

- 4-10 ng/mL[J]. Int J Nanomedicine, 2017, 12(3):5399-5407.
- [21] DEL MISTRO G, CERVO S, MANSUTTI E, et al. Surface-enhanced Raman spectroscopy of urine for prostate cancer detection: a preliminary study[J]. Anal Bioanal Chem, 2015, 407(12):3271-3275.
- [22] WANG J R, XIA C, YANG L, et al. DNA nanofirecrackers assembled through hybridization Chain reaction for ultrasensitive SERS immunoassay of prostate specific antigen[J]. Anal Chem, 2020, 92(5):4046-4052.
- [23] BIZZARRI A R, CANNISTRARO S. Toward cancer diagnostics of the tumor suppressor p53 by surface enhanced raman spectroscopy[J]. Sensors, 2020, 20(24):7153.
- [24] LIMA A M F, DANIEL C R, NAVARRO R S, et al. Discrimination of non-melanoma skin cancer and keratosis from normal skin tissue in vivo and ex vivo by Raman spectroscopy[J]. Vib Spectrosc, 2018, 100:131-141.
- [25] GUERRINI L, ALVAREZ-PUEBLA R A. Surface-enhanced Raman spectroscopy in cancer diagnosis, prognosis and monitoring[J]. Cancers, 2019, 11(6):748.
- [26] KAMINSKA A, SZYMBORSKI T, WITKOWSKA E, et al. Detection of circulating tumor cells using membrane-based SERS platform: a new diagnostic approach for 'liquid biopsy'[J]. Nanomaterials (Basel), 2019, 9(3):366.
- [27] HASSOUN M, SCHIE I W, TOLSTIK T, et al. Surface-enhanced Raman spectroscopy of cell lysates mixed with Silver nanoparticles for tumor classification[J]. Beilstein J Nanotechnol, 2017, 8(10):1183-1190.
- [28] ABRAMCZYK H, IMIELA A, BROŹEK-PŁUSKA B, et al. Aberrant protein phosphorylation in cancer by using raman biomarkers[J]. Cancers, 2019, 11(12):2017.
- [29] LI D, JIANG L, PIPER J A, et al. Sensitive and multiplexed sers nanotags for the detection of cytokines secreted by lymphoma[J]. ACS Sens, 2019, 4(9):2507-2514.
- (收稿日期:2021-12-16 修回日期:2022-04-08)
- 综 述 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.17.035

腹腔热灌注化疗应用于阑尾黏液腺癌的研究进展

李 华^{1,2}综述, 朱 鹏^{1△}审校

1. 重庆医科大学附属第二医院胃肠肛肠外科, 重庆 400000; 2. 重庆市南川区人民医院胃肠外科, 重庆 408400

关键词: 阑尾黏液腺癌; 腹膜假性黏液瘤; 腹腔热灌注化疗; 临床效果

中图法分类号: R735.8

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)17-2433-04

阑尾黏液腺癌(AMCA)是阑尾的一种罕见的异质性恶性肿瘤,近几十年来阑尾黏液性病变的分类和管理一直存在着争议,最近其病理分类和处理方式有所改变^[1]。2016 年国际腹膜表面肿瘤小组(PSOGI)共识将 AMCA 划分为阑尾黏液性肿瘤中存在侵袭性浸润生长的一种^[2],其中,肿瘤组织中印戒细胞>50%的可划分为印戒细胞癌^[3]。AMCA 呈浸润性生长,其分泌的黏液可穿透阑尾壁,并以胶状沉积物的形式扩散到腹膜腔,阑尾破裂亦可引起肿瘤的腹腔播散^[4-5]。出现腹腔播散的患者愈后往往不佳,其手术后极易复发,且静脉化疗的效果极不理想,目前,如何有效地预防和处理 AMCA 的腹膜转移仍是临床上的一大难题^[6]。

腹腔热灌注化疗(HIPEC)是通过将含有化疗药物的灌注液加热到治疗温度,灌注到肿瘤患者的腹腔内,维持一定的时间,以预防和治疗腹膜癌及其引起的恶性腹水的一种治疗技术。其不仅可提高肿瘤微环境中化疗药物的浓度,还可通过热损伤原理,在保护正常机体细胞的同时杀灭肿瘤细胞。肿瘤减灭术

配合 HIPEC 已成为有腹膜转移的卵巢癌、胃癌及结肠癌的有效治疗方式。HIPEC 对伴有腹腔广泛转移的 AMCA 是否有类似的良好效果目前还存在争议^[7]。本文拟系统性回顾 HIPEC 的机制和采用 HIPEC 治疗 AMCA 的临床特点,阐述 HIPEC 对伴有广泛腹膜转移的 AMCA 的治疗效果。

