

• 专家述评 •

结直肠癌腹膜转移治疗的基础与临床研究

田铭银, 黄磊, 梅秀升, 刘洋, 高原, 缪洪明[△]

(陆军军医大学高原军事医学系病理生理学教研室, 重庆 400038)



缪洪明

- 陆军军医大学高原军事医学系主任、教授、博士研究生导师
- 教育部青年长江学者, 重庆市杰出青年、重庆英才
- 中国抗癌协会肿瘤代谢专委会常务委员、秘书长, 中国抗癌协会肿瘤代谢专委会微环境专家组组长, 重庆市免疫学会肿瘤与代谢免疫专委会主任委员
- STTT 等杂志编委, Med 等 30 多个 SCI 杂志特邀审稿人
- 主要从事肿瘤代谢与微环境、高原代谢与炎症方面的研究
- 以通信作者在 Med, Nat Commun, Sci Adv, STTT, Cancer Res 等 SCI 杂志上发表论文
- 获省部级自然科学一等奖、科技进步二等奖等奖励

[摘要] 在中国, 结直肠癌(CRC)发病率在各癌种中位于第 2 位, 死亡率在各癌种中位于第 4 位。其中 5%~15% 的 CRC 患者会发生同时性腹膜转移(PM), 约 20% 会发生异时性 PM。CRC PM 是位于肝、肺转移之后的第 3 大常见转移方式。虽然化疗取得了较好进展, 使 CRC PM 患者的预后有所改善, 但 CRC PM 患者的生存获益仍较少。目前, 主要采用细胞减灭术联合腹腔内热疗法, 预后较好, 但仍会复发。目前, CRC PM 的机制主要是肿瘤细胞自身生物学发生改变及肿瘤微环境改变。随着人们对 CRC PM 机制的深入研究, CRC PM 治疗的潜在途径也变得更加多样。该文简要介绍了临床常见 CRC PM 的治疗方法, 并从 CRC PM 机制出发对 CRC PM 潜在治疗方法进行了综述。

[关键词] 结直肠肿瘤; 腹膜转移; 机制; 治疗; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.15.001 **中图法分类号:**R735.3+5;R735.3+7

文章编号:1009-5519(2023)15-2521-09 **文献标识码:**A

Basic and clinical study on the treatment of peritoneal metastasis of colorectal cancerTIAN Minglang, HUANG Lei, MEI Xiusheng, LIU Yang, GAO Yuan, MIAO Hongming[△]

(Department of Pathophysiology, College of High Altitude Military Medicine, Army

Medical University, Chongqing 400038, China)

[Abstract] The incidence of colorectal cancer (CRC) in China ranks second among all cancer types, and the mortality rate ranks fourth among all cancer types. Contemporaneous peritoneal metastasis (PM) occurs in 5% to 15% of CRC patients, and heterochronous PM occurs in about 20% of CRC patients. CRC PM is the third common metastatic site after liver and lung metastasis. Although better progress has been made in chemotherapy to improve the prognosis of patients with CRC PM, the survival benefit of patients with CRC PM is still less. Currently, cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy is mainly used in clinic, and the prognosis is better but will still relapse. The current mechanism of CRC PM is mainly the alteration of the biology of the tumor cells themselves and the alteration of the tumor microenvironment. As the mechanism of CRC PM has been intensively studied, the potential pathways for CRC PM

treatment have also become more diverse. This article briefly described the clinic treatment of common CRC PM and provided a review of potential treatments for CRC PM, from the perspective of CRC PM mechanism.

[Key words] Colorectal neoplasms; Peritoneal carcinomatosis; Mechanism; Therapy; Review

2020 年全球结直肠癌(CRC)标化发病率在各癌种中位于第 3 位,标化死亡率在各癌种中位于第 2 位^[1]。2022 年我国 CRC 发病率、死亡率在全部恶性肿瘤中分别位于第 2、4 位,其中新发病例 40.8 万,死亡病例 19.6 万。CRC 腹膜转移(CRC PM)指 CRC 原发灶癌细胞经血行、淋巴结或腹膜直接种植生长。约 17% 的转移性 CRC 有腹膜播散,4%~19% 的患者在根治术后随访期发生 PM,2% 的患者腹膜播散是唯一的转移方式^[2]。CRC PM 是位于肝、肺转移之后的第 3 大常见转移方式,TNM 分期系统将其分为 M1c 期,通常采用姑息性治疗,但预后较差。CRC PM 以往多采用化疗进行治疗,目前,CRC PM 的主要治疗方法是细胞减灭术联合腹腔内热疗法(CRS+HIPEC),患者生存率虽得到提升,但多数患者还是会复发^[3]。近年来,加压腹腔内气溶胶化疗、自然腔道标本取出术(NOSES)等新的治疗技术已用于临床。根据目前 CRC PM 的研究了解到 CRC PM 主要是由于肿瘤细胞自身生物学发生改变及肿瘤微环境(TME)改变,针对这 2 个主要机制存在一些潜在的治疗途径,如以巨噬细胞为靶向、以癌症相关成纤维细胞(CAFs)为靶向等。现从临床诊疗、CRC PM 基础、潜在治疗方法 3 个层面将 CRC PM 的基础与治疗进行综述。

