

第9届国际腹膜癌大会报道

李 雁 于 洋 刘 洋

关键词 腹膜肿瘤 国际指南 临床研究

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.20141972

2014年10月9~11日,由腹膜表面肿瘤国际协作组联盟(Peritoneal Surface Oncology Group International, PSOGI)主办、荷兰国立癌症研究所(Netherlands Cancer Institute)承办的第九届腹膜表面肿瘤国际大会(The 9th International Congress on Peritoneal Surface Malignancies)在荷兰阿姆斯特丹召开,来自全球66个国家的650余名代表参加了这次国际盛会。这次会议的核心内容是全面总结本领域的国际进展,起草腹膜癌治疗的国际指南框架,提出未来研究规划,现将大会主要内容报道如下。

1 PSOGI 关于腹膜癌指南的历史背景和时代意义

PSOGI委员会召开专题会,经过反复讨论,起草了《肿瘤细胞减灭术加腹腔热灌注化疗的国际建议》,提交与会代表讨论,吸纳综合与会代表提出的建议后形成了正式文稿,其英文标题是“International Recommendations for Cytoreductive Surgery (CRS) and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC)”,简称“阿姆斯特丹声明”(Amsterdam Statement)。

在本届国际会议上提出“阿姆斯特丹声明”,具有深刻的历史背景和现实意义。位于阿姆斯特丹的荷兰国立癌症研究所是国际著名的腹膜癌临床研究基地,早在2003年就完成了全球第1项CRS+HIPEC治疗结直肠癌腹膜癌的III期随机对照临床研究。结果表明,采用该新疗法者的中位生存期达到22.3个月,采用标准全身化疗者为12.6个月,生存期至少延长77%,这项重要研究发表在著名国际期刊《临床肿瘤学杂志》(Journal of Clinical Oncology, 2003, 21: 3737-3743.)。正是这项划时代的研究,使得该治疗新技术迅速在欧美国家成功推广。目前这类患者的5年生存率在荷兰超过50%,英国约为25%,法国约30%,澳大利亚约35%,美国也在30%以上,因此该技术已经成为欧洲和澳洲多个国家治疗结直肠癌腹膜癌的标准疗法。

针对结直肠癌腹膜转移癌的新治疗方案层出不

穷,但任何一种药物治疗方案均难以达到患者5年生存,仍属于“姑息治疗”的范畴。与之相比,CRS+HIPEC这种内外科整合在一起的治疗方案,的确实现了将“不治之症”变成了“部分可治之症”,将“无长期生存者”变成了有“大量长期生存者”,属于“治愈性治疗”的范畴。

2 阿姆斯特丹声明的核心内容

阿姆斯特丹声明是腹膜癌治疗领域的首个国际性纲领性文件,在治疗适应症、禁忌症、治疗机构的资质水平、治疗技术推广等方面制订了基本纲领。内容要点有8条:1)肿瘤细胞减灭术(CRS)是指清除腹腔内和腹膜上可见的肿瘤,联合术中腹腔热灌注化疗(HIPEC),用于治疗腹膜黏液瘤和阑尾肿瘤的腹膜转移;2)对于经过选择的腹膜间皮瘤患者和结直肠癌轻中度腹膜转移癌患者,CRS+HIPEC应当是目前的标准疗法;3)卵巢癌患者或晚期胃癌腹膜转移癌患者可从该治疗策略中获益,但需要继续在有经验的治疗中心开展合作研究,以获得更多证据;4)对于胃癌腹膜癌患者,是否进行腹腔内/全身新辅助化疗联合CRS+HIPEC治疗,还需要更多证据;5)对于肿瘤不能完全切除或接近完全切除的患者,或者由于共存疾病而不可能完全恢复的患者,应当避免实施CRS+HIPEC治疗;6)对腹膜癌认识不足或治疗技术不足而不能实施完全性肿瘤细胞减灭术和安全实施围手术期化疗的机构,不能开展CRS+HIPEC治疗;7)应当在有经验的中心实施CRS+HIPEC治疗,患者在这些中心治疗的病残率和病死率可以接受,治疗受益远远大于治疗风险;8)初创型的治疗中心应当寻求治疗技术成熟的团队给予支持,从这些团队中学习技术经验,逐渐发展。

3 关于结直肠癌患者行预防性HIPEC治疗的前瞻性随机对照研究

PSOGI专家组认为,鉴于CRS+HIPEC技术治疗结直肠癌腹膜癌所取得的显著成就,目前已经形成较好的时机,对于有高风险发生腹膜癌的结直肠癌患者进行预防性HIPEC治疗,以降低腹膜癌形成的风险,同时也可以考察是否可以降低肝转移风险。

