

# 中国肿瘤整合诊治指南:腹膜肿瘤(胃肠肿瘤部分)

中国抗癌协会腹膜肿瘤专业委员会

**【摘要】** 腹膜肿瘤发病率高、预后差,源于胃癌、结直肠癌和阑尾黏液瘤等的继发性腹膜肿瘤临床常见,患者数量多、治疗难、疗效差。传统观点认为,腹膜肿瘤属于晚期肿瘤,患者生存期短,仅能维持3~6个月,通常提供姑息性对症治疗。近年来,以细胞减灭术(CRS)联合腹腔热灌注化疗(HIPEC)为主的整合治疗策略对防治腹膜肿瘤疗效独特,可显著提高患者的生存率和生活质量。《中国肿瘤整合诊治指南:腹膜肿瘤》在中国抗癌协会的指导下,由腹膜肿瘤专业委员会组织国内相关领域权威专家共同完成。指南聚焦我国腹膜肿瘤流行病学特征、遗传背景及国内研究成果,以整合医学理念为引领,强调多学科整合诊治(MDT to HIM),注重“防-筛-诊-治-康”全程管理。本指南主要针对胃肠来源的腹膜肿瘤,旨在规范临床诊疗流程、提高整合诊治水平,共同促进我国胃肠腹膜肿瘤的防治工作。

**【关键词】** 腹膜肿瘤; 胃肠肿瘤; 指南

## China Anti-Cancer Association (CACA) guidelines for holistic integrative management of cancer-peritoneal tumours from gastrointestinal tract

Chinese Society of Peritoneal Oncology, China Anti-Cancer Association

\*Corresponding author: Cui Shuzhong, Email: cuishuzhong@gzhmu.edu.cn

**【Abstract】** Peritoneal tumours have a large population and a poor prognosis with limited therapeutic options available, and are common originated from gastric, colorectal, appendix and other cancers. Traditionally, peritoneal tumours have long been considered to be a terminal condition with a median survival of 3-6 months, and the palliative symptomatic treatment is recommended. Recently, the multimodal therapeutic strategy of cytoreductive surgery (CRS) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) has resulted in more effective on the prevention and treatment of peritoneal metastasis, which can significantly improve the survival and quality of life. Under the guidance of the China Anti-Cancer Association (CACA), the *China Anti-Cancer Association (CACA) guidelines for holistic integrative management of cancer-peritoneal tumours from gastrointestinal tract* was jointly completed by experts in related fields organized by the Chinese Society of Peritoneal Oncology. This guideline is guided by the concept of integrative medicine and focuses on the domestic epidemiology, genetic background and original studies. It emphasizes the multidisciplinary team to holistic integrative medicine (MDT to HIM), and pays attention to the whole-course management of "prevention, screening, diagnosis, treatment, and rehabilitation". This guideline mainly focuses on peritoneal metastasis from gastrointestinal tumours, aiming to standardize the clinical diagnosis and treatment process, and jointly promote the management of peritoneal metastasis in China.

**【Key words】** Peritoneal tumours; Gastrointestinal neoplasms; Guideline

腹膜肿瘤发病率高、预后差,随着诊疗技术的不断完善和病理诊断水平的不断提高,确诊人数每年呈上升趋势<sup>[1-4]</sup>。腹膜肿瘤主要分为原发性和继发性;原发性是一类来源于腹膜的肿瘤,常见有原发性腹膜癌和腹膜恶性间皮瘤(malignant peritoneal mesothelioma, MPM);继发性通常是指原发病灶癌细胞直接脱落种植生长,或血行腹膜转移所

致,以胃癌、结直肠癌和阑尾黏液瘤等肿瘤腹膜转移较为常见<sup>[5]</sup>。胃癌初诊时约20%的患者已有腹膜转移,约50%的患者行根治术后出现腹膜转移<sup>[6]</sup>。结直肠癌初诊时有7%~15%的患者已有腹膜转移,4%~19%的患者根治术后出现腹膜转移,其中T<sub>4</sub>期患者术后腹膜转移率高达20.0%~36.7%<sup>[7]</sup>。腹膜假黏液瘤(pseudomyxoma peritonei, PMP)是由于分泌黏蛋白的肿瘤破裂致腹腔内大量黏蛋白性腹水积聚及再分布,约90%来源于阑尾,属低度恶性肿瘤<sup>[8]</sup>。临

\*通信作者:崔书中, Email: cuishuzhong@gzhmu.edu.cn

床上,转移性、上皮源性恶性腹膜肿瘤多见,原发性、间叶源性肿瘤相对少见。

腹膜肿瘤患者数量多、治疗难、疗效不佳。传统观念认为,腹膜肿瘤属于晚期肿瘤,患者仅能维持3~6个月,通常提供姑息性对症治疗。近些年,经过国际肿瘤专家40余年的研究,探索出以细胞减灭术(cytoreductive surgery, CRS)联合腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)的全新治疗理念<sup>[9]</sup>。CRS能最大限度地切除肿瘤累及的器官及浆膜,HIPEC通过热疗、化疗、热化疗协同及机械冲刷,杀死和清除残余肿瘤组织和游离癌细胞(free cancer cell, FCC),可显著提高腹膜肿瘤的整合疗效<sup>[10-11]</sup>。CRS+HIPEC在预防和治疗恶性肿瘤腹膜种植转移、提高患者生存率和生活质量方面疗效显著,已在临床广泛推广应用<sup>[12]</sup>。

## 1 预防和筛查

1.1 预防 胃癌、结直肠癌、阑尾黏液瘤等腹腔肿瘤以手术治疗为主,手术过程中可能不可避免地产生FCC,是发生腹膜转移的病理学基础。注意术后FCC的清除,可降低腹膜转移的发生率。

(1)一级预防:主要指对原发疾病进行积极治疗,需充分切除原发癌灶,实现R0切除,严格按照无瘤原则规范操作,注意切口保护,避免挤压肿瘤,尽量避免医源性扩散,彻底清扫周围淋巴结。HIPEC可有效清除FCC、杀灭手术无法清除的亚临床病灶,降低术后腹膜转移和疾病复发的发生率,具体灌注化疗药物和溶剂的选择,应根据原发肿瘤类型及药物敏感性调整,以达到更好的预防效果。