1 临床诊疗

由于 CRC PM 治疗难、预后差,近年来,越来越受到重视。参考《2021 年 CSCO 结直肠癌诊疗指南》^[4]和《结直肠癌腹膜转移诊治中国专家共识(2022 版)》^[2]对 CRC PM 的治疗方法总结如下。

1.1 外科手术

1.1.1 肿瘤 CRS 肿瘤 CRS 是清除腹膜及盆腔可见癌组织的良好手段,一般有壁层或脏层腹膜切除术、大网膜切除术、小网膜切除术等^[5]。对肿瘤体积较大的患者应在进腹前从腹膜外层次行腹前壁腹膜切除术,经平面解剖至两侧的结直肠旁沟,然后从侧面进腹。进而安全、有效地完成前壁腹膜切除术,并且避开粘连并减少肠管损伤。进腹后首先对腹前壁进行全面探查,切除所有肉眼可见的肿瘤。CRS 常用 Sugarbaker CC 评分法,以评价手术切除的彻底性,评分越高表示手术切除后残余的瘤体越多,预后越差^[2]。此外,KAMADA 等^[6]发现,接受 CRS 治疗的 CRC PM 患者总生存期与实现完全细胞减灭密切相关。1/7 的 CRC PM 患者 CRS 后达到了较长生

存期。

1.1.2 腹腔镜技术 腹腔镜技术是目前治疗 CRC 的热门方法,具有以下优势^[7]:(1)手术视野更加清晰,保障了操作的精准性;(2)通过自带的照明设备更好地显示出血管位置,减少不必要的伤害;(3)可利用超声刀进行止血,减少术后出血量;(4)更易发现病灶,切口相对开腹手术较小,有利于术后恢复,同时,也减少了术中污染。近年来,NOSES 日渐成熟,其是使用腹腔镜器械、透射电子显微镜或软质内镜等设备完成腹腔内手术操作,经自然腔道取出标本而无需在腹壁做辅助切口的手术方式,是腹腔镜手术的进一步拓展和应用^[8]。有研究将 108 例 CRC 患者分为常规腹腔镜 CRC 根治术组和 NOSES 组,结果显示,与常规腹腔镜 CRC 根治术组比较,NOSES 组患者术后恢复时间更短,炎症因子释放更少,对患者免疫功能的影响更低,应用价值更高^[9]。

1.2 内科治疗

1.2.1 HIPEC 联合应用 HIPEC 药代动力学优势较全身化疗更明显,且热疗对肿瘤细胞能起到一定杀伤作用及化疗增敏作用,能增加化疗药物对肿瘤组织的穿透力^[10-11]。术中应用灌洗能均匀地将热量和化疗药物传递至腹腔的各个部分,以减少腹腔内残余游离肿瘤细胞^[12]。(1)对 CRC PM 患者若能进行 R0 切除或最大限度地达到肿瘤细胞减灭且无远处广泛转移可考虑完成 CRS 后进行治疗性 HIPEC^[11,13-14]。但 CRC+HIPEC 的禁忌证有:①年龄大于 80 岁或小于 18 岁,根据临床情况具体评估;②术前常规检查发现存在远处器官多处转移或腹膜后淋巴结转移;③小肠系膜中重度挛缩;④腹膜癌指数大于 20;⑤具有明确禁忌证的常规手术^[2,15]。(2)对单纯大量恶性腹腔积液的患者可考虑采用姑息性 HIPEC 控制腹腔积液,减轻症状。(3)对 CRC 有 PM 和(或)复发风险的患者可采用预防性 HIPEC:①同时性卵巢转移已与原发灶同时完全切除;②原发灶穿孔;③T4 期肿瘤;④术中腹腔内游离癌细胞检测阳性;⑤原发灶非 R0 切除。目前,HIPEC 作为预防性手段的临床证据尚不充足,但可通过结合临床研究进一步探讨术中或术后早期预防性 HIPEC 的作用,也可通过预防性术中或术后早期腹腔化疗进行干预,并注重临床试验研究以获取更多的证据^[2-3]。

