

腹腔灌注化疗在原发性肝癌治疗中的应用研究进展[▲]

麻元亮

(广西医科大学附属武鸣医院肝胆外科,广西南宁市 530199)

【摘要】 原发性肝癌是常见的恶性肿瘤,手术切除是首选治疗方法,但多数患者就诊时已失去手术机会。腹腔灌注化疗作为一种局部治疗方法,通过直接给药,使药物在腹腔内达到高浓度,有效杀伤肿瘤细胞,同时减少全身毒副作用,在胃肠道的恶性肿瘤治疗中效果显著。目前,腹腔灌注化疗正逐渐被应用于原发性肝癌的治疗中,然而,目前相关研究和应用经验尚不充分。该文综述了原发性肝癌腹腔灌注化疗在原发性肝癌治疗中的应用进展,包括技术特点、临床应用、药物选择及不良反应的预防和处理。

【关键词】 肝肿瘤;腹腔灌注化疗;治疗进展

【文章编号】 1673-6575(2024)03-0300-03

DOI:10.11864/j.issn.1673.2024.03.16

原发性肝癌是我国四大常见恶性肿瘤之一,其死亡率位居我国肿瘤死因的第2位。超过90%的原发性肝癌为肝细胞癌,病情发展迅速,死亡率高,对我国人民的生命健康和生活质量造成了严重影响^[1]。早期原发性肝癌的最有效治疗策略是肝切除术和肝移植等手术治疗。然而,由于该病起病隐匿,早期缺乏特异性临床症状,大多数患者在首诊时已经处于中晚期,手术切除效果不佳甚至失去手术机会。同时,原发性肝癌术后容易复发和转移,这是其治疗效果差的主要原因。临床研究显示,肝癌切除术后5年内肿瘤复发转移率为40%~70%,这一比例与肿瘤直径大小及微血管侵犯情况密切相关^[2]。

对于无法手术切除的原发性肝癌患者,局部治疗和系统治疗成为首选治疗策略。常用的局部治疗手段包括经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、局部消融治疗、放射治疗和腹腔化疗等。常见的系统治疗包括靶向治疗和免疫治疗等,但现在逐渐倾向于联合治疗及多学科诊疗团队治疗模式。随着对原发性肝癌治疗策略的不断探索,腹腔灌注化疗在原发性肝癌治疗中逐渐得到推广,主要应用于联合治疗和综合治疗方面。本文将结合既往研究和我国医院进行的相关探索,综述原发性肝癌腹腔灌注化疗的研究进展。

1 腹腔化疗和腹腔灌注化疗的技术特点

来源于腹腔或盆腔的恶性肿瘤,常因自然因素或手术创伤导致癌细胞脱落、淋巴管癌栓破裂及癌肿破裂出血,从而形成腹腔游离癌细胞(free cancer cell, FCC)。FCC着床于腹膜,逐渐形成微小癌灶、癌结节,导致腹膜转移肿瘤并发展为腹膜癌(peritoneal carcinomatosis, PC)。临床上,胃癌、结直肠癌、肝癌、

胰腺癌和卵巢癌等恶性肿瘤均可发展为PC^[3],甚至形成广泛性PC,加快病情恶化,影响肿瘤患者的预后。

由于化疗药物用量的限制和腹膜-血浆屏障的阻碍等副作用,静脉化疗对腹膜转移肿瘤细胞的治疗效果不佳,无法有效控制FCC的发生和进展。因此,为弥补静脉化疗的不足,一种通过腹腔内给药的治疗方式——腹腔化疗应运而生。

腹腔化疗是一种有选择性的区域化疗,通过在腹腔内灌注较少剂量的化疗药物,使肿瘤细胞暴露在高浓度化疗药物中。同时,由于应用较少剂量的化学药物,降低了进入人体循环的治疗药物浓度,从而减少了机体的毒副作用。腹腔化疗主要包括腹腔热灌注化疗、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,腹腔热灌注化疗可与热疗协同增效,是目前临床应用最广的腹腔化疗方式。由于腹腔灌注化疗和局部使用腹腔内药物(包括缓释剂)操作相对简单,与手术治疗的组合使用也较为方便,因此患者和医生较易接受,其临床应用也得到了推广。