(2)二级预防:主要指积极治疗原发疾病的同时,定期返院复查,完善相关影像学检查和肿瘤标志物的检测,若发现腹膜转移,及时行以CRS+HIPEC为主的整合治疗。

(3)三级预防:主要指对晚期患者行相关治疗,此类患者并发症较多,癌性疼痛明显,需积极采取临床对症支持治疗的策略,改善其生活质量。

## 1.2 筛查

(1)一般风险人群的筛查:继发性腹膜肿瘤一般风险人群常患有较明确的原发肿瘤,建议常规筛查,术后前2年每3个月进行1次,之后每6个月进行1次至第5年,5年后每年1次。筛查内容包括肿瘤标志物、腹部超声及计算机断层摄影(computed tomography, CT)等检查<sup>[13]</sup>。

(2)高风险人群的筛查:对于腹膜转移的高风险人群,建议术后前3年每3个月进行1次,之后每6个月进行1次至第5年,5年后每年进行1次。筛查内容包括腹部超声、增强CT检查以及糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)、糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)和癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)等相关肿瘤标志物的检测<sup>[3]</sup>。

胃癌继发腹膜转移高危因素<sup>[14]</sup>:肿瘤浸润深度达浆膜层;腹腔冲洗液中FCC检查阳性;腺癌伴印戒细胞癌;淋巴

结转移阳性;肿瘤为多发病灶;肿瘤Borrmann分型为Ⅲ、Ⅳ型;肿瘤Lauren组织学分型为弥漫型;肿瘤穿孔或破裂;伴有血管或淋巴管癌栓,或侵犯神经。

结直肠癌继发腹膜转移高危因素<sup>[15]</sup>:腹腔冲洗液中FCC检查阳性;肿瘤穿孔或破裂;肿瘤引起肠梗阻;手术肿瘤切缘阳性;肿瘤为T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>期;淋巴结转移或淋巴结清扫不彻底;黏液腺癌或印戒细胞癌;伴有血管或淋巴管癌栓,或侵犯神经。

阑尾黏液瘤腹膜转移高危因素<sup>[16]</sup>:阑尾黏液瘤破裂;肿瘤分化程度低;手术切除范围不足。

## 2 诊断

主要根据原发肿瘤病史、临床体征、腹膜转移、影像学证据和病理学检查结果等综合诊断。

2.1 临床表现 常缺乏特异性,主要表现为腹部包块、腹胀、腹水、腹痛、恶心、呕吐等消化系统症状及贫血、水肿、恶病质等全身症状。原发疾病为胃癌,可出现消化道出血、幽门梗阻、呕吐和腹痛等;若为结直肠癌,可出现排便习惯改变、粪便性状改变、腹痛、腹胀、呕吐、肛门不排气及不排便等肠道梗阻症状;若为阑尾黏液瘤,可表现为腹胀、腹痛、腹部包块、食欲不振、消瘦等症状。

## 2.2 实验室检查

(1)肿瘤标志物检查:肿瘤标志物有一定辅助诊断的意义,推荐CEA、CA125、CA19-9等多种因子联合检测,这些标志物升高与腹膜转移呈正相关,但对腹膜转移诊断敏感性及特异性较差,仅为临床诊断提供参考。

(2)腹水肿瘤细胞检测:对可疑患者,行腹水脱落细胞或腹腔灌洗液细胞学检查,也可行腹水细胞沉渣包埋,制成细胞蜡块石蜡切片,必要时辅助免疫组化行腹水细胞学检查。检测阳性者多可明确腹膜转移的诊断,对PMP,显微镜可显示腹水中伴大量黏液形成,但其黏度较高的胶冻样腹水,会增加腹腔穿刺难度及影响检查阳性率。为提高腹水癌细胞检出率可采取以下措施:尽量取足量的腹水或灌洗液≥500ml;多次抽取腹水或进行腹腔灌洗;抽腹水时,嘱患者翻身、改变体位,以便于抽出沉淀细胞,进而提高癌细胞检出率。

细胞蜡块技术在病理学中的地位日渐突出,是将浆膜腔积液的样品离心,细胞和微小组织块被高度浓缩后用固定剂凝聚、石蜡包埋,再制成切片。除可在光镜下观察癌细胞形态外,还用于免疫细胞化学和基因检测等,对细胞的良、恶性和组织学类型及癌细胞来源的诊断和鉴别诊断有一定帮助,可提高病理诊断敏感性。对黏液成分较多的腹水,该法较传统细胞学检查阳性率更高。

## 2.3 影像学检查

(1)超声:超声检查对转移瘤性腹水及较大转移灶具有较高检出率,可作为腹膜转移性肿瘤诊断的辅助工具<sup>[17]</sup>。较典型的超声表现为腹水,“网膜饼”状大网膜,多发转移灶,可发现胃肠等脏器内的原发肿瘤。超声检查易受腹壁

厚度、胃肠道气体、胃肠蠕动及检查者操作经验的影响,对腹膜病灶检出率较低,难以作为腹膜转移的定性诊断依据。

(2)CT:腹盆部增强CT是首选,可观察转移灶的大小、部位、数量、性质及血供等情况,特异度达90%以上。但敏感度与癌灶大小密切相关,总体敏感度不高<sup>[18]</sup>。CT征象主要包括腹水,腹膜不均匀增厚,“网膜饼”状大网膜,单发或多发转移灶,肠管受侵犯,其他征象,如侵犯输尿管,可导致肾盂输尿管扩张;侵犯胆系,引起肝内、外胆管扩张;肿瘤浸润使肝包膜扇形凹陷,是PMP特点。如PMP,CT显示网膜粘连带和黏液性腹水外,还能显示阑尾原发灶、阑尾钙化或破裂。