1.2.2 新药洛巴铂治疗 在对 CRC PM 的化疗方面,除目前广泛用于临床的一线药物,如卡培他滨、奥

沙利铂、伊立替康等外,也有学者尝试寻找其他更好的药物。在这些药物中洛巴铂或许是一个潜在的选择。一项动物研究发现,洛巴铂呈剂量依赖性抑制注射入小鼠体内的 DLD1 和 HCT116 细胞,并未检测到对小鼠肝脏和肾脏造成明显毒性^[16]。同时,有学者通过病例分析发现,洛巴铂、CRS+HIPEC 联合以基因检测为基础的全身化疗加靶向药物治疗可显著改善左半 CRC 患者的预后,延长总生存期^[17]。

1.2.3 加压腹腔内气溶胶化疗 此种方法通过将化疗药物作为加压气溶胶使用,以气溶胶形式递送的药物,空间分布模式更为合理,导致组织内的化疗浓度较 HIPEC 增加^[18]。此外,腹膜压力增加和气溶胶药物浓度增加均会增强药物浓度和渗透至腹膜癌组织中的深度^[19]。

1.3 CRS+HIPEC 目前的研究结果显示,对合适的患者进行 CRS+HIPEC 能最大限度地消灭腹腔内的原发灶和转移灶,且能明显延长 PM 患者的生存期和降低复发风险。有数据显示,CRS+HIPEC 疗法的 3 年生存率为 21%~40%,5 年生存率为 11%~30%,效果均比单纯化疗好^[20]。说明 CRS+HIPEC 是目前主要且较为有效的治疗方法。此外,很多学者对 CRS+HIPEC 进行了临床评估,得出的结论大多数均为该联合疗法的预后和生存期较其他方法更好^[21]。但使用该联合疗法前需充分评估肿瘤负荷程度。目前,常采用的评估方法包括腹膜癌指数和腹膜表面疾病严重程度评分^[2]。

1.4 全身系统治疗 全身系统治疗是晚期 CRC 的一种有效治疗方式,对巩固疗效、预防复发、延长患者生存时间和提高生活质量均具有重要意义^[22]。全身系统治疗主要包括系统化疗、靶向治疗、免疫治疗和对症治疗等^[2]。具体方案见图 1、2。方案思路:(1)通过各种基础药物,如奥沙利铂、伊立替康等,利用其用量或顺序组合变化联合贝伐珠单抗或西妥昔单抗实现化疗,各方案用药周期也有所差异(Capiri 疗法联合贝伐珠单抗可适用于 CRC 早、中、晚各期,其余主要适用于晚期治疗)。其中卡培他滨单药或与奥沙利铂联合用药常用作转移性 CRC 的治疗一线化疗药物。(2)直接用单一或数种药物进行化疗,还可联合各种单抗达到治疗目的。化疗药物主要适用于晚期治疗。

2 CRC PM 的机制

CRC 是近年来对人们健康造成巨大威胁的疾病,CRC PM 是继肝、肺转移之后的第 3 大转移方式。使用传统手术等治疗时疾病大多数已处于晚期,患者预后不佳。因此,了解 CRC PM 的机制,可能为 CRC 的临床治疗提供一个新的策略。CRC PM 主要靠肿瘤细胞生物学改变和 TME 改变。

2.1 肿瘤细胞生物学改变 当正常细胞变为癌细胞时会有特定的生物学变化,包括细胞的上皮间充质改变和细胞表面分子的变化。奇怪的是,同一类型肿瘤的不同细胞生物学改变可有很多情况,并且可能与该肿瘤转移的位置密切相关。通过 CRC PM 与其他转移位置对比,试图找到 CRC PM 特殊的生物学改变。

