC治疗,在温度为41~43℃的生理盐水中加入抗癌药物,并在腹腔内灌注

30~90 min。加热温度和时间以及使用的抗癌药物因医院而异,但常用的抗癌药物包括奥沙利铂等铂类化合物和丝裂霉素C。作为CRS+HIPEC治疗指标,播散程度也使用PCI来评估,肿瘤细胞减灭程度同样使用CCS来评价。在日本一些医疗机构,对于同时性和异时性腹膜播散,目前只对能够进行细胞完全减灭(CC0、CC1)的病例进行CRS+HIPEC治疗。CRS不会进行广泛的腹膜切除,而是仅限于肿瘤周围有播散存在的腹膜切除和器官切除,并通过HIPEC来治疗微小播散。近年来,日本在进行CRS+HIPEC,认为维持术后QOL以及保持整体健康状态非常重要。在HIPEC中使用的药物、加热时间和加热温度也因不同机构而异。

关于CRS+HIPEC的文献报道很多,但多是回顾性研究,随机对照研究较少。根据Huang等^[40]报告的包括76篇文献的Meta分析结果,CRS+HIPEC组的MST为29个月,而对照组的MST为17.9个月,报告称前者优于后者(HR 2.67, 95%CI 2.21~3.23, $P < 0.00001$)。在该Meta分析中比较了用于HIPEC的药物包括丝裂霉素C和奥沙利铂两组,在两组之间差异无统计学意义,并且无论哪一组都显示出CRS+HIPEC组与对照组相比差异具有统计学意义且预后较好的结果。

2021年,法国多个中心进行了一项名为PRODIGE 7的随机对照研究^[20],该研究比较了CRS+HIPEC组和单纯CRS组的预后情况,结果显示,两组病人的中位总生存期分别为41.7个月和41.2个月,两组之间差异没有统计学意义,表明HIPEC并未带来额外的预后效果。此外,在术后30 d内发生3级以上术后并发症的发生率差异没有统计学意义,但在术后31至60 d期间,CRS+HIPEC组的发生率为26%,而单纯CRS组为15%,两组间差异具有统计学意义。虽然行CRS手术可以得到良好的预后结果,但由于>31 d出现并发症的风险较高,并未证实HIPEC具有额外优势,因此推荐使用单纯CRS。然而,在该研究中存在样本量的问题,85%的病人在术前接受FOLFOX化疗,并且HIPEC也使用了奥沙利铂,还有一些问题,比如HIPEC的加温时间等。此外,在亚组分析中,对于PCI 11~15的中度播散病例显示了HIPEC的有效性,因此应谨慎否定所有HIPEC治疗。根据上述PRODIGE 7的结果,来自国际腹膜播散学会(PSOGI)的19个国家的专家报告了这些结果对CRS+HIPEC治疗的影响以及当前治疗实践。大多数专家认为,尽管PRODIGE 7的结果不否定HIPEC,但也使HIPEC受到了一些影响,如使用丝裂霉素C进行HIPEC、延长HIPEC灌注时间、减少了推荐CRS+HIPEC的数量、从指南中删除该项治疗和保险赔偿减少等。未来需要进一步研究以确立最佳的HIPEC治疗方法。

5.4 对于结直肠癌腹膜播散的治疗策略 总之,在过去被认为难以治愈或控制的结直肠癌腹膜播散现象在近年来通过新的治疗方法取得了一定程度上改善效果这一点上可以看出其预后已经有所提升。然而,在今后还需进一步探讨确定如何判断哪些情况下可采用外科手术、如何处理

异时性结直肠癌腹膜播散问题以及确认使用HIPEC是否具备合理性等问题都将成为亟待解决和验证的课题。

6 腹膜假性黏液瘤

腹膜假性黏液瘤(pseudomyxoma peritone, PMP)的典型情况是指阑尾的黏液性肿瘤(低级别黏液肿瘤)破裂并在腹腔内积聚大量黏液的病理状态。原发部位约90%为阑尾,7%为卵巢,3%为其他部位。恶性程度范围广泛,从典型的低级别到接近癌变的高级别都有。在PMP中,通常会随着时间推移出现凝胶样黏液,并最终填满腹腔。由于PMP通常不引起血行转移或淋巴结转移,在过去经常被误认为是良性疾病,但随着时间推移会逐渐进展成为腹胀、肠梗阻、营养不良甚至呼吸系统并发症等,并最终导致死亡。因此,目前认为PMP应该被称为“交界恶性”状态。由于PMP是一种罕见的疾病,在日本多通过手术来进行诊断。