(3)MRI: MRI征象主要包括腹水,腹膜或网膜增厚,多发转移灶,转移灶DWI多表现弥散受限,即DWI呈明显高信号,其衍生的表观扩散系数图呈低信号,但成像时间长,易受呼吸和运动伪影干扰,对检查依从性差的患者, MRI检查受到限制。

(4)PET-CT:可评估FDG代谢变化,提高转移灶检出率。PET-CT显像下,腹膜肿瘤呈FDG高摄取,常为多发,大小不一,边界不规则。PMP软组织成分少,FDG摄取低, PET-CT诊断价值有限。

2.4 病理学检查 继发性腹膜肿瘤的诊断主要依靠病理学检查,能明确肿瘤组织学类型,是确诊病理类型最直接准确的手段。病理活检可分为影像引导下穿刺活检及腹腔镜活检。经CT或B超引导穿刺活检通常对诊断PMP无帮助,穿刺所获得的可能是无细胞性黏液,在其他继发性癌中也可能如此,因此经皮穿刺活检被选择性使用。腹腔镜在活检的同时,对腹、盆腔进行探查,判断转移灶大小、数量、质地和分布情况等,为诊断提供依据。

## 2.5 腹腔探查

(1)腹腔镜探查:可通过腹腔镜技术先行探查,冲洗查找脱落肿瘤细胞,进行活检明确诊断,并评估能否在腹腔镜或剖腹下行满意的CRS,同时能避免不必要剖腹探查术,指导选择剖腹手术切口及术式。腹腔镜探查创伤小、并发症少且恢复快,被临床广泛认可,可弥补影像学检查的不足。发现腹腔内隐蔽性转移,应在直视下观察肿瘤部位、大小及浸润范围,进行腹膜肿瘤指数评分。

(2)剖腹探查术:剖腹探查术创伤大,应谨慎选择,可在腹腔镜探查有困难时考虑采取。对临床难以确诊的腹膜肿瘤,可通过剖腹探查来实现疾病的诊断甚至治疗。剖腹探查术可取组织活检以判断腹膜肿瘤的来源及病理类型,评估可否进行CRS及其程度及后续治疗,是确诊病理类型最直接而准确的手段,对原发肿瘤的诊断及治疗具有较高价值。

2.6 腹膜肿瘤指数分期 腹膜肿瘤指数(peritoneal cancer index, PCI)是目前临床常用的分期系统。该法将腹部分成13个区域,采用通过两侧肋弓最低点的水平线、两侧髂前上棘最高点的水平线及双侧锁骨中线将腹腔分为9个区域(0~8),即左上腹、右上腹、上腹部、左腰部、右腰部、中央区、

左髂窝、右髂窝和盆底部;小肠分为4个区域(9~12),即空肠上段、空肠下段、回肠上段和回肠下段;共计13个区域,对每个区域病灶大小(lesion size, LS)进行评分。各区LS分值累加即为PCI评分,总评分为0~39分<sup>[12]</sup>。区域内肿瘤LS评分:无肉眼可见肿瘤,记0分;肿瘤最大径<0.5 cm,记1分;肿瘤最大径0.5~5.0 cm,记2分;肿瘤最大径>5.0 cm或肿瘤融合,记3分。

## 3 治疗

腹膜肿瘤根据不同来源肿瘤,治疗方式的选择不尽相同。推荐经过多学科整合诊治(multidisciplinary team to holistic integrative medicine, MDT to HIM)团队讨论决策,以CRS+HIPEC为主的外科整合治疗可显著改善预后,获得较为满意的疗效。化疗是最常用的姑息性治疗手段,放疗、免疫治疗、靶向治疗、中医药治疗及营养支持治疗等根据患者情况也可选择性应用。CRS+HIPEC为腹膜肿瘤创立了一种全新的整合治疗策略。CRS可切除腹腔肉眼可见瘤灶和腹膜,HIPEC对术后残留微小癌灶有清除杀伤作用,对腹膜肿瘤及所致恶性腹水有独特疗效<sup>[19]</sup>。

### 3.1 CRS

(1)CRS定义:指通过手术尽可能完全地将腹腔内肉眼可见肿瘤切除,降低肿瘤负荷。即从腹膜壁层和脏层切除所有肿瘤,包括受影响的器官或组织和腹膜,以及相关区域淋巴结清扫,目标是将残余肿瘤最大径减小到0.25 cm以下。需整合评估围手术期治疗、患者整体状况、腹膜扩散程度、病灶远处转移和手术风险以及并发症等因素。患者在接受CRS前,应行全面评估并记录PCI。

(2)CRS方法:将所受累的器官、组织和腹膜进行完整切除。推荐CRS肿瘤切除顺序为肝圆韧带、大网膜、小网膜、右上腹、左上腹、膈面腹膜、侧壁腹膜、右髂窝、左髂窝、盆底腹膜和小肠系膜<sup>[20]</sup>。

(3)CRS评价标准:CRS术后进行细胞减灭程度(completeness of cytoreduction, CCR)的评估,一般采用CCR评分法。具体评分细则如下。CCR-0分为术后无肉眼可见肿瘤结节;CCR-1分为残余瘤直径<0.25 cm;CCR-2分为残余瘤直径0.25~2.5 cm;CCR-3分为残余瘤直径>2.5 cm或腹部任何部位存在无法切除的病灶。CCR-0分和CCR-1分视为满意CRS。

### 3.2 HIPEC

(1)HIPEC定义:HIPEC指将含化疗药物的灌注液加热到治疗温度,灌注到患者腹腔内并维持一定时间,以预防和治疗腹膜肿瘤及其引起的恶性腹水。HIPEC已广泛用于胃癌、结直肠癌、卵巢癌、PMP和MPM等继发及原发性腹膜肿瘤的治疗<sup>[12]</sup>。

(2)HIPEC原理:①癌细胞处于43℃环境中,持续被液体浸泡和冲刷,可出现不可逆的损伤,正常组织能在47℃高温中耐受1 h。利用不同组织温度耐受的差异,以特定温度进行肿瘤的定向杀伤。②HIPEC的多重热效应,可导致