2.1.1 上皮间充质改变 肿瘤细胞上皮间充质改变主要体现在 3 个方面:转录因子、信号传导途径和微小 RNA。在 CRC PM 中研究较为清楚的是信号传导途径。有研究表明,CRC PM 与其他转移位置相比,上调的信号传导途径有 Wnt 途径及 Ras 途径^[23]。信号传导途径的上调会使肿瘤细胞某些转录因子上调。目前,已知 Wnt 信号传导途径会使 SNAIL 和 ZEB1 这 2 个转录因子上调,Ras 途径会使 SNAIL、SNAIL2 这 2 个转录因子上调;此外,癌细胞中上调的转录因子与 PM 相关的有 KLK7、Src、VEGF、HIF1 α 、IG-1、MMP2/7/9、TIMP-2 等^[23]。转录因子的改变会使细胞某些基因上调和另一些基因下调,在 PM 癌细胞中 GNAS 基因上调,而 APC、TP53、ARID1A、PIK3CA、FBXW7 等基因均下调^[24]。

2.1.2 表面分子改变 肿瘤细胞一大特点是黏附性的改变,即细胞表面的黏附分子发生变化。黏附分子包含整合素、蛋白聚糖及黏蛋白等。不同的黏附分子靶向不同的组织,使肿瘤细胞也更容易定植在此处,与肿瘤的转移息息相关。STEIN 等^[24]通过免疫组织化学方法发现,在 PM 癌细胞中 TOPO1、ERCC1、MLH1 等受体分子的量均有所增加,而 PD-1、TOP2A、PTEN 等分子的量均有所下降。此外,有研究表明,上升的黏附分子还有蛋白聚糖 CD44、整合素 $\alpha_2\beta_1$ 、以及黏蛋白 MUC16、ICAM1、VCAM1、L1CAM 等^[23],这些分子的改变均提示与 PM 有关。细胞的表面分子本质上均受到基因调控,所以,归根结底是相关基因数量的改变导致相应蛋白质的质和量发生改变,进而影响细胞形态及表面分子发生很大改变。

2.1.3 癌症衍生的细胞外囊泡(EV) 新出现的证据表明,癌症衍生的 EV 在介导 CRC 向腹膜表面的定向转移中具有至关重要的作用。SERRATI 等^[25]进行的研究揭示了 EV 介导的肿瘤和间皮细胞之间的相互干扰,进而发生上皮-间质转化,可能会驱动肿瘤转移前微环境的重塑,从而使肿瘤扩散至腹膜表面。在 PM 癌细胞中上调的信号通路有 Wnt、Ras 通路,被其调控的转录因子 SNAIL、ZEB1、SNAIL2 也上调。此外,上调的转录因子还有 KLK7、Src、VEGF、HIF1 α 、IG-1、MMP2/7/9 和 TIMP-2,调控其信号通路尚有待于进一步研究。转录因子的改变使 GNAS 基因上调,APC、TP53、ARID1A、PIK3CA、FBXW7 等基因下