6.1 诊断 作为初发症状的诊断包括腹胀、腹部肿块和盆腔肿块,但也可能表现为急性阑尾炎或腹股沟疝等并发症。引起腹部肿块的原因通常是饼状大网膜(omental cake)或卵巢肿瘤。随着健康体检的普及和影像诊断技术的进步,通过血液肿瘤标记物水平升高和超声检查发现腹腔积液积聚,进行精确CT扫描以检查腹腔积液积聚原因而达到诊断的情况越来越多。也多出现其他疾病检查过程中偶然通过CT进行诊断的情况。在大多数情况下,CT扫描可以诊断出腹腔积液积聚。如果在肝或脾表面有扇贝形变迹象,则提示有黏液在腹膜内积聚,即PMP,仅凭此即可进行诊断。还需要确认是否存在阑尾囊样增大并伴有钙化,或者无法确认正常阑尾存在。其他提示腹膜恶性疾病的影像包括大网膜混浊和散在结节以及确认饼状大网膜。在妇科学中,常常需要进行腹腔镜手术来诊断卵巢肿瘤的腹膜播散,但如果缺乏术前CT对阑尾病变的确认,则考虑遗漏。虽然需要通过上下消化道内镜检查等方法排除其他消化系统癌症,但PMP通常不会出现淋巴结转移或血液转移,如果发现这些情况,则需要考虑其他疾病的可能性。此外,阑尾开口处可能出现红肿或类似黏膜下肿物的情况,但也经常没有异常发现。

CT检查明确提示存在黏液的情况下,可以不进行穿刺检查。但也可能会尝试经腹或经阴道的穿刺。在PMP的典型病例中,由于成分是黏稠的黏液,一般的穿刺针无法很好地抽取,这也是其特征之一。此外,大多数腹腔积液细胞学检查结果为Class III级别,如果是浆液性,则怀疑为恶性程度较高(high grade)的PMP。然而,在诊断上应避免不必要的穿刺。血液检查中肿瘤标记物水平特别是CEA值常升高,但如果CEA > 100 $\mu\text{g/L}$,则多表明异型度较高(high grade)的PMP。在腹胀症状病人中,常伴有营养不良和凝血功能障碍等情况。

6.2 诊断时机和治疗策略 手术前,积极考虑PMP的可能性非常重要。如果在剖腹探查中确认了黏液积聚,并明确了PMP的诊断,为了不妨碍后续的腹膜切除手术,尽量减

少手术范围,并将病人转到专业中心进行治疗。

6.2.1 诊断性腹腔镜探查 如果剖腹探查是出于诊断目的或者用于切除未穿孔的阑尾黏液瘤但观察到有黏液积聚时,可能并不需要进行原发灶切除,只需进行最小限度活检即可。理想情况下,最好能够确认腹腔内黏液的分布和特征,特别是任何涉及小肠和小肠系膜的病变。

6.2.2 原发灶的切除与淋巴结清扫 在阑尾原发病例中,建议只进行阑尾切除或盲肠切除。由于淋巴结转移的频率较低,不需要进行伴有回盲部切除的淋巴结清扫。相反,在回盲部手术过程中形成的剥离面或经过清扫的手术平面可能会附着黏液或黏液性结节,可能导致腹膜切除时难以实现根治性切除。如果是原发病灶是高级别,则允许在腹膜切除时进行淋巴结清扫。

6.2.3 卵巢原发或伴有卵巢肿大的情况 在妇科诊断为卵巢肿瘤腹膜播散后,进行开腹探查并确诊为PMP,此时常会请消化外科会诊。通常情况下,子宫切除时按照卵巢癌标准进行,但在子宫切除时,输尿管可能会被移位,或者输尿管经过子宫动脉上下分支的背侧即所谓的输尿管隧道段,这种情况下很难同时切除盆腔内的腹膜。因此,最好只进行双侧附件切除。