肿瘤血管形成血栓,抑制肿瘤血管再生和破坏肿瘤细胞稳态,造成肿瘤细胞变性坏死。③热疗能增强化疗药物对瘤细胞的毒性,强化药物的敏感性和渗透作用。④腹腔持续灌注,可对腹腔内 FCC 和腹膜微小病灶起到物理冲刷作用,清除腹腔残留癌细胞和游离癌灶。⑤热休克蛋白能在温热效应下被进一步激活,诱发抗癌免疫作用,导致肿瘤蛋白变性。

(3)HIPEC 技术方法:分为开放式 HIPEC 和闭合式 HIPEC。开放式是在开腹治疗或探查结束时放置热灌注治疗管,2根出水管及2根进水管共4根,在开放状态下持续腹腔冲洗灌注,过程中可在人为操作下动态搅动腹腔内灌液,保证灌液温度均衡和腹腔内间隙充分浸泡。闭合式用于腹腔镜治疗或探查结束后,在腹腔镜或开腹直视下放置4根灌注管“2进2出”,在腹腔关闭状态下持续腹腔冲洗灌注。

(4)HIPEC 技术标准参数操作细则。①开放式或闭合式:开放状态下或关闭腹腔后。②化疗药物选择:原发肿瘤敏感药物,同时穿透性高、分子量大、腹膜吸收率低、与热效应有协同作用、腹膜刺激性小。③化疗药物剂量:参考系统化疗剂量。④温度:(43.0±0.1)℃。⑤时间和次数:60~90 min/次,每次治疗间隔不小于24 h。预防性予以1~2次,治疗性予以1~3次,可酌情行3~5次。⑥容量:有效灌注液一般为4~6 L,以腹腔充盈为原则。⑦速度:400~600 ml/min。

(5)HIPEC 适应证:年龄20~75岁;KPS评分>70分;术中 FCC 检测阳性;腹膜转移(PCI≤20分或PCI>20分,但仍可达到满意 CRS 切除者,也可以酌情考虑);高危腹膜播散患者,如肿瘤穿孔、穿透浆膜层或侵及邻近器官者。

(6)HIPEC 禁忌证:年龄>75岁;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;小肠系膜有中、重度挛缩;有常规手术的明显禁忌证。

(7)HIPEC 药物与灌注液选择:腹腔内给药比静脉给药具有更好药代动力学活性,药物须有直接的细胞毒活性,与热协同作用,无全身扩散或全身毒性。根据化疗药物的特性、患者情况及肿瘤敏感性选择合适药物行 HIPEC 治疗。灌注液一般选择5%葡萄糖液、生理盐水或蒸馏水等,总量控制为4~6 L为宜,保持腹腔充分灌注,构建完整循环系统。奥沙利铂由于其特殊性,生理盐水稀释易导致药物疗效不稳定,故皆用5%葡萄糖液作为灌注液,糖尿病的患者需慎重甚至不采用。HIPEC 具体灌注药物的选择需结合药物效果和患者情况。

(8)HIPEC 治疗模式:HIPEC 的应用逐渐精细化和规范化,国内学者研发了高精度、大容量、恒温灌注、持续循环等优点的中国腹腔热灌注化疗(China hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, C-HIPEC)技术,同时提出了肿瘤治疗 C-HIPEC 模式,包括预防模式、治疗模式和转化模式。①预防模式,肿瘤根治术(curative intent surgery, CIS)+HIPEC,即 C-HIPEC,适用于接受 CRS 后的腹膜转移高危人群。HIPEC 治疗可预

防性清除微小、亚临床病灶及 FCC,预防腹膜肿瘤的发生,提高治愈率。②治疗模式,CRS+HIPEC,即 C-HIPEC,适用接受 CRS 术后的腹膜肿瘤,经 HIPEC 治疗,争取使细胞减灭程度满意者(CCR-0分或CCR-1分)实现临床治愈,非满意者(CCR-2分或CCR-3分)延长生存期及提高生活质量。③转化模式,Conversion+HIPEC,即 C-HIPEC,适用首诊伴大量腹水或腹腔广泛转移者。经过 HIPEC 联合全身治疗后,肿瘤病灶减少和缩小,争取转化为 CRS+HIPEC。

3.3 胃癌腹膜转移的治疗 胃癌腹膜转移病情较为复杂,涉及多个脏器,预后不佳,是造成晚期胃癌死亡的首要原因<sup>[21]</sup>。可选择 CRS+HIPEC、全身化疗、腹腔化疗、分子靶向治疗或免疫治疗等为主的整合治疗。满意的 CRS 常限于早期侵犯区域较小或转移病灶较局限的腹膜转移,提高早期检出率对能否获得满意手术疗效极为重要。但很多患者发现时,已是弥漫性腹膜转移,难达满意手术切除,合并其他脏器转移时更是如此。常用姑息性手术以减轻肿瘤负荷,缓解症状,降低原发灶出血或穿孔等并发症风险。HIPEC 治疗胃癌腹膜转移常选用奥沙利铂、丝裂霉素、顺铂、多西他赛和伊立替康等。

(1)CIS+HIPEC 预防模式:伴腹膜转移高危因素的胃癌,接受根治性手术切除后,行1~2次 HIPEC 治疗,可清除术中 FCC 和亚临床病灶。目前,多项临床研究显示,可提高生存率,但尚需进一步Ⅲ期临床研究证实<sup>[14,22]</sup>。

(2)CRS+HIPEC 治疗模式:适用于腹膜转移较为局限、PCI分数较低(分)及耐受较佳者,CRS+HIPEC 在不增加手术并发症和病死率的情况下,尤其是腹膜转移较局限且获满意 CRS 者,经过1~3次 HIPEC 治疗,可显著提高生存率<sup>[23-24]</sup>。