1 HIPEC 的历史演变及作用机制

HIPEC 是腹腔恶性肿瘤的一种辅助治疗手段,能够有效地预防和治疗腹腔内恶性肿瘤导致的腹膜转移及其引起的恶性腹水等并发症。1980 年 SPRATT 首次报道了使用专门的机器进行热灌注和化疗治疗腹膜恶性肿瘤,证实了热灌注化疗在腹膜假性黏液瘤辅助治疗中的安全性及有效性^[8]。HIPEC 技术不断改进与创新,根据化疗液是否循环灌入分为灌注液后内生场持续加热化疗、非循环式热灌注化疗和持续循环热灌注化疗这 3 种类型。崔书中等^[9]研发了一种精准的 HIPEC 方法,其治疗温度为 43℃,控温精度±0.1℃,灌注速度在 400~600 mL/min,流量控制精度±5%,取得了良好的临床效果。随着腹

△ 通信作者, E-mail: zhupengcyfe@126.com。

腔内灌注技术的发展,一些新的 HIPEC 技术正逐渐应用到临床中来,加压腹腔化疗(PIPAC)是一种将化疗药物雾化形成烟雾产生更高的药物浓度和渗透性的新技术,在 PIPAC 过程中,腹腔镜通道建立 12 mm Hg 的气腹,用微型泵将化疗溶液(约为正常全身剂量的 10%)雾化泵入密闭的腹腔内,以 0.5~0.7 mL/s 的流速和 300 PSI 的最大压力雾化化疗药物并维持 30 min,从而达到治疗效果^[10]。

腹膜是覆盖在肌层结缔组织之上的单层间皮细胞,腹膜内有 5 层结缔组织和间皮细胞层,总厚度约为 90 μm ,腹膜内的血管很少,存在的血管距腹膜表面约 40 μm ,结缔组织和间皮细胞层共同构成了腹膜屏障^[8]。HIPEC 药物是高分子量的亲水性药物,能够穿透 2~5 mm 的组织深度,无法通过腹膜屏障,导致腹腔内暴露最大,增加局部化疗浓度,降低全身毒性^[11]。向腹腔内灌注化疗药物的温度,通常维持在 40~43 $^{\circ}\text{C}$ 。腹腔内温度的调节,以及长时间暴露后的大量细胞破坏,在细胞和组织水平上增强了 HIPEC 药物的细胞毒性,并导致热休克蛋白的产生,进而消除残留的癌细胞。腹内压的增加被认为有助于组织摄取和肿瘤内药物浓度维持。FACY 等^[12]在动物模型上的实验表明,增加腹腔内压力可以增强化疗药物进入腹膜的穿透性,研究显示最大的腹膜壁层压力比内脏多 25 cm H_2O ,高流速可以缩短 HIPEC 过程中灌注液达到和维持目标温度的时间,从而导致更高的温度梯度,这可能会潜在地提高化疗药物细胞毒性的速率,不增强穿透深度,方法可行且耐受性好。将化疗药物与温热灌注液混合加热到一定温度,灌注到恶性肿瘤患者的腹腔内,通过高温对肿瘤的直接杀伤效应、高温与化疗药物抗肿瘤的协同作用及灌注液的机械冲洗作用,使得 HIPEC 对腹腔的游离癌细胞和微小转移灶有良好的杀灭作用^[8]。

2 HIPEC 治疗 AMCA 的临床效果

阑尾黏液性肿瘤是上皮肿瘤的亚组,这种肿瘤以其丰富的黏蛋白产生而闻名,是腹膜假性黏液瘤(PMP)的主要原因。PMP 是一种以腹腔内大量黏液积聚为特征的临床疾病^[13]。最新的 PSOGI 分类将 PMP 分为 4 个亚型^[14], (1)无细胞黏液蛋白:黏液蛋白无肿瘤上皮;(2)低级别腹膜黏液瘤:细胞学上级别低,有丝分裂少,黏液上皮很少($<20\%$ 肿瘤体积);(3)高级别黏液瘤:丰富的肿瘤性黏液上皮($\geq 20\%$ 肿瘤体积),并存在以下一种或多种临床特征,细胞学检查高级别,肿瘤浸润邻近组织,血管淋巴或神经周围浸润,筛网样生长;(4)高级别黏液性腹膜癌伴印戒细胞。阑尾黏液性肿瘤因其黏液上皮细胞穿透阑尾壁并以腹膜植入物的形式扩散至阑尾外,通过腹膜黏液沉