腹腔灌注化疗是腹腔化疗的一种常用方式,它具有以下3个主要特点和优势:(1)腹腔内直接给药可以使药物在腹腔内达到更高的浓度。相比于血浆水平,腹腔内给药的化疗药物浓度至少高出20倍,有时甚至高达1000倍。这样的高浓度使得抗肿瘤药物能够最大限度地与FCC接触,从而最大限度地杀伤肿瘤细胞^[4]。(2)腹腔内广阔的腹膜和网膜组织使得灌注其中的抗肿瘤药物能够充分弥散或吸收。这些药物通过淋巴孔隙进入淋巴系统和体循环,从而发挥抗肿瘤作用,杀伤淋巴系统和体循环中的肿瘤细胞。(3)腹膜脏层吸收的抗肿瘤药物可以直接进入门静脉系统。这对于杀伤存在于肝脏的微转移灶以及门静脉中的肿瘤细胞效果良好,有助于减少肿瘤通过门脉系统转移的风险。

▲基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题(编号:Z20211311)

腹腔化疗目前已被广泛用于治疗阑尾黏液性肿瘤伴腹膜假黏液肿瘤、腹膜间皮肿瘤、卵巢癌以及胃、小肠的恶性肿瘤等。针对不同来源的PC,临床上取得了较好的疗效^[5]。由于腹腔化疗药物对肿瘤组织的穿透作用有限,腹腔化疗通常需要与外科手术结合使用,以充分发挥其化疗优势。临床实践和研究显示,对于部分腹膜癌患者,通过外科进行细胞减灭术后再联合腹腔灌注化疗,可以明显改善患者的预后^[6]。此外,有专家指出,对于有潜在腹膜转移风险的癌症患者,在按照癌症根治性原则实施切除术后,给予预防性的腹腔灌注化疗,可以去除腹腔内可能存在的FCC和微小癌灶结节,有助于降低术后腹膜转移的发生率并有效延长患者的生存期^[7]。

2 腹腔灌注化疗在原发性肝癌中的应用

原发性肝癌患者易出现肝内复发和转移,以及腹膜转移,这些是肝癌预后不良的主要原因。研究表明,肝癌患者腹膜转移的发生率为2%~16%^[8]。腹膜转移可能导致恶性腹水,显著降低患者的生活质量,并导致不良预后。临床研究表明,对于出现腹膜转移的肝癌患者,常采取姑息治疗,治疗后患者的中位生存期多为6~14个月^[9]。然而,细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗能够显著改善肝癌腹膜转移患者的生存率和预后。张明智等^[10]的研究对24例晚期肝癌伴恶性腹腔积液患者应用紫杉醇腹腔灌注化疗,结果显示治疗有效率高达70.8%,这表明紫杉醇在肝癌腹腔积液治疗中具有较好的效果。吴建国等^[11]对109例消化系统癌性腹水患者(包括肝癌患者)进行了分组治疗,一组接受顺铂腹腔灌注化疗联合微波热疗,另一组仅接受顺铂腹腔灌注化疗。研究结果显示,联合微波热疗组的腹水消退率为74.14%,而单纯化疗组的腹水消退率为60.78%。两组患者的中位生存期分别为14.1个月和11.4个月;在12个月的临床随访中,前者生存率为67.24%,后者为50.98%,这证实了顺铂腹腔灌注化疗在治疗肝癌等消化系统癌性腹水方面的有效性,且联合微波热疗效果更佳。

临床经验和文献报道已经证实,对于肝癌伴有腹膜转移的患者,以腹腔化疗为主要治疗手段通常能够取得较好的疗效^[12]。目前,研究较多的是腹腔热灌注化疗,并且这种治疗方法多与其他治疗手段联合应用。然而,采用单纯腹腔灌注化疗的临床研究仍然较少。尽管手术切除仍然是肝癌治疗的首选手段,但对于能够进行根治性手术并完整切除(R0切除)的肝癌患者,以及存在术后复发和转移高风险的患者,术中可联合应用腹腔灌注化疗以防止肿瘤复发和转移。已经有一些学者进行了探索和研究,并总结了一定的临床数据和经验。如吴培生等^[13]比较了肝癌切除术联合洛铂腹腔灌注化疗与单纯肝切除