(3)Conversion+HIPEC 转化模式:适用于首诊伴广泛腹膜转移或合并大量腹水的胃癌腹膜转移者。HIPEC 作为一种转化治疗,可清除或缩小转移癌结节,联合全身治疗使腹膜转移及原发病灶减少和缩小,争取转化为 CRS+HIPEC,提高患者生存率和改善生活质量,尚需进一步Ⅲ期临床研究证实<sup>[6,25-26]</sup>。

(4)化疗。全身系统化疗是晚期胃癌的有效治疗方式,可控制病情进展,缓解症状,降低分期,增加手术切除率,提高总体疗效。以氟尿嘧啶类作为基础,联合铂类和/或紫杉醇类组成两药或三药方案。一线治疗方案包括:XELOX、FOLFOX、SOX、DF 和 DCF,二线治疗方案包括紫杉醇或多西他赛单药、伊立替康单药。

(5)腹腔化疗:PHOENIX 研究是首个关于胃癌腹膜转移行腹腔化疗的Ⅲ期临床研究,提示中等量以上腹水患者生存可显著获益,为患者提供了一种新的治疗思路,即新辅助腹腔内联合全身化疗(neoadjuvant intraperitoneal and systemic chemotherapy, NIPS)<sup>[27]</sup>。本指南认为,腹腔化疗具有一定应用前景,但需大样本前瞻性随机对照临床研究证实。

(6)靶向治疗。一线治疗方案:曲妥珠单抗联合化疗方

案(如奥沙利铂或顺铂+氟尿嘧啶或卡培他滨)是HER2阳性患者的一线治疗方案<sup>[28]</sup>。二线治疗方案:雷莫芦单抗(抗VEGFR2单抗)单药或联合紫杉醇,被2022年NCCN胃癌指南(1类证据)推荐为二线治疗方案;还可联合伊立替康±氟尿嘧啶作为二线化疗方案。三线治疗方案:甲磺酸阿帕替尼(VEGFR-2小分子酪氨酸激酶抑制剂)被推荐为晚期胃癌或食管胃结合部腺癌三线或三线以上治疗方案。NTRK基因融合阳性的晚期胃癌,2022年NCCN胃癌指南推荐使用恩曲替尼或拉罗替尼。另外,新型抗HER2抗体偶联药物(ADC)为晚期HER2表达阳性的胃癌患者三线治疗提供了全新的靶向药物。

(7)免疫治疗:免疫检查点抑制剂纳武利尤单抗或信迪利单抗联合化疗(FOLFOX或XELOX)[PD-L1联合阳性分数(combined positive score,CPS),CPS≥5(I A类推荐)和全人群(I B类推荐)]获批成为胃癌一线治疗药物<sup>[29-30]</sup>。纳武利尤单抗治疗复发性胃癌,能明显降低死亡风险,有明显生存获益<sup>[31]</sup>。对高度微卫星不稳定型(microsatellite instability high,MSI-H)及错配修复缺陷(deficient mismatch repair,dMMR)的胃癌腹膜转移者,可用帕博利珠单抗、纳武利尤单抗行一线、二线或三线治疗。其他患者应在严格把控适应证的前提下,进行免疫治疗。

(8)放疗:胃癌腹膜转移一般是多发癌灶,克隆式分布于腹腔多个区域甚至遍布整个腹腔,单纯放疗常达不到满意效果。放疗常作为一种姑息性治疗手段,以缓解局部症状,改善及提高生活质量。但行放疗前需经MDT to HIM讨论后确定方案。胃癌姑息性切除术后单纯行放疗能有效提高局部控制率。

3.4 结直肠癌腹膜转移的治疗 结直肠癌腹膜转移整体预后较差,对肿瘤负荷较小患者,除全身系统治疗之外,可考虑积极CRS+HIPEC为主的整合治疗,能显著延长患者的总生存期,已成为标准治疗方式<sup>[32-34]</sup>。结直肠癌腹膜转移行HIPEC的推荐化疗药物:奥沙利铂、丝裂霉素、伊立替康、雷替曲塞。

(1)CRS+HIPEC预防模式:伴腹膜转移高危因素的结直肠癌患者,接受根治术后,行预防性HIPEC治疗1~2次,可清除术中FCC和亚临床病灶。目前多项临床研究显示,可提高患者的生存率,但尚需进一步Ⅲ期临床研究证实<sup>[35]</sup>。

(2)CRS+HIPEC治疗模式:结直肠癌腹膜转移行CRS尽可能达到满意程度<sup>[36]</sup>。需切除腹膜转移灶及肿瘤累及脏器组织,需联合脏器切除时据病情行胃、部分小肠、结肠、部分胰腺、部分肝脏、胆囊、脾脏、肾脏、输尿管、膀胱、子宫和卵巢等脏器切除术<sup>[37-38]</sup>。

(3)化疗:CRS+HIPEC治疗后,达到CCR-0分和CCR-1分,可行术后辅助化疗;CCR-2分或CCR-3分的患者,应按晚期结直肠癌实施姑息性化疗。一线化疗方案包括mFOLFOX6、FOLFIRI、CAPEOX和FOLFOXIRI;二线化疗方案包括mFOLFOX6或CAPEOX适用于一线接受伊

立替康治疗者;FOLFIRI适用于一线接受奥沙利铂治疗者;奥沙利铂+雷替曲塞(氟尿嘧啶不能耐受);伊立替康+雷替曲塞(氟尿嘧啶不能耐受)。

(4)靶向治疗。一线治疗方案:对原发灶位于右侧结肠或KRAS或BRAF突变型患者,推荐贝伐珠单抗联合双药化疗方案<sup>[39]</sup>;对原发灶位于左侧结直肠癌且KRAS和BRAF均为野生型患者,推荐西妥昔单抗联合双药化疗方案。二线治疗方案:贝伐珠单抗适用于一线化疗失败的结直肠癌患者,无论KRAS和RAF的表型,无论一线是否联合西妥昔单抗或贝伐珠单抗化疗;西妥昔单抗仅适用于一线化疗中未联合西妥昔单抗的KRAS和BRAF均为野生型晚期结直肠癌;对RAS野生型和BRAF V600E突变者选择BRAF抑制剂+西妥昔单抗+伊立替康或MEK抑制剂,作为二线及二线以后的治疗。三线治疗方案包括瑞戈非尼、曲氟尿苷替匹嘧啶、呋喹替尼、HER2抗体及抑制剂。