积物扩散,腹膜腔转变为黏性的半固体黏蛋白,其中可发现腺癌细胞^[15]。

AMCA 的临床治疗效果不佳,单纯手术切除术后容易出现腹膜的种植转移,影响患者的预后。MA 等^[16]回顾性分析 50 例 AMCA 患者的治疗结果显示,AMCA 患者中位总生存期为 24 个月,2 年、3 年和 5 年生存率分别为 53%、24% 和 8%。SOLOMON 等^[17]对 156 例低级别阑尾黏液性肿瘤患者进行回顾性分析发现,腹腔内复发率为 14.7%,所有复发均为腹膜复发并于 5 年内发生;1 年、3 年和 5 年无病生存率分别为 95.5%、83.4% 和 78.3%。马晓龙等^[18]认为低级别阑尾黏液性肿瘤在疾病早期阶段可对原发病灶行根治性切除;对于可进行手术切除的 PMP 患者,细胞减灭术联合 HIPEC 是更佳的治疗策略。队列研究证实 HIPEC 能够改善 PMP 患者的术后生存质量^[19]。宣卓琦等^[20]认为 AMCA 合并穿孔,即使淋巴结阴性、切缘阴性,也应行阑尾切除术+HIPEC。HIPEC 在技术上是可行和安全的,对于有腹膜复发风险的阑尾黏液性肿瘤患者来说是一个潜在的选择^[21]。

HIPEC 的实施通常采用开放腹腔方式或关闭腹腔方式进行,开放腹腔方式是在手术过程中用牵开器抬高腹壁皮肤边缘,将化疗药物直接加入至腹腔内,并搅动腹腔内容物,使药物充分接触腹膜;关闭腹腔方式是手术结束后,通过预留在腹腔内的引流管,将化疗药物注入腹腔内,通过循环装置使化疗药物在腹腔内循环,充分接触腹膜后,通过引流管排出体外。开放腹腔方式由于热量的弥散,很难达到高热及恒温状态,操作人员可能直接或间接的接触到化疗药物,暴露在化疗药物的细胞毒性之下。相比而言,关闭腹腔方式预先放置流入和流出的引流管,并关闭腹腔,极大地限制了手术室工作人员接触化疗药物的风险,并且保证灌注液温度的恒定。关闭腹腔方式的另一个主要优点是能够快速实现和保持热疗,因为热损失最小,并且可导致腹腔内压力升高,从而防止肿瘤组织穿透腹膜^[22]。开放式 HIPEC 与封闭式 HIPEC 治疗在手术及严重并发症发生率上无明显差异,关闭 HIPEC 90 d 的再入院率较高,而开放 HIPEC 90 d 的病死率较高^[23]。临床应用中更多的医务工作者选择关闭腹腔方式对患者进行治疗。

如何选择合适的化疗药物、腹腔内的灌注总量、时间及灌注温度等问题影响了 HIPEC 的临床应用,理想的药物应该具有腹膜组织浓度高,并且对肿瘤有很高的渗透性的特点,只有这样才能让化疗溶液通过腹膜和深层腹膜腔缓慢扩散,从而降低全身暴露的风险。化疗药物的给药方案可分为基于体表面积

(BSA)和基于浓度的给药方案。大多数研究使用基于 BSA 计算药物剂量,类似于全身化疗方案。这些方案采用 BSA 作为衡量腹膜有效接触面积的指标,有学者通过测量人与大鼠的腹膜表面面积,发现实际腹膜表面积与计算出的 BSA 之间并不完全一致^[23]。LEMOINE 等^[24]在一项临床研究中证实了较低的化疗灌注液浓度会延缓化疗药物的清除,并导致较低的全身毒性,从而得出扩散的驱动力是腹膜浓度而不是腹膜剂量的结论。根据上述结论结合扩散模型可以假设,浓度较低的化疗溶液对癌结节和正常组织的渗透程度较低,但高浓度的化疗溶液随着容积的增加,不仅会导致扩散面增加,也会导致从腹膜间隙转移到血浆的药物量增加^[24]。HIPEC 常用的化疗药物包括丝裂霉素 C、铂类化疗药物、阿霉素、5-氟尿嘧啶和紫杉烷类,新的抗肿瘤药物如美法兰等^[25]。奥沙利铂是第三代铂复合物,有研究已证实其对结肠和阑尾肿瘤具有细胞毒性^[25]。根据 PSOGI 最新建议,奥沙利铂可替代丝裂霉素 C 用于 HIPEC,对于高级别 PMP 患者或 PMP 伴印戒细胞患者,可考虑采用新辅助化疗药物^[26]。接受奥沙利铂 HIPEC 治疗的患者与接受丝裂霉素 C 治疗的患者比较,术后并发症增加,包括肠道张力减弱、腹腔内感染和尿路感染^[27]。