术治疗原发性肝癌的疗效,结果显示,手术切除联合洛铂腹腔灌注化疗的近期疗效明显优于单纯肝切除术,这种联合治疗能够显著改善患者的临床效果,并有效降低肝癌术后复发、腹腔转移及种植的概率。另一项类似研究^[14]中,将92例可进行手术切除的原发性肝癌患者随机分为对照组和观察组(每组46例),对照组接受常规肝肿瘤切除术,而观察组在常规肝肿瘤切除术后联合洛铂腹腔灌注化疗。研究结果显示,观察组的临床有效率高于对照组,且术后血清甲胎蛋白水平下降更为显著,随访6个月后,观察组的肿瘤复发、肝内转移及腹膜转移的发生率明显低于对照组,这表明洛铂腹腔灌注化疗能够改善肝癌患者的预后。

对于失去实施根治性切除机会的肝癌患者(R1、R2切除),术中、术后是否主张联合给予腹腔化疗以处理残留的癌细胞,目前在临床上尚缺乏明确的专家共识及指南意见。不少学者更倾向于对残余癌细胞进行局部处置,如放疗、射频消融疗法、TACE等,对存在高复发、高转移风险的肝癌患者试图通过术中腹腔内药物置入、腹腔灌注化疗等措施来降低临床复发、转移风险。虽然目前其临床安全性良好,但其效果仍需更多研究中心、更多临床医师的进一步研究,并进行更长时间的临床随访及观察来验证。

3 原发性肝癌腹腔灌注化疗的药物选择

腹腔化疗的药物应综合原发肿瘤种类、患者对化疗药物的敏感性、药物本身的特征以及药物起效形式等进行个体化选择。目前肝癌腹腔化疗中,临床用到的抑制肿瘤药物主要包括铂类药物、丝裂霉素C、吉西他滨以及白蛋白型紫杉醇等,其中临床最推荐使用的是铂类和丝裂霉素C。铂类化疗药物先后经过三代更迭,第一、二代为顺铂和卡铂,第三代主要有奥沙利铂和洛铂。铂类化疗药物能通过形成Pt-GG和Pt-AG链内交叉连接来阻碍DNA的复制和转录,从而干扰肿瘤细胞周期的运行进而发挥抗肿瘤作用^[15]。体外实验已证实洛铂具有明显的抗肝癌细胞活性,且由于洛铂基本不经过肝代谢,肝脏中毒反应极少,因此尤其适合应用于肝硬化和肝功能代偿水平低下的肝癌患者^[16]。孙邱等^[17]应用洛铂联合碘化油栓塞通过TACE方式治疗原发性肝癌患者,其客观有效率为47.92%,肿瘤控制率达77.08%。临床研究也显示,含洛铂的TACE方案治疗中晚期肝癌的近期疗效及不良反应与含奥沙利铂的方案差异无统计学意义^[18]。可见洛铂化疗在肝癌治疗中具有较好的临床疗效,临床应用前景良好,但其在肝癌腹腔灌注化疗中应用的经验及相关报道尚少,有待于临床进一步研究。