(5)免疫治疗:MSI和MMR是免疫治疗疗效预测的最佳指标。MSI-H或dMMR型结直肠癌属于“热肿瘤”,对免疫治疗有良好的疗效。帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、思沃利单抗(PD-1抑制剂)已批准用于基因KRAS、NRAS和BRAF均为野生型、不可切除或转移性MSI-H或dMMR结直肠癌的治疗,包括既往经过标准治疗失败的晚期结肠癌患者。

(6)放疗:主要用于局部晚期直肠癌的围手术期治疗、姑息性治疗以及不可切除局部晚期直肠癌的整合治疗。对出现腹膜局部或广泛转移者,若考虑行放疗,需行MDT to HIM讨论决策。

3.5 PMP的治疗 PMP大多数来源于阑尾黏液瘤,分低侵袭性和高侵袭性。低侵袭性及其黏液囊肿在未侵及浆膜层或破裂情况下经手术完整切除,可获临床治愈。但肿瘤破裂,无论低侵袭性或高侵袭性,均易发生PMP。CRS+HIPEC可作为PMP整合治疗方案。阑尾黏液瘤是否完整切除对疗效至关重要,手术治疗需保证肿瘤完整性。肿瘤穿孔或破裂,极易播散至腹膜形成种植转移。为避免手术导致的医源性播散,行腹腔镜切除阑尾,发现黏液瘤体积较大则立即转为开腹手术。术前检查已发现存在明显腹腔粘连或种植征象,可行开腹手术<sup>[16-40]</sup>。

肿瘤为肠型阑尾癌或低分化阑尾黏液瘤时,需取阑尾淋巴结活检,如阳性可考虑行预防性右半结肠切除术<sup>[20]</sup>。HIPEC在PMP治疗极其重要<sup>[41]</sup>。PMP行HIPEC的化疗药物种类有:奥沙利铂、丝裂霉素、顺铂和表柔比星等。近年雷替曲塞等药物在结肠癌腹膜转移治疗中取得一定效果,也可应用到PMP治疗。

(1)预防模式:阑尾黏液瘤行根治术后,可实现组织水平的根治,但术中操作不当或术前阑尾肿瘤组织已破溃穿孔,不排除细胞水平的腹膜种植转移,可行HIPEC治疗,及时清除FCC和亚临床病灶,尚需进一步Ⅲ期临床研究证实。

(2)治疗模式:CRS+HIPEC疗效显著。CRS的彻底性

是影响预后的关键因素,CRS 获得满意手术者,预后明显优于 CCR-2 分和 CCR-3 分。与消化道其他肿瘤腹膜转移不同的是,即使 PCI 评分较高者,通过彻底 CRS 后,也可获得良好预后<sup>[8,40]</sup>。

CRS 常需清除“胶冻状”黏液,但开腹冲洗也难“洗净”腹腔,处理不当易致腹腔广泛转移。术后规范联合 HIPEC (1~3 次,视情况可增加至 5 次)治疗,可多次持续性冲洗腹腔每个角落,去除黏液、破碎组织、FCC、微小癌灶等。

(3)化疗:手术达到 CCR-0 分或 CCR-1 分,肿瘤病理为腹膜黏液腺癌病(peritoneal mucinous carcinomatosis, PMCA)和腹膜黏液腺癌病伴印戒细胞(peritoneal mucinous carcinomatosis with signet ring cell, PMCA-S),可采取以氟尿嘧啶为基础的化疗方案,包括 mFOLFOX6、FOLFIRI 或 CAPEOX 等。手术程度为 CCR-2 分或 CCR-3 分,无论何种病理结果,可尝试术后辅助化疗,化疗方案同前;也可联合分子靶向药物协同治疗,如贝伐珠单抗<sup>[16]</sup>。

3.6 中医药治疗 中医药在改善腹膜肿瘤患者身体状况、增强免疫力、提高生活质量、减轻肿瘤治疗相关并发症、稳定瘤体以及防治肿瘤术后复发等方面,发挥着重要的辅助作用。中医治疗遵循整体观念,以辨证论治为主,辨病为辅,重视辨证与辨病相结合,局部与整体观、扶正与祛邪全方位的治疗体系。辨病施治是中医治疗的重要方法。根据腹膜肿瘤的临床表现及病因病机特点,拟定一个基本方,再随症加减。中医药在肿瘤防治中发挥重要辅助作用,但在腹膜肿瘤治疗中的临床应用潜力尚需深入研究。

3.7 营养支持治疗 腹膜恶性肿瘤患者表现营养不良,营养治疗应根据患者病情和胃肠道功能状况选择适当的途径和方法。患者能经口摄入 2/3 的营养需要量时,可经口补充营养,否则需肠内管饲营养。不能经胃肠道摄入、消化及吸收,则应给予全肠外营养(total parenteral nutrition, TPN)支持治疗。HIPEC 治疗过程中,患者处于应激状态,代谢处于负氮平衡,营养支持要求高。应予高蛋白、高热量和低糖饮食进行相应营养支持,如 TPN、肠外营养及肠内营养等,同时补充谷氨酰胺和精氨酸制剂。关于 HIPEC 治疗患者的营养支持尚无统一标准,需不断探索。

3.8 多学科整合诊治 腹膜肿瘤可起源于腹腔内不同器官,临床表现缺乏特异性,单一科室无法准确诊断,需要通过 MDT to HIM 为患者制定个体化整合诊疗方案。患者病情复杂,就诊时多已处于晚期,无法通过手术达到根治目的。应根据患者的机体状况,肿瘤的病理类型、侵犯范围和发展趋向,有计划地、合理地整合应用各科治疗手段。不同来源的腹膜肿瘤患者,治疗方案差异较大,采用 MDT to HIM 模式能更加深入了解患者病情,为肿瘤患者制定更全面的整合诊疗方案,改善患者的预后。