调,进而使细胞表面分子 TOPO1、ERCC1、MLH1、CD44、 $\alpha 2\beta 1$ 、MUC16、ICAM1、VCAM1、L1CAM 上

调,表面分子 PD-1、TOP2A、PTEN 下调。肿瘤细胞生物学改变见图 3。

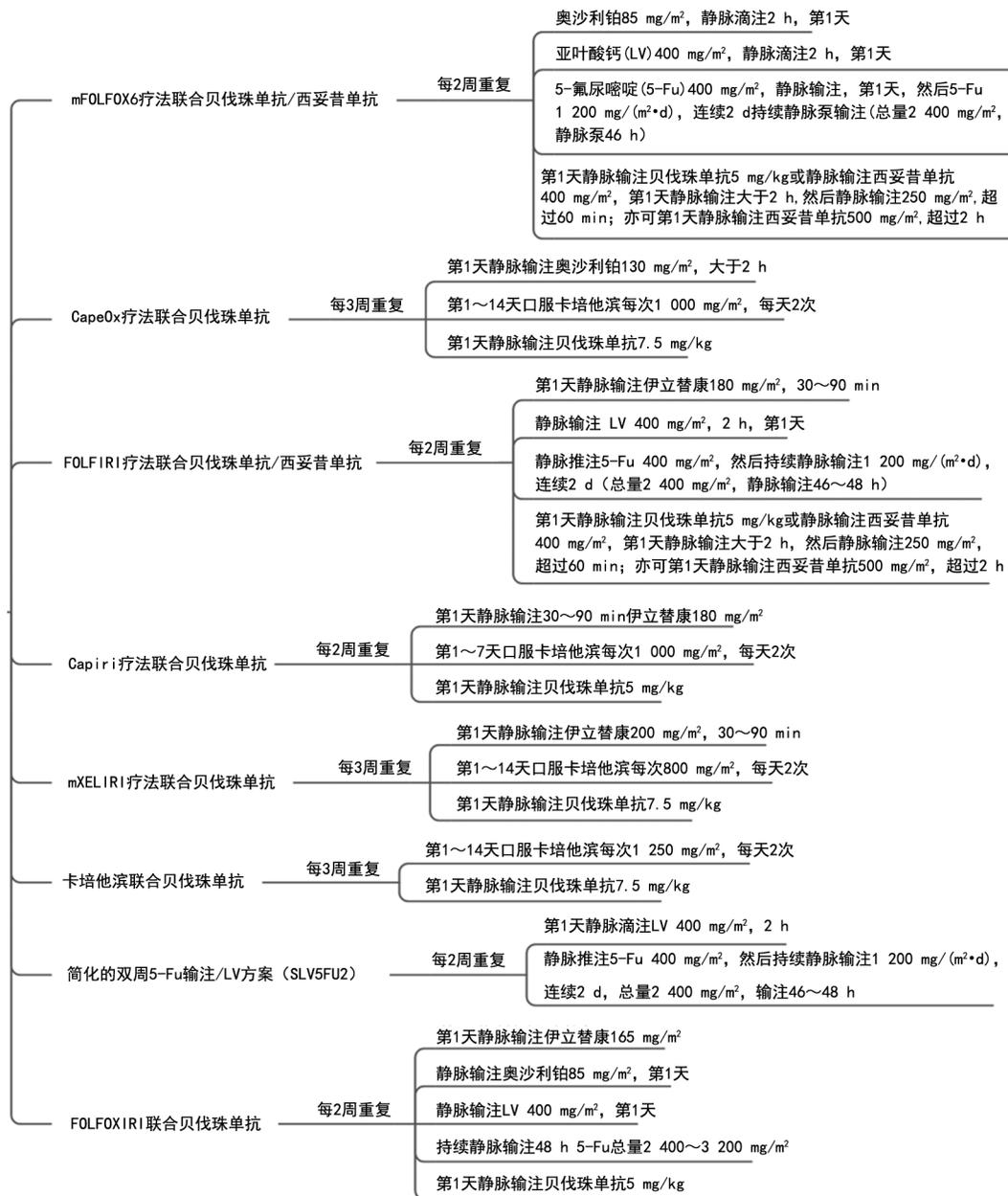


图 1 全身系统治疗方案 1

2.2 TME 改变 CRC 属实体恶性肿瘤,除实质细胞外,还包含间质细胞、免疫细胞、内皮细胞、细胞外基质(ECM)和信号分子等构成的 TME。除上述细胞外,肿瘤发生的腹腔微环境中还存在人腹膜间皮细胞、肿瘤相关成纤维细胞等,为 PM 创建了适宜的土壤^[26]。现主要列举巨噬细胞、成纤维细胞、腹膜间皮细胞在 CRC PM 中的机制。此外,CRC PM 过程中微环境代谢的改变、产生的炎症(相关信号分子等)和免疫反应最终均会导致肿瘤活动方式的改变。

2.2.1 巨噬细胞 5-氮杂-2'-脱氧胞苷(5-Aza)是一种 DNA 甲基转移酶(DNMT)抑制剂,可激活肿瘤适应性免疫以抑制肿瘤进展。SHI 等^[27]研究首次表明

5-Aza 通过调节转移前微环境中巨噬细胞依赖性 T 淋巴细胞活化而抑制 CRC PM,同时,揭示了 5-Aza 在调节腺苷三磷酸结合盒转运蛋白 A9(ABCA9)相关胆固醇代谢和巨噬细胞中的 DNA 甲基化非依赖性机制激活。同时发现,5-Aza 可与奥沙利铂和 5-Fu 协同抑制小鼠 CRC PM,并提倡 5-Aza 联合 HIPEC 的临床应用。腹膜微环境中的腹膜巨噬细胞通过分泌肿瘤坏死因子形成入侵的第一道屏障。同时,在 CRC 细胞释放的炎症因子(如白细胞介素-6、白细胞介素-10)驱动下自身也可转换为促瘤 M2 表型巨噬细胞^[23]。

低硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 表达。体外和体内实验表明,棕榈酸钠(C16:0)处理可降低 CAFs 诱导的细胞膜流动性变化,限制葡萄糖代谢、抑制细胞侵袭性并抑制肿瘤生长和腹膜内扩散,增加 C16:0 浓度会诱导与脂毒性相关的细胞凋亡。腹膜成纤维细胞在肿瘤细胞种植成功后支持肿瘤进展,作用类似于 CAFs^[23]。对成纤维细胞亚群的研究表明,腹膜下成纤维细胞也在肿瘤侵袭过程中发挥着积极作用^[31]。

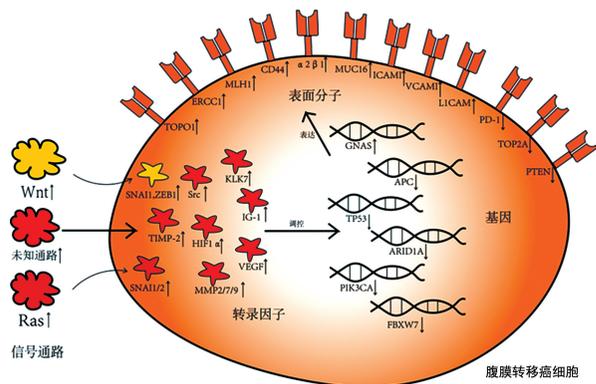


图 3 肿瘤细胞生物学改变

2.2.3 腹膜间皮细胞 除上述常见的微环境细胞和代谢改变外,有研究还指出了微环境中更具体的细胞。腹膜间皮细胞在维持腹膜内稳态方面具有重要作用。在 PM 激活后其向 TME 分泌多种信号分子,如细胞因子、趋化因子、生长因子、ECM 成分和黏附分子^[23]。

2.2.4 脂代谢 脂代谢重编程调控了 CRC 的发生、发展,脂类包括甘油三酯、磷脂和胆固醇。法尼基二磷酸酯法尼基转移酶 1(FDFT1)是胆固醇内源性合成途径中的重要酶分子,越来越多证据表明,FDFT1 在癌症中起着关键作用,尤其是代谢重编程、细胞增殖和侵袭^[32]。罗娜等^[32]提出,胆固醇合成途径分子 FDFT1 可能通过影响 TME 调控肿瘤生长。当胆固醇稳态被破坏,异常代谢过程可重新塑造免疫反应性,并且胆固醇衍生物可调节肿瘤免疫或免疫逃逸,在免疫监视中起关键作用。

2.2.5 炎症与免疫 炎症可构成促癌微环境,这种促癌微环境由中性粒细胞、巨噬细胞等炎症免疫细胞、CAFs、缺氧等环境条件、可溶性因子、信号传导分子和 ECM 成分组成。通过细胞因子的复杂网络,巨噬细胞被募集到 TME 中,在那里其根据肿瘤阶段发挥不同的功能。早期阶段大多数肿瘤相关巨噬细胞是 M1 亚型,具有促炎特性并主要用于消除恶性细胞;后期阶段巨噬细胞可转换为具有免疫抑制功能的 M2 亚型,从而为肿瘤生长的微环境创造条件。通过分泌 ECM 降解成分(如 MMP1、MMP7、MMP9 和 MMP12),肿瘤相关巨噬细胞支持癌细胞侵入基

质^[33]。此外,促炎 M1 巨噬细胞也被证明可促进 EMT 并激活 β -联蛋白/转录因子 4 通路,通过释放促炎性细胞因子而支持转移级联^[34]。异常表达的细胞因子、趋化因子、生长因子和基质重塑酶的复杂相互作用促进了 CRC 的发生,并影响疾病的进展。越来越多的证据表明,这些细胞因子和趋化因子通过免疫抑制细胞的募集,进一步实现免疫抑制和 TME 的调节,在 CRC 的进展中发挥作用^[35]。如调节性 T 淋巴细胞通常被趋化因子(如 CCR4-CCL17/22、CCR8-CCL1、CCR10-CCL28 和 CXCR3-CCL9/10/11)吸引并在 TME 中激活,促进在 TME 中的全面免疫抑制,以协助 CRC 的肿瘤起始和进展^[36]。在 CRC PM 过程中肿瘤细胞主要受巨噬细胞、成纤维细胞、腹膜间皮细胞、脂代谢、炎症与免疫等 TME 成分改变的影响。TME 改变见图 4。