4 原发性肝癌腹腔灌注化疗不良反应的预防和处理

腹腔灌注化疗与全身静脉化疗相比,不良反应存在共性也存在差异。共性在于,两者不良反应的主要原因都是化疗药物。差异在于,腹腔灌注化疗与其他治疗方式联合使用时可能引发特异性不良反应,例如与手术治疗联合可能引起吻合口漏和切口感染。腹腔灌注化疗可能导致的不良反应包括上消化道反应、骨髓抑制、高热、腹腔感染、肠梗阻、肝肾功能损害、吻合管口漏和切口感染等,多数与高剂量化疗药物相关。其中,消化道反应如胃肠胀气、腹痛、呕吐和腹泻等症状通常为暂时性。对于化疗期间出现的低热、恶心、呕吐或胃气胀、腹痛等症状,可以给予相应的对症治疗,如退热药、止吐药、解痉药和镇痛药,通常能够有效缓解。在腹腔灌注化疗与外科手术、温热疗法等治疗方式结合使用时,应特别注意不良反应的叠加效应,例如骨髓抑制或胃肠道反应的加重,以及热疗可能产生的相关问题。临床资料显示^[13-14],尽管腹腔灌注化疗的不良反应相对较轻,且大多数患者能够耐受,但针对这些不良反应的临床研究数据仍然有限。为了减少并发症的发生,严格掌握腹腔化疗的适应证和禁忌证至关重要。在具体的临床操作和研究中,应根据患者的个体情况选择化疗方案,采取积极预防、及时处理和密切追踪的原则,并强化监测和收集临床资料,以提供更多的临床证据,支持肝癌腹腔灌注化疗的安全性。

5 小结与展望

腹腔灌注化疗在胃肠道的恶性肿瘤治疗中效果显著,目前正逐渐被应用于原发性肝癌的治疗实践中。尽管相关研究和应用经验尚不充分,但现有研究资料已显示出其较好的疗效和潜力。随着肝癌治疗手段的多元化和发展,腹腔灌注化疗已成为一个值得探索的治疗方向,特别是在预防肝癌切除术后复发和转移方面的研究,对于延长患者总生存期具有重要的临床意义。期待更多高质量的临床研究结果,以验证肝癌腹腔灌注化疗的疗效和安全性,进一步促进其在临床实践中的应用,并改善肝癌患者的治疗预后。

参 考 文 献

- [1] Zhou MG, Wang HD, Zeng XY, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2019, 394(10204): 1145–1158.
- [2] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(2): 288–303.
- [3] 李川江, 钱建平, 崔忠林, 等. 肝胆胰恶性肿瘤腹腔化疗专家共识(2020版)[J]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2020, 9(6): 522–528.
- [4] Lu Z, Wang J, Wientjes MG, et al. Intraperitoneal therapy for peritoneal cancer[J]. *Future Oncol*, 2010, 6(10): 1625–1641.
- [5] Morris DL. Peritonectomy HIPEC-contemporary results, indications[J]. *Chin J Cancer Res*, 2013, 25(4): 373–374.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 张明智, 张喜爱, 周超锋, 等. 紫杉醇腹腔内灌注联合康莱特治疗晚期肝癌腹腔积液疗效观察[J]. *中国全科医学*, 2011, 14(24): 2800–2802.
- [11] 吴建国, 罗蓓, 朱忠政, 等. 顺铂腹腔化疗联合微波热疗治疗消化系统癌性腹水的临床疗效[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2020, 41(5): 650–653.
- [12] 张云, 李忠, 何军亭, 等. 肿瘤细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗治疗原发性肝癌腹膜转移的临床疗效[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2015, 22(3): 322–325.
- [13] 吴培生, 蒋居毅, 陈斯欢, 等. 原发性肝癌手术切除联合洛铂腹腔灌注化疗的近期疗效[J]. *中外医学研究*, 2019, 17(23): 35–37.
- [14] 麻元亮, 黄强松, 招富林. 洛铂腹腔灌注化疗对原发性肝癌术后患者肝功能及预后的影响研究[J]. *临床普外科电子杂志*, 2023, 11(1): 22–26.
- [15] 赵训智, 朱刚剑. 洛铂肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌的临床研究[J]. *中国继续医学教育*, 2019, 11(15): 133–136.
- [16] 钱军, 秦叔逵, 杨爱珍, 等. 不同铂类药物对人肝癌细胞株抑制作用的实验研究[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2009, 14(5): 414–417.
- [17] 孙邱, 冯建新, 樊敏学, 等. 含洛铂肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌临床研究[J]. *陕西医学杂志*, 2018, 47(10): 1297–1299.
- [18] 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:2024-03-02 修回日期:2024-05-16)