6.2.4 腹部症状严重的情况 出现腹腔间隔室综合征时应尽快进行开腹引流、原发灶切除和卵巢切除等。然而,对于腹胀严重、口服摄入不足导致营养不良,并且全身麻醉也不耐受的病例,有时需要穿刺引流。由于黏稠度较高,一般的细管无法有效引流,因此,需要使用粗引流管进行引流。这种情况下,由于无法避免肿瘤在穿刺部位种植,所以在行腹膜切除时要尽量选择在腹部正中位置穿刺,以便更容易地移除穿刺点处的腹壁组织。

6.3 手术 在欧美地区,对于PMP的标准治疗是进行肿瘤细胞减灭术(CRS)并联合腹腔热灌注化学疗法(HIPEC)。CRS+HIPEC是一种高侵袭性手术,通常需要约10 h时间。在欧美先进国家中心化管理,该手术可以实现病例的积累,并且报道了随着手术技巧稳定和长期效果改善而降低复发率的结果,目前已成为标准治疗方法^[41]。

在日本,对于CRS,如果肝门部有严重病变,会请求肝胆胰外科进行切除。另外,不需要切除没有病变的腹膜区域。CRS是通过结合这些技术来实现的,其定义为肉眼下完全切除病灶或残留肿瘤直径 < 2.5 mm。在完成CRS后,理论上HIPEC中抗癌药物可以达到深度为2.5 mm的组织。HIPEC采用coliseum技术将腹壁吊起,并以42~43 °C温度和10 mg/m² MMC灌注1 h,然后再重建消化道,在低位前切除术中还要预防性地回肠造口。此外,在手术后早期(第1~4天)进行术后早期使用5-FU 15 mg/kg进行腹腔内化疗(early postoperative intraperitoneal chemotherapy, EP-IC)。

对于那些肉眼上难以治愈的病例,即在小肠和小肠系膜中有严重浸润的高度异型的高级别病例,行肿瘤姑息性减灭切除(major tumour debulking, MTD)来缓解症状。具体而言,通常会进行原发灶切除(阑尾、盲肠和回盲部切除

等)+双侧附件切除+大网膜切除。在必须选择MTD的情况下,由于肿瘤的进展、浸润和压迫等原因,往往已经失去了正常解剖结构。这种手术比较困难,并且平均需要约5 h。但至少术后1~2年内可以缓解症状和改善QOL。

7 卵巢癌腹膜播散的治疗策略和手术

在日本《腹膜播散诊疗指南(2021版)》中,关于卵巢癌的记载极少。是因为在日本腹膜播散研究会提出针对卵巢癌制定指南的建议时,由于卵巢癌治疗指南已经包括了所有内容,因此,腹膜播散研究会就没有特意关于卵巢癌的问题展开讨论。日本《卵巢癌治疗指南》的第1版于2004年发行,2020年该指南的标题也变更为《卵巢癌·输卵管癌·腹膜癌治疗指南》。这是因为卵巢癌和输卵管癌、原发性腹膜癌本质上是同一病症,其治疗策略是相同的。卵巢癌,输卵管癌和原发性腹膜癌(以下统称为卵巢癌)的特点是:首先,与其他腹腔内器官的癌症不同,肿瘤最初就暴露在腹腔内,虽然肉眼上看起来肿瘤被包裹在卵巢中,也很可能存在微观的腹膜播散。其次,大多数卵巢癌对化学治疗有相当高的一线治疗效果(总体上 $> 60\% \sim 70\%$),因此,在卵巢癌尤其是晚期卵巢癌的一线治疗中,化学治疗是必选项。基于这两点考虑,针对卵巢癌的治疗策略是以腹腔内播散为前提的,卵巢癌的治疗是手术和化学疗法的综合治疗。