随着现代生物技术的发展,国内学者研发了更适合同国情的中国腹腔热灌注化疗(C-HIPEC)技术^[8],对具体的操作流程进行了规范。(1)实施 C-HIPEC 时,既可选择单一给药,也可联合序贯给药,药物选择除考虑原发病种类外,也要参考患者以往对化疗药物的敏感性,同时兼顾药物本身的特性,如药物对腹腔肿瘤的穿透力、腹膜吸收率、热疗对腹膜的刺激性等;(2)灌注温度在 $(43.0 \pm 0.1)^\circ\text{C}$;(3)灌注时间和次数:灌注时间为 60~90 min,一般为 60 min,多次 C-HIPEC 时,每次治疗间隔 24 h;预防性 C-HIPEC 1 次,治疗性 C-HIPEC 1~3 次,视患者情况可以增加 3~5 次;(4)灌注液容量:有效灌注液一般 4~6 L,以充盈腹腔和循环通畅为原则。(5)灌注速度在 400~600 mL/min。

HIPEC 常见的不良反应包括便秘、腹泻、恶心、呕吐和腹痛,但这些不良反应不会导致严重的后果。与此同时,HIPEC 潜在的并发症包括感染、出血、邻近腹部器官的损伤和伤口愈合不良等。患有多个并发症或器官功能障碍或营养状况不佳的患者发生上述并发症的风险更高,因此多学科团队术前筛查具有重要意义^[28]。有研究报道 HIPEC 治疗后出现包裹性腹膜硬化^[29]。

3 HIPEC 治疗 AMCA 的现状与展望

HIPEC 受到了国内外学者的关注及研究,其疗

效得到了充分的证实,越来越广泛地应用到临床中。随着研究的深入,对阑尾黏液性肿瘤的病理分型越来越规范,HIPEC 治疗 AMCA 的疗效也得到了肯定。然而,许多问题仍有待解决,包括最佳的腹腔内化疗药物和剂量,腹腔内化疗的最佳时间和顺序,进一步降低发病率的策略,以及将从这些干预措施中获益最多的患者群体的筛选,患者如何获得更好的疗效及较少的不良反应等。相信通过未来更多研究体系的逐步探索及 HIPEC 新药的研发,AMCA 的治疗将逐渐规范,联合化疗、HIPEC 及手术治疗将给 AMCA 患者带来新希望。

参考文献

- [1] BELÉN M G, FERNANDO M M, ANA B M, et al. A retrospective analysis and literature review of neoplastic appendiceal mucinous lesions[J]. BMC Surg, 2021, 21(1): 79.
- [2] CARRN J, CECIL T D, MOHAMED F, et al. A consensus for classification and pathologic reporting of pseudomyxoma peritonei and associated appendiceal neoplasia: the results of the peritoneal surface oncology group international(PSOGI) modified delphi process[J]. Am J Surg Pathol, 2016, 40(1): 14-26.
- [3] 王林茹, 叶菊香, 石雪迎. 阑尾黏液性肿瘤的病理诊断及发生机制研究进展[J]. 临床与实验病理学杂志, 2020, 36(2): 178-181.
- [4] AKBULUT S, SAHIN T T. Comment on management and prognosis of low-grade appendiceal mucinous neoplasms: a clinicopathologic analysis of 50 cases[J]. Eur J Surg Oncol, 2020, 46(12): 2338-2338.
- [4] 倪紫微, 柴玲珊, 周静, 等. 低级别阑尾黏液性肿瘤 35 例临床病理特点分析[J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41(8): 924-927.
- [5] RAJEEV R, TURAGA K K. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery in the management of peritoneal carcinomatosis[J]. Cancer Control, 2016, 23(1): 36-46.
- [6] 许明芳, 蹇丹, 彭红, 等. 原发性阑尾黏液腺癌 30 例临床特征分析[J]. 解放军医学杂志, 2021, 46(1): 42-48.
- [7] SPRATT J S, ADCOCK R A, MUSKOVIN M, et al. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy[J]. Cancer Res, 1980, 40(2): 256-260.
- [8] 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.
- [9] 崔书中, 于洪. 胃癌腹腔热灌注化疗现状与展望[J/CD]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2014, 6(2): 70-72.
- [10] 王宁, 于鹏杰, 张成武. 腹腔加压气溶胶化疗在胃癌腹膜转移中的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2021, 48(22): 1181-1186.