#### 4 CRS 联合 HIPEC 的并发症

CRS 并发症主要与患者自身情况、PCI 指数、手术团队的技术水平及术后药物使用情况等有关。CRS+HIPEC 联合治疗对腹腔脏器影响程度较小,部分患者出现纳差、腹胀、腹痛等并发症,一般在结束治疗后都能快速恢复,如果个别患者胃肠道功能未明显好转,主要与自身疾病和手术操作因素相关。HIPEC 不增加吻合口漏发生风险,发生吻合口漏多与患者自身营养状态、手术操作水平、吻合口张力和血运等相关。

#### 5 CRS 联合 HIPEC 的疗效评价

HIPEC 对于治疗胃癌、结直肠癌和阑尾黏液瘤等继发性及原发性腹膜肿瘤具有独特疗效,可显著提高患者的存活率和生活质量。2014 年第九届腹膜表面肿瘤国际大会上,国际腹膜表面恶性肿瘤学会(Peritoneal Surface Oncology Group International,PSOGI)正式提出了 CRS+HIPEC 策略作为 PMP、结直肠癌腹膜转移和 MPM 的标准治疗方案;同时作为卵巢癌和胃癌腹膜转移癌的推荐治疗手段。《2019 年卵巢癌 NCCN 指南》将 HIPEC 纳入卵巢癌治疗的指南中。《2021 年胃癌 NCCN 指南》提出:HIPEC 或腹腔镜辅助下 HIPEC 可能是经严格选择的 IV 期患者的治疗选择。目前,我国多个单位正在开展 CRS 联合 HIPEC 治疗腹膜肿瘤的多中心随机对照研究,前期结果令人鼓舞。

#### 6 临床随访及预后

6.1 腹膜肿瘤随访 腹膜肿瘤患者在完成治疗后,均应按时定期行规范检查。第 1 年内,每间隔 1 月复查 1 次。第 2 年内,病情无进展,可适当延长至 2~3 个月复查 1 次。第 3~5 年,每 6 个月复查 1 次。5 年后,视病情具体情况,延长至每 12 个月复查 1 次。定期复查期间,出现病情进展,应恢复每月复查 1 次。每次随访,均应详细记录病情,治疗效果佳,可维持原方案;病情进展,及时更改方案,并评估后续治疗方案的有效性。

6.2 腹膜肿瘤预后 腹膜肿瘤整体预后较差,重在预防。对胃癌、结直肠癌和阑尾黏液瘤等患者,接受根治术后进行早期干预,以预防腹膜转移、提高治愈率为重点突破方向。早发现、早诊断并行规范化治疗,是获得满意临床疗效的关键。腹膜肿瘤能否行满意手术治疗和规范 HIPEC,是影响 CRS+HIPEC 效果的重要因素。随着对其发病机制和相关治疗的进一步开展,目前已显著改善了腹膜肿瘤的预后。

利益申明:本文首次发表在《中华胃肠外科杂志》,2023 年第 26 卷第 2 期,第 111-119 页。征得《中华胃肠外科杂志》同意后在本刊二次发表。

致谢:感谢《中华胃肠外科杂志》卜建红主任和本文通信作者崔书中教授对本刊的支持!

《中国肿瘤整合诊治指南:腹膜肿瘤(胃肠肿瘤部分)》撰写委员会成员

名誉主编:樊代明(中国抗癌协会)

主编:崔书中(广州医科大学附属肿瘤医院)

副主编:朱正纲(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、王西墨(天津市海河医院)、梁寒(天津医科大学肿瘤医院)、李雁(首都医科大学附属北京世纪坛医院)、丁克峰(浙江大学医学院附属第二医院)、陶凯雄(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、张相良(广州医科大学附属肿瘤医院)

编委(以姓氏笔画为序):