7.1 早期卵巢癌的手术 早期卵巢癌的定义是指肉眼上癌细胞仅限于卵巢的情况,可以通过手术完全切除原发灶。然而,正如前面提到的,卵巢癌可能存在微观腹膜播散或淋巴结隐匿转移等情况,除了切除肿瘤外,主要是从病理学上检索周边组织或可转移器官中是否存在肉眼无法鉴定的转移灶,在癌细胞扩散至卵巢以外部位时,则不再属于早期,并且需要术后化疗来确定是否需要进一步治疗。其手术方式规定为双侧附件切除,单纯子宫全切除,盆腔和腹膜后淋巴结清扫(活检),结肠下大网膜切除和腹膜多处活检、腹腔细胞学诊断。

7.2 进展期卵巢癌的手术 进展期卵巢癌的特点是肉眼可见的播散病灶在盆腔和腹腔内扩散。在消化道癌中,癌细胞发生于管腔内,如果超过了浆膜层并暴露在腹膜表面上,则被认为晚期。而且,在伴有腹腔内播散时,往往不适合进行外科手术切除。而卵巢癌本身就假设存在类似于这种情况(即腹腔内播散),因此,需要建立相应的治疗体系。这一点是导致一般消化系统外科医生和妇科肿瘤医生之间对是否进行手术的判断标准产生认识差异的原因。

初次肿瘤细胞减灭术(primary debulking surgery, PDS)和间隔性肿瘤细胞减灭术(interval debulking surgery, IDS)是治疗进展期卵巢癌的手术和化学疗法的综合治疗。被认为是黄金标准的方法是,在首次手术中尽可能切除播散灶和转移灶,然后进行辅助化学疗法。另一种选择是在无法进行PDS或者被认为过于侵袭性时,先进行术前化学疗法(neoadjuvant chemotherapy, NACT),然后再进行IDS,并进一步添加化学疗法。关于使用PDS还是IDS,在妇科肿

瘤领域有不同观点。

卵巢癌的治疗方案通常是手术和化学疗法的综合治疗。手术治疗伴有腹膜播散的晚期癌症的目的是切除播散肿瘤,即减瘤手术(debulking surgery),其目标是将肉眼残余肿瘤降至0。这种减瘤手术不仅包括切除原发病灶,还包括切除播散或转移的病灶。有播散病灶的肠管切除和吻合、脾切除、肝脏部分切除、腹膜切除(腹膜剥离)、横膈膜切除等,有时还进行胸膜播散病灶的切除。

在卵巢癌初发时的治疗中,通常首先进行PDS以达到R0切除。然而,在无法通过PDS实现R0切除的情况下,允许在NACT后进行IDS。关于采用PDS还是IDS,在妇科肿瘤领域长期存在争议,并且很难得出结论。支持PDS派主张通过在化学治疗之前尽量减少肿瘤负荷来增强其有效性,以减少对化学治疗产生耐药;而支持IDS派则强调即使进行了PDS,腹腔内仍会残留微小播散灶,因此,术后需要化学治疗,并指出如果无法施行化学治疗,则预后不良;同时也强调高度侵袭性的PDS可能会导致失去接受最重要的卵巢癌治疗—化学治疗的机会。

在一项针对多发进展期卵巢癌的PDS对比NACT+IDS的随机对照研究中,由于两组之间在总生存期(OS)方面差异无统计学意义,因此,行NACT+IDS的病例正在增加。然而,支持PDS的人认为,没有OS差异是因为该研究包括了技术水平低下的中心,在限定具有高度手术技能的中心时,PDS应该优于NACT+IDS,并提出了这样的主张。为了证明这一点,一项多中心RCT研究TRUST(NCT02828618)正在进行中,该研究对国际妇产科联盟(FIGO)分期ⅢB~ⅣB卵巢癌病人直接手术或新辅助化疗手术的OS进行比较。试验中心有严格的筛选标准,包括R0率>50%,以确保手术质量。该试验的结果预计将于2024年公布。

总之,虽然目前关于PDS和NACT+IDS哪种策略更好还没有定论,但无论使用哪种策略,在减瘤手术结果中都需要达到肉眼无残余肿瘤(R0),否则就相当于没有进行手术。基于这种现状,现实可行的治疗策略是:影像所见可以达成R0可能性很大时一般选择进行PDS,而在影像判断困难时,经过腹腔镜探查后确定可以实现R0,则可以直接通过开放手术进行PDS。另外,在进展期卵巢癌的腹膜后淋巴结清扫方面,在以德国为中心进行的随机对照试验表明,其并未对生存率有所改善,并且不被推荐。