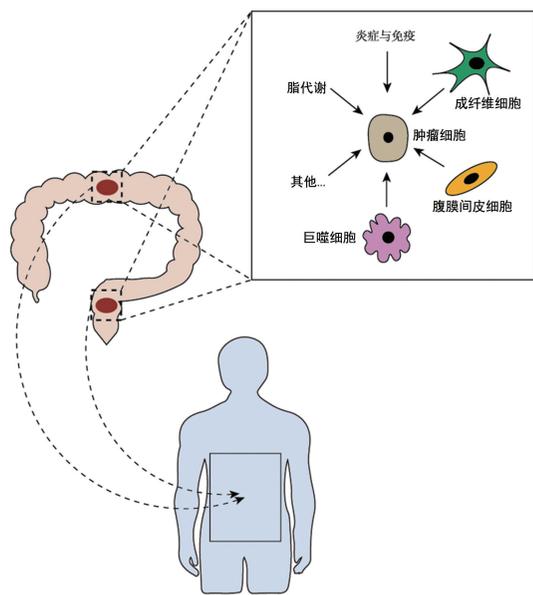


图 4 TME 改变

3 潜在治疗方法

现阶段常用的 CRC PM 的诊疗方法已在临床诊疗中列出,结合 CRC PM 的基础机制可对 CRC PM 涉及的肿瘤细胞自身和 TME 改变提出针对性治疗方案。

3.1 以巨噬细胞为靶向 5-Fu 是 CRC PM 化疗的重要药物之一,5-Fu 化疗耐药是结肠癌治疗失败的主要原因,通过研究 5-Fu 耐药机制发现,TME 在介导肿瘤获得性耐药和抵抗细胞凋亡的生理性调节中发挥了重要作用^[37]。陈玉娟等^[38]进一步验证了 5-Fu 可能是通过激活结肠癌 CT-26 细胞 P-JNK 依赖的半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)的凋亡信号通路而发挥抗癌效应,且初步阐明了巨噬细胞通过抑制由 5-Fu 诱导的 P-JNK 依赖的 Caspase-3 凋亡信号通路的激活而拮抗 5-Fu 的抗癌作用。

3.2 以 CAFs 为靶向 CAFs 通过上调 CPT1A 主动氧化脂肪酸, 并进行最小糖酵解促进结肠癌细胞的增殖、迁移和侵袭。表明有可能将 FAO 抑制作为一种新的方法和临床策略进行测试, 以对抗 CAFs 诱导的 CRC 及其 PM^[29]。C16:0 处理可限制 CRC 细胞葡萄糖代谢, 抑制细胞侵袭性并损害肿瘤生长和腹膜内扩散, 增加的 C16:0 浓度会诱导与脂毒性相关的细胞凋亡。此外, C16:0 在体外有效增强了 5-Fu 的抗肿瘤活性, 并且在体内具有良好的耐受性。表明将饱和脂肪酸 C16:0 添加到新辅助化疗中可能会在未来为治疗 CRC PM 提供新的机会^[30]。

3.3 以内脏脂肪巨噬细胞为靶向 CRC PM 好发于腹腔内脏脂肪, 令人意外的是, 高脂膳食可显著抑制 PM 进展。XIANG 等^[39]发现, 短期高脂可通过细胞 Toll 样受体 4 激活内脏脂肪巨噬细胞的吞癌能力, 并分泌 I 型促炎性细胞因子和 CXC 基序趋化因子 10 (CXCL10) 等趋化因子。外周血 T 淋巴细胞在巨噬细胞分泌的 CXCL10 的趋化作用下向内脏脂肪募集, 并被巨噬细胞 Toll 样受体 4 调节的 I 型促炎性细胞因子活化, 发挥抗 PM 作用; 其还证实, 高脂膳食与传统奥沙利铂、5-Fu 等化疗药物具有良好的协同抗 PM 作用。

3.4 以肿瘤细胞衍生物为靶向 肿瘤细胞释放的 EV 通过激活 Caspase-3、腹膜间皮细胞衰老和间皮-间质转化而诱导细胞凋亡, 从而增强了腹膜腔中这些细胞的促肿瘤潜力^[25]。SERRATI 等^[25]通过使用泮托拉唑, 减少了 EV 的生物合成及其促肿瘤功能。为由腹膜间皮细胞和肿瘤细胞通过腹腔中释放的 EV 相互作用、驱动 CRC 传播的潜在机制提供了证据, 可能对患者的临床治疗具有重要意义。