丁彦青 南方医科大学南方医院

王宽 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院

王振宁 中国医科大学附属第一医院

王锡山 中国医学科学院肿瘤医院

巴明臣 广州医科大学附属肿瘤医院

卢进 四川省肿瘤医院

田艳涛 中国医学科学院肿瘤医院

刘建华 河北医科大学第二医院

孙浩 重庆大学附属肿瘤医院

严超 上海交通大学医学院附属瑞金医院

李云峰 云南省肿瘤医院

李建生 广州医科大学附属肿瘤医院

杨贤子 广州医科大学附属肿瘤医院

何显力 空军军医大学唐都医院

沈琳 北京大学肿瘤医院

张玉晶 中山大学附属肿瘤医院

张江宇 广州医科大学附属肿瘤医院

陈环球 江苏省肿瘤医院

陈笑雷 温州医科大学附属第一医院

林桐榆 四川省肿瘤医院

周岩冰 青岛大学附属医院

庞志刚 郑州大学第二附属医院

房学东 吉林大学中日联谊医院

赵群 河北医科大学第四医院

胡建昆 四川大学华西医院

钟熹 广州医科大学附属肿瘤医院

袁亚维 广州医科大学附属肿瘤医院

徐惠绵 中国医科大学附属第一医院

唐鸿生 广州医科大学附属肿瘤医院

梁长虹 广东省人民医院

揭志刚 南昌大学第一附属医院

彭正 解放军总医院

覃宇周 广西医科大学附属肿瘤医院

雷子颖 广州医科大学附属肿瘤医院

蔡国响 复旦大学附属肿瘤医院

裴海平 中南大学湘雅医院

熊斌 武汉大学中南医院

执笔者 崔书中、雷子颖

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66 (2): 115-132.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71 (3): 209-249.
- [3] 樊代明, 季加孚, 聂勇战, 等. 整合肿瘤学·临床卷·腹部盆腔肿瘤分册[M]. 北京: 科学出版社, 2021.
- [4] 樊代明, 崔书中. 中国肿瘤整合诊治指南(CACA)·腹膜肿瘤(2022)[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2022.
- [5] 崔书中. 体腔热灌注治疗[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.
- [6] LEI Z, WANG J, LI Z, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis: a multicenter propensity score-matched cohort study [J]. Chin J Cancer Res, 2020, 32 (6): 794-803.
- [7] 关天培, 雷子颖, 崔书中. 结肠直肠癌腹膜转移防治临床研究[J]. 外科理论与实践, 2021, 26 (1): 7-10.
- [8] CHUA TC, MORAN BJ, SUGARBAKER PH, et al. Early and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy [J]. J Clin Oncol, 2012, 30 (20): 2449-2456.
- [9] SPRATT JS, ADCOCK RA, MUSKOVIN M, et al. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy [J]. Cancer Res, 1980, 40 (2): 256-260.
- [10] 樊代明. 整合肿瘤学基础卷[M]. 西安: 世界图书出版西安有限公司, 2021.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 国家癌症中心中国结直肠癌筛查与早诊早治指南制定专家组. 中国结直肠癌筛查与早诊早治指南(2020版)[J]. 中国肿瘤, 2021, 30 (1): 1-28.
- [14] GLEHEN O, PASSCT G, VILLENEUVE L, et al. GASTRICHIP: D2 resection and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma: a randomized and multicenter phase III study [J]. BMC Cancer, 2014, 14: 183.
- [15] 中国医师协会结直肠癌肿瘤专业委员会腹膜肿瘤专业委员

- 会. 结直肠癌腹膜转移预防和治疗腹腔用药中国专家共识 (V2019) [J/CD]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2019, 8 (4): 329-335.
- [16] 李雁, 许洪斌, 彭正, 等. 肿瘤细胞减灭术加腹腔热灌注化疗治疗腹膜假黏液瘤专家共识[J]. 中华医学杂志, 2019, 99 (20): 1527- 1535.
- [17] 曲延峻, 赵小阳, 董丽娜. 超声诊断卵巢癌腹膜及大网膜转移[J]. 中国医学影像技术, 2010, 26 (7): 1334- 1336.
- [18] BURBIDGE S, MAHADY K, NAIK K. The role of CT and staging laparoscopy in the staging of gastric cancer [J]. Clin Radiol, 2013,68 (3):251-255.
- [19] CASCALES-CAMPOS PA, GIL J, GIL E, et al. Treatment of microscopic disease with hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy after complete cytoreduction improves disease-free survival in patients with stage III C/IV ovarian cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21 (7): 2383- 2389.
- [20] SUGARBAKER PH. 腹膜表面肿瘤细胞减灭术与围手术期化疗[M]. 李雁,译.2版.北京:科学出版社,2018.
- [21] SUGARBAKER PH. Prevention and treatment of peritoneal metastases from gastric cancer[J]. J Clin Med, 2021, 10 (9).
- [22] 中国抗癌协会胃癌专业委员会. 胃癌腹膜转移防治中国专家共识 [J/CD]. 中华普通外科学文献 (电子版),2017, 11 (5): 289-297.
- [23] YANG XJ, HUANG CQ, SUO T, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial[J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18 (6): 1575- 1581.
- [24] BONNOT PE, PIESSEN G, KEPENEKIAN V, et al. Cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastases (CYTOCHIP study): a propensity score analysis [J]. J Clin Oncol, 2019, 37 (23): 2028-2040.
- [25] BA M, CUI S, LONG H, et al. Safety and effectiveness of high-precision hyperthermic intraperitoneal perfusion chemotherapy in peritoneal carcinomatosis: a real-world study [J]. Front Oncol, 2021, 11 : 674915.
- [26] NEWHOOK TE, AGNES A, BLUM M, et al. Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy is safe for patients with peritoneal metastases from gastric cancer and may lead to gastrectomy[J]. Ann Surg Oncol, 2019, 26 (5): 1394- 1400.
- [27] ISHIGAMI H, FUJIWARA Y, FUKUSHIMA R, et al. Phase III trial comparing intraperitoneal and intravenous paclitaxel plus S-1 versus cisplatin plus S-1in patients with gastric cancer with peritoneal metastasis: PHOENIX-GC trial [J]. J Clin Oncol, 2018, 36 (19): 1922-1929.
- [28] BANG YJ, VAN CUTSEM E, FEYEREISLOVA A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial [J]. Lancet, 2010, 376 (9742):687-697.
- [29] JANJIGIAN YY, SHITARA K, MOEHLER M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649):a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet, 2021, 398 (10294):27-40.
- [30] XU J, JIANG H, PAN Y, et al. LBA53 Sintilimab plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line treatment for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma (ORIENT-16): First results of a randomized, double-blind, phase III study[J]. Ann Oncol, 2021, 32 (Suppl 5): S1331.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] ELIAS D, GILLY F, BOUTITIE F, et al. 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.
- [34] VAN STEIN RM, AALBERS A, SONKE GS, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for ovarian and colorectal cancer: a review[J].JAMA Oncol, 2021, 7(8): 1231- 1238.
- [35] HONORE C, GELLI M, FRANCOUAL J, et al. 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 (5): 505-510.
- [36] HALLAM S, TYLER R, PRICE M, et al. Meta-analysis of prognostic factors for patients with colorectal peritoneal metastasis undergoing cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy[J]. BJS Open, 2019, 3 (5):585-594.
- [37] 国家卫生计生委医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2017年版)[J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 21 (1): 92- 106.
- [38] VERWAAL VJ, VAN RUTH S, DE BREE E, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patient with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2003, 21 (20): 3737-3743.
- [39] Botrel T, Clark L, Paladini L, et al. 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 (1): 677.

- [40] MORAN B, BARATTI D, YAN TD, et al. Consensus statement on the loco-regional treatment of appendiceal mucinous neoplasms with peritoneal dissemination (pseudomyxoma peritonei) [J]. J Surg Oncol, 2008, 98 (4): 277-282.
- [41] KUSAMURA S, BARRETTA F, YONEMURA Y, et al. The role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in pseudomyxoma peritonei after cytoreductive surgery [J]. JAMA Surg, 2021, 156 (3):206363.