7.3 对于复发性卵巢癌的手术治疗 针对复发性卵巢癌的分类,通常将初次化疗结束后至复发期间不足6个月的情况称为铂抵抗性复发(platinum resistant recurrence, PRR),而>6个月者则称为铂敏感度复发(platinum sensitive recurrence, PSR)。这种分类在决定如何进行化学治疗方面是重要的判断标准,同时也是手术治疗适应证的重要参考。

在PRR的情况下,通常认为手术治疗除了缓解症状之外没有适应证。然而,在PSR的情况下,意见存在分歧。国际合作试验GOG213结果显示,在PSR病人中,在化学治疗

前进行外科切除并没有明显优势^[42]。然而,在德国主导的DESKTOP III试验中^[43],先行手术再进行化学治疗的群组表现出更长的生存期。关于这两个试验结果不同的原因有各种说法,但最合理的解释是GOG213试验中加入了贝伐单抗与化学治疗联用,而DESKTOP III试验中几乎没有使用该药物。这两个试验结果都表明,如果手术后未达到完全切除,则预后与未进行手术相当的差。因此,在复发病例中也重要考虑无法实现完全切除目标的情况下避免不必要的手术,并且需要进行术后化学治疗。从实际角度来看,在可以考虑能够通过低侵袭性手术方法实现完全切除目标时可能会选择尝试手术。

7.4 卵巢癌的化疗法 现在作为卵巢癌初发时的标准治疗是每隔3周进行1次的TC疗法,其中包括使用紫杉醇(175 mg/m²)和卡铂(AUC5-6)。作为TC疗法的进阶形式,有ddTC方案(每周80 mg/m²投药紫杉醇+每3周卡铂)和MITO-7方案(每周60 mg/m²投药紫杉醇+每周AUC2的卡铂)。在JGOG3016试验中证明,与常规TC疗法相比,ddTC方案可以改善无进展生存期、OS等指标^[44]。MITO-7方案副反应较轻且具有同等有效性^[45]。虽然ddTC方案只针对日本人进行了研究,但认为它对日本人非常有效。作为另一个选择,除了JGOG3016方案外,还有每3周给药的TC疗法加上贝伐单抗的维持治疗。

在卵巢癌化疗法结束后的维持治疗中,日本保险覆盖了奥拉帕尼和尼拉帕尼这两种PARP阻断剂。对于复发病例的化疗,在PSR的情况下,选择再次挑战并用铂类药物,在PRR的情况下,选择铂类以外的单药,根据病例的不同而决定是否在这些药物中并用贝伐单抗。另外,在PSR中,当再挑战铂类药物并用有效时,PARP抑制剂作为维持疗法有效。

卵巢癌是一种从早期就伴随着腹膜播散的疾病,因此,自20世纪80年代以来,人们一直在研究能够直接暴露于高浓度抗癌药物中的肿瘤细胞的腹腔内化学治疗(IP疗法)。尽管已有3项大规模对照试验^[46-48]结果表明顺铂IP疗法比静脉注射更有效,但由于毒性和试验设计等问题,并未成为标准治疗方法。为解决这个问题,需要进行使用低毒性卡铂的对照试验,并从2009年开始作为国际合作试验进行了与静脉注射治疗相比较的卡铂IP疗法^[49]。结果显示,在无进展生存期方面,卡铂IP疗法显著优于静脉注射疗法。这个结果意味着将会有保险报销并且可以在日常诊断中使用卡铂IP疗法。

参考文献

- [1] Kastelein AW, Vos LMC, de Jong KH, et al. Embryology, anatomy, physiology and pathophysiology of the peritoneum and the peritoneal vasculature[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2019, 92: 27-36.
- [2] Yamagata S, Nakata B, Hirakawa K. Dihydropyrimidine dehydrogenase inhibitory fluoropyrimidine S-1 may be effective against peritoneal dissemination in gastric cancer[J]. *Oncol Rep*, 2004,