3.5 嵌合抗原受体 (CAR)-T 淋巴细胞治疗 癌症免疫治疗领域有一个新发现的治疗方法——CAR-T 淋巴细胞治疗。CAR-T 淋巴细胞由 T 淋巴细胞组成, 可根据选择的表面抗原表达人工受体, 提供了更加精确和个性化的治疗方案。该治疗方法首次在血液系统肿瘤中发挥了极佳的效果, 但当其用于实体瘤时效果不令人满意, 原因可能与 CAR-T 淋巴细胞的迁移有关。CAR-T 淋巴细胞由于起源相似而迁移至与血液系统恶性肿瘤相似的位置, 但这种情况不会发生在实体瘤中^[40]。那如果改变给药方式, 将全身给药转变为局部给药或许能弥补 CAR-T 淋巴细胞迁移能力的不足。而 CRC PM 正好能进行腹腔注射实现局部给药。KATZ 等^[41]使用靶向癌胚抗原的第 2 代 CAR-T 淋巴细胞在小鼠模型中治疗腹膜癌, 证明了局部腹腔灌注 CAR-T 淋巴细胞优于全身给药, 显示出持久的效果。同时其提出, 腹膜内 CAR-T 淋巴细

胞治疗与免疫抑制相结合进一步提高了对 PM 的疗效。

3.6 溶瘤病毒 溶瘤病毒主要通过直接溶瘤、抑制肿瘤内血管生成、调节抗肿瘤免疫等发挥作用^[42]。基于溶瘤病毒的治疗方法似乎有望用于 CRC 的治疗。如在体外细胞研究中水泡性口炎病毒及其 $\Delta M51$ 突变体对 SW480 CRC 细胞表现出破坏性作用^[43], 可能从根源上抑制 CRC PM 的发生。目前, 上市的溶瘤病毒并不多, 其安全性、有效性、不良免疫反应等尚需后续进一步研究。

4 小 结

目前, CRC PM 的临床治疗手段仍以外科手术、化疗及手术联合化疗等传统治疗方式为主, 这些治疗存在特异性较低等局限性, 临床疗效较差, 不能完全地针对 CRC PM 的根源进行治疗。近年来, CAR-T 淋巴细胞治疗、肿瘤巨噬细胞靶向治疗等新的潜在治疗方法的开发为 CRC PM 患者带来了新的曙光, 但这些新的治疗方式多存在应答率低等问题, 仍需进一步研究和改良以提高临床应答率。本文从 CRC PM 肿瘤细胞自身生物学及 TME 改变的角度出发, 归纳梳理了靶向 CRC PM 机制的前沿研究进展及潜在治疗方法, 希望通过串联这些前沿治疗手段的机制和背景为进一步开发新的、有效的治疗手段提供研究思路。

参考文献

- [1] 周雄, 胡明, 李子帅, 等. 2020 年全球及中国结直肠癌流行状况分析[J]. 海军军医大学学报, 2022, 43(12):1356-1364.
- [2] 中国医师协会结直肠癌肿瘤专业委员会腹膜肿瘤专委会. 结直肠癌腹膜转移诊治中国专家共识 (2022 版)[J/CD]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2022, 11(4):265-271.
- [3] 向文强, 蔡国响. 结直肠癌腹膜转移治疗的临床研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(3):118-122.
- [4] ZHU J, MA J. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) diagnosis and treatment guidelines for malignant lymphoma 2021 (English version)[J]. Chin J Cancer Res, 2021, 33(3):289-301.
- [5] ESQUIVEI J, LOWY A M, MARKMAN M, et al. The American Society of Peritoneal Surface Malignancies (ASPSM) Multiinstitution Evaluation of the Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS) in 1,013 patients with colorectal cancer with peritoneal carcinomatosis[J]. Ann

- Surg Oncol, 2014, 21(13):4195-4201.
- [6] KAMADA Y, HIDA K, ISHIBASHI H, et al. Thirty-three long-term survivors after cytoreductive surgery in patients with peritoneal metastases from colorectal cancer: A retrospective descriptive study [J]. World J Surg Oncol, 2021, 19(1):31.
- [7] 张雷. 腹腔镜结直肠癌根治术与开腹手术治疗结直肠癌患者的临床效果比较 [J]. 医疗装备, 2022, 35(2):42-43.
- [8] 钟森达, 黄哲, 何小科, 等. 经自然腔道标本取出术与常规腹腔镜手术治疗结直肠癌的效果比较 [J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(7):68-71.
- [9] 高洪亮. 比较腹腔镜结直