- [11] FIELD SA C, LU P W, LI G Z, et al. Current practices and future steps for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy[J]. *Curr Probl Surg*, 2020, 57(3):100727.
- [12] FACY O, COMBIER C, POUSSIER M, et al. High pressure does not counterbalance the advantages of open techniques over closed techniques during heated intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin[J]. *Am J Surg Pathol*, 2014, 157(1):72-78.
- [13] SOUCISSEM L, LANSOM J, ALSHAHRANI M S, et al. Mucinous appendiceal neoplasms with or without pseudomyxoma peritonei: a review [J]. *ANZ J Surg*, 2020, 90(10):1888-1894.
- [14] GOVAERTS K, LURVINK R J, DE H I, et al. Appendiceal tumours and pseudomyxoma peritonei: literature review with PSOGI/EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis and treatment[J]. *Surg Oncol*, 2021, 47(1):11-35.
- [15] 韩松, 李雪伟, 赵鹏翔, 等. 阑尾低级别黏液性肿瘤临床诊治的研究进展[J]. *中华解剖与临床杂志*, 2019, 24(5):512-515.
- [16] MA R, WANG B, ZHAI X, et al. Management and prognostic prediction of appendiceal mucinous adenocarcinoma with peritoneal metastasis: a single center study in China [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1):280.
- [17] SOLOMON D, BEKHOR E, LEIGH N, et al. Surveillance of low-grade appendiceal mucinous neoplasms with peritoneal metastases after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: are 5 years enough? A multisite experience [J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(1):147-153.
- [18] 马晓龙, 王锡山. 阑尾黏液性肿瘤的诊治进展[J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2020, 12(6):600-604.
- [19] KUSAMURAS, BARRETTA F, YONEMURA Y, et al. The role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in pseudomyxoma peritonei after cytoreductive surgery[J]. *JAMA Surg*, 2021, 156(3):e206363.
- [20] 宣卓琦, 高林, 花晨. 阑尾黏液性肿瘤 30 例诊疗分析[J]. *腹部外科*, 2019, 32(4):284-286.
- [21] SOMMARIVA A, TONELLO M, DE SIMONI O, et al. Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for appendiceal tumors[J]. *Asian J Endosc Surg*, 2020, 13(4):614-617.
- [22] GOLDENSHLUGER M, ZIPPEL D, BEN-YAACOV A, et al. Core body temperature but not intraabdominal pressure predicts postoperative complications following closed-system hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) administration[J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(3):660-666.
- [23] LEITING J L, CLOYD J M, AHMED A, et al. Comparison of open and closed hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: results from the United States hyperthermic intraperitoneal chemotherapy collaborative[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2020, 12(7):756-767.
- [24] LEMOINE L, SUGARBAKER P, VAN DER SPEETEN K. Drugs, doses, and durations of intraperitoneal chemotherapy: standardising HIPEC and EPIC for colorectal, appendiceal, gastric, ovarian peritoneal surface malignancies and peritoneal mesothelioma[J]. *Int J Hyperthermia*, 2017, 33(5):582-592.
- [25] SARDI A, JIMENEZ W, NIERODA C, et al. Melphalan: a promising agent in patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(3):908-914.
- [26] MATIAS-GARCÍA B, MENDOZA-MORENO F, BLASCO-MARTÍNEZ A, et al. A retrospective analysis and literature review of neoplastic appendiceal mucinous lesions[J]. *BMC Surg*, 2021, 21(1):79.
- [27] SPIEGELBERG J, NEEFF H, HOLZNER P, et al. Comparison of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy regimens for treatment of peritoneal-metastasized colorectal cancer[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2020, 12(8):903-917.
- [28] MORGAN R, TUN S, ENG O S. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: an overview 412[J]. *J Palliat Med*, 2021, 24(4):621-622.
- [29] MANGAN C, MOINUDDIN Z, SUMMERS A, et al. Encapsulating peritoneal sclerosis following hyperthermic intraperitoneal chemotherapy[J]. *ANZ J Surg*, 2019, 89(10):E468-E469.

(收稿日期:2022-01-16 修回日期:2022-04-23)