- 12(5):973-978.
- [3] Takashima A, Shitara K, Fujitani K, et al. Peritoneal metastasis as a predictive factor for nab-paclitaxel in patients with pretreated advanced gastric cancer: an exploratory analysis of the phase III ABSOLUTE trial [J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(1): 155-163.
 - [4] Hirata K, Hamamoto Y, Shoji H, et al. A randomized phase II trial of paclitaxel plus ramucirumab versus nab-paclitaxel plus ramucirumab for gastric cancer with peritoneal dissemination refractory to first-line therapy (WJOG10617G/P-SELECT) [J]. *JCO*, 2022, suppl 4:280.
 - [5] Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial [J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(3): 215-221.
 - [6] Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, et al. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(1): 141-148.
 - [7] Hironaka S, Ueda S, Yasui H, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(35): 4438-4444.
 - [8] Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2017, 390(10111): 2461-2471.
 - [9] Suzuki H, Yamada T, Sugaya A, et al. Retrospective analysis for the efficacy and safety of nivolumab in advanced gastric cancer patients according to ascites burden [J]. *Int J Clin Oncol*, 2021, 26(2): 370-377.
 - [10] Yamaguchi T, Takashima A, Nagashima K, et al. Efficacy of postoperative chemotherapy after resection that leaves no macroscopically visible disease of gastric cancer with positive peritoneal lavage cytology (CY1) or localized peritoneum metastasis (P1a): A multicenter retrospective study [J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(1): 284-292.
 - [11] Nakajima TE, Yamaguchi K, Boku N, et al. Randomized phase II/III study of 5-fluorouracil/l-leucovorin versus 5-fluorouracil/l-leucovorin plus paclitaxel administered to patients with severe peritoneal metastases of gastric cancer (JCOG1108/WJOG7312G) [J]. *Gastric Cancer*, 2020, 23(4): 677-688.
 - [12] Masuishi T, Nakajima TE, Yamazaki K, et al. WJOG10517G: a multicenter phase II study of mFOLFOX6 in gastric cancer patients with severe peritoneal metastases [J]. *Future Oncol*, 2020, 16(20): 1417-1424.
 - [13] Katai H, Ishikawa T, Akazawa K, et al. Five-year survival analysis of surgically resected gastric cancer cases in Japan: a retrospective analysis of more than 100,000 patients from the nationwide registry of the Japanese Gastric Cancer Association (2001-2007) [J]. *Gastric Cancer*, 2018, 21(1): 144-154.
 - [14] Yamaguchi K, Yoshida K, Tanahashi T, et al. The long-term survival of stage IV gastric cancer patients with conversion therapy [J]. *Gastric Cancer*, 2018, 21(2): 315-323.
 - [15] Harmon RL, Sugarbaker PH. Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer [J]. *Int Semin Surg Oncol*, 2005, 2(1): 3.
 - [16] 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.
 - [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.
 - [18] 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.
 - [19] 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.
 - [20] 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.
 - [21] Kurokawa Y, Doki Y, Mizusawa J, et al. Bursectomy versus omentectomy alone for resectable gastric cancer (JCOG1001): a phase 3, open-label, randomised controlled trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3(7): 460-468.
 - [22] Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(3): 309-318.
 - [23] Ishigami H, Fujiwara Y, Fukushima R, et al. Phase III trial comparing intraperitoneal and intravenous paclitaxel plus S-1 versus cisplatin plus S-1 in patients with gastric cancer with peritoneal metastasis: PHOENIX-GC trial [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(19): 1922-1929.
 - [24] Kitayama J, Ishigami H, Yamaguchi H, et al. Salvage gastrectomy after intravenous and intraperitoneal paclitaxel (PTX) administration with oral S-1 for peritoneal dissemination of advanced gastric cancer with malignant ascites [J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(2): 539-546.
 - [25] Fujitani K, Yamada M, Hirao M, et al. Optimal indications of surgical palliation for incurable advanced gastric cancer presenting with malignant gastrointestinal obstruction [J]. *Gastric Cancer*, 2011, 14(4): 353-359.