专家组认为的高风险患者包括:术中发现肿瘤侵犯浆膜层或与周围组织有粘连者(即T₃/T₄期肿瘤),组织病理学为印戒细胞类型或黏液腺癌者,术中发现有腹水者。

意大利罗马 Sammartino 教授进行了一项关于 CRS+HIPEC 预防性治疗高危腹膜复发的结直肠癌的对照临床研究,其中 CRS+HIPEC 组 25 例,对照组 50 例。随访到 48 个月时,腹膜癌发生率是 4%、28%($P<0.03$);患者的中位生存期是 59.5 个月、52.0 个月。多因素分析表明,预防性 HIPEC 治疗是延长总体生存期和无病生存期的独立因素。

意大利米兰的 Baratti 教授也进行了类似的对照临床研究,CRS+HIPEC 组 20 例,对照组 40 例。随访 5 年时腹膜癌的发生率是 5.3%、57.8%($P=0.001$);前者尚未得到中位生存期(81.3%患者 5 年仍生存),后者的中位生存期是 66.4 个月($P=0.043$);前者尚未得到无进展生存期(70.0%患者 5 年无疾病进展),后者中位无进展生存期是 24.8 个月($P=0.01$)。多因素分析也表明,预防性 HIPEC 治疗是降低腹膜癌发生率、延长总体生存期和无病生存期的独立因素。

这两项研究为 PSOGI 提供了较好的依据,推动开展国际多中心前瞻性对照临床研究,对高危腹膜复发的结直肠癌患者行术中预防性 HIPEC 治疗,研究腹腔热灌注化疗预防结直肠癌腹膜复发的安全性和有效性。

4 CRS+HIPEC 技术治疗卵巢来源的腹膜癌

腹膜转移是中晚期卵巢癌的必然病理过程,大部分卵巢浆液性癌患者就诊时已处于Ⅲ期,这些肿瘤具有沿腹膜表面扩散的特点,可累及盆腔和腹腔腹膜,包括网膜、小肠和结肠表面、肠系膜、结肠旁沟、膈下、肝脏及脾脏表面的腹膜,2/3 的患者伴有腹水。这类患者是 CRS+HIPEC 的适应人群。

本届大会上有两项病例对照研究结果证明了 CRS+HIPEC 的优势。西班牙的 Cascales-Campos 报道了对 87 例Ⅲ C/Ⅳ 期卵巢癌患者进行的病例对照研究,52 例为 CRS+HIPEC 组,患者手术中采用紫杉醇 60 mg/m²、42℃ 热灌注化疗 60 min;35 例为 CRS 对照组。结果表明,两组的 1 年无病生存率分别为 81.0%、66.0%。3 年无病生存率分别为 63.0%、18.0%($P<0.05$)。多因素分析表明,HIPEC 是影响生存的独立预后因素。以色列的 Safra 所进行的一项对照研究中,复发性卵巢癌患者按照 1:3 比例纳入,CRS+HIPEC 组 27 例,单纯化疗组 84 例,两组的中位无进展生存期分别为 15、6 个月($P<0.01$)。5 年生存率分别为 79.0%、45.0%($P<0.05$)。

更重要的是,希腊的 Spiliotis 等在复发性卵巢癌

中进行了一项双盲前瞻性Ⅲ期临床研究,将 120 例首次手术加一线化疗失败的Ⅲ C/Ⅳ 期上皮性卵巢癌患者分为 2 组,A 组 60 例接受 CRS+HIPEC 加全身化疗,B 组 60 例接受 CRS 加全身化疗。患者的中位生存期分别为 26.7、13.4 个月($P<0.01$),3 年生存率分别为 75.0%、18.0%($P<0.01$)。在 HIPEC 治疗组中,铂类敏感性患者的中位生存期为 26.8 个月,铂类不敏感性患者为 26.6 个月,差异无统计学意义。

5 关于腹膜癌治疗体系的学习曲线和技术培训

鉴于 CRS+HIPEC 策略治疗腹膜癌的技术复杂性和治疗难度,本届国际会议特别强调了正规培训的重要性,强调必须重视学习曲线,在规范培训下积累知识、积累经验、逐步发展。

西班牙马德里的 Jimenez 教授汇报了对 324 例腹膜癌患者进行治疗的学习曲线过程。第一个阶段治疗 90 例患者,第二个阶段治疗 234 例患者。第二阶段治疗的手术时间、术中输血量、肿瘤细胞减灭程度、二次手术率、肠瘘和呼吸道严重并发症发生率均明显低于第一阶段。其结论是该技术的学习过程较长,专业治疗组必须治疗 80 例以上才能形成稳定的技术体系。荷兰国立癌症研究所 Vervaaal 教授报告了在他们指导下新治疗中心的学习曲线,首先 Vervaaal 教授带领这些专科医生做 10 台手术,然后手术台旁指导 10 台手术的关键过程。采用该方案的四个新治疗中心中,患者的完全细胞减灭程度一开始就能够达到 86.0%,而同期未采取这种模式的治疗中心只能达到 66.0%($P<0.001$)。同时,该指导模式的其他指标也远远优于无指导的治疗中心。

由于欧洲在腹膜癌临床研究和培训方面积累了丰富的经验,位于西班牙巴塞罗那的美国 MD Anderson 癌症中心(西班牙)肿瘤外科主任 Santiago González-Moreno 教授和意大利米兰国立癌症中心的 Deraco 教授作为牵头人,联合欧洲外科肿瘤医师学会(European Society of Surgical Oncologists, ESSO),创建了欧洲腹膜表面肿瘤学院(European School of Peritoneal Surface Oncology),制订了欧洲统一的培训计划。在这次会议上,Santiago 教授详细介绍了该学院的学习课程、指导师资、会员资格准入、协作网络建设、技术支撑团队等事宜。目前英国、法国、德国、意大利、西班牙、瑞典、瑞士、荷兰、希腊等国家的肿瘤医师相继加入了该培训体系。

6 总结与展望

腹膜癌是胃肠道肿瘤以及妇科肿瘤常见的播散形式,是临床肿瘤治疗中的重大难题,以往由于对腹膜癌发生发展的肿瘤生物学特点认识不足,将腹膜癌等同于广泛癌转移,通常只采取保守治疗,不主张

积极治疗。近年来才逐渐认识到腹膜癌呈区域性进展的特点,传统治疗对于腹膜癌疗效非常有限。这一观念的转变重新点燃了肿瘤学界开创腹膜癌治疗新技术的热情,经过积极的探索和发展,建立起了一套针对腹膜癌的综合治疗策略,通过开展广泛的临床研究,取得了一系列的研究成果。

PSOGI是腹膜癌治疗的国际性组织,来自10个国家的14名代表组成了该组织的执行委员会,负责总结本领域的重要进展,并对将来的研究方向提出战略性建议。

本届大会不仅展示了各国学者在本领域最新的

研究进展,还深刻总结了目前已有的研究成果,评价了CRS+HIPEC对不同来源腹膜癌的治疗效果和预后,提出了腹膜癌治疗领域的首个国际性纲领性文件,该声明在治疗的适应症、禁忌症、治疗机构的资质水平、治疗技术推广等方面,制定了最低要求和纲领。阿姆斯特丹声明的提出,必将极大促进CRS+HIPEC治疗技术在全世界的普及和推广,从而推动全世界的腹膜癌临床研究和治疗走向一个新的高度。

(2014-10-15收稿)

(2014-11-10修回)

(本文编辑:贾树明)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

欢迎订阅 Cancer Biology & Medicine

Cancer Biology & Medicine作为肿瘤领域术交流的平台,向国际学术界展示中国肿瘤防治研究成果,向国内肿瘤学相关专业人员介绍全球肿瘤学前沿进展。以肿瘤临床医师、基础研究人员、相关交叉学科专业人员及医学生为读者对象。

刊登稿件范畴:肿瘤表观遗传学、肿瘤干细胞生物学、分子与临床免疫学、肿瘤预防与流行病学、肿瘤标志物、肿瘤影像学、肿瘤临床试验、肿瘤靶向治疗、肿瘤生物治疗、肿瘤个体化医学与多学科综合治疗。栏目设置:述评、论著、综述、小型综述、临床指南、会议报道、病例报告、读者来信等,目前已被PubMed、PubMed Central、EMBASE、SCOPUS、BIOSIS Previews、DOAJ等国际数据库收录,学术与编辑质量获得国际认可。

订阅相关信息:

- 主管单位:中国科学技术协会 主办单位:中国抗癌协会 主编:郝希山 刊期:季刊
- 国际刊号ISSN:2095-3941 国内刊号CN:12-1431/R 邮发代号:6-173
- 国内订阅价格:28元/册;全年价格:112元/4册
- 国外订阅价格:50 USD/册;全年价格 200 USD/4册
- 地址:天津市河西区体院北环湖西路天津市肿瘤医院C座3层 邮编:300060
- 网址:www.cancerbiomed.org 邮箱:editor@cancerbiomed.org 电话:022-23522919