- [26] Versteijne E, Suker M, Groothuis K, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: Results of the dutch randomized phase III PREOPANC trial [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(16):1763–1773.
- [27] Sakaguchi T, Satoi S, Hashimoto D, et al. A simple risk score for detecting radiological occult metastasis in patients with resectable or borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2022, 29(2):262–270.
- [28] Ta R, O'Connor DB, Sulistijo A, et al. The role of staging laparoscopy in resectable and borderline resectable pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis [J]. *Dig Surg*, 2019, 36(3):251–260.
- [29] Satoi S, Murakami Y, Motoi F, et al. Reappraisal of peritoneal washing cytology in 984 patients with pancreatic ductal adenocarcinoma who underwent margin-negative resection [J]. *J Gastrointest Surg*, 2015, 19(1):6–14; discussion 14.
- [30] Tsuchida H, Fujii T, Mizuma M, et al. Prognostic importance of peritoneal washing cytology in patients with otherwise resectable pancreatic ductal adenocarcinoma who underwent pancreatectomy: A nationwide, cancer registry-based study from the Japan Pancreas Society [J]. *Surgery*, 2019, 166(6):997–1003.
- [31] Ariake K, Mizuma M, Motoi F, et al. Preceding systemic chemotherapy for patients with pancreatic ductal adenocarcinoma with positive peritoneal cytology provides survival benefit compared with up-front surgery [J]. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28(11):6246–6254.
- [32] Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(18):1691–1703.
- [33] Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(19):1817–1825.
- [34] Bonnet E, Mastier C, Lardy-Cléaud A, et al. FOLFIRINOX in patients with peritoneal carcinomatosis from pancreatic adenocarcinoma: a retrospective study [J]. *Curr Oncol*, 2019, 26(4):e466–e472.
- [35] Yamada S, Fujii T, Yamamoto T, et al. Phase I/II study of adding intraperitoneal paclitaxel in patients with pancreatic cancer and peritoneal metastasis [J]. *Br J Surg*, 2020, 107(13):1811–1817.
- [36] Yamamoto T, Satoi S, Yamaki S, et al. Intraperitoneal paclitaxel treatment for patients with pancreatic ductal adenocarcinoma with peritoneal dissemination provides a survival benefit [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(5):1354.
- [37] Satoi S, Yamaue H, Kato K, et al. Role of adjuvant surgery for patients with initially unresectable pancreatic cancer with a long-term favorable response to non-surgical anti-cancer treatments: results of a project study for pancreatic surgery by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2013, 20(6):590–600.
- [38] Satoi S, Fujii T, Yanagimoto H, et al. Multicenter phase II study of intravenous and intraperitoneal paclitaxel with S-1 for pancreatic ductal adenocarcinoma patients with peritoneal metastasis [J]. *Ann Surg*, 2017, 265(2):397–401.
- [39] Kobayashi H, Kotake K, Funahashi K, et al. Clinical benefit of surgery for stage IV colorectal cancer with synchronous peritoneal metastasis [J]. *J Gastroenterol*, 2014, 49(4):646–654.
- [40] Huang CQ, Min Y, Wang SY, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of current evidence [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(33):55657–55683.
- [41] Govaerts K, Lurvink RJ, De Hingh IHJT, et al. Appendiceal tumours and pseudomyxoma peritonei: Literature review with PSOG/EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis and treatment [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2021, 47(1):11–35.
- [42] Coleman RL, Spirtos NM, Enserro D, et al. Secondary surgical cytoreduction for recurrent ovarian cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(20):1929–1939.
- [43] Harter P, Sehouli J, Vergote I, et al. Randomized trial of cytoreductive surgery for relapsed ovarian cancer [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(23):2123–2131.
- [44] Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, et al. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(10):1020–1026.
- [45] Pignata S, Scambia G, Katsaros D, et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(4):396–405.
- [46] Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer [J]. *N Engl J Med*, 1996, 335(26):1950–1955.
- [47] Markman M, Bundy BN, Alberts DS, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(4):1001–1007.
- [48] Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(1):34–43.
- [49] Fujiwara K, Aotani E, Hamano T, et al. A randomized Phase II/III trial of 3 weekly intraperitoneal versus intravenous carboplatin in combination with intravenous weekly dose-dense paclitaxel for newly diagnosed ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2011, 41(2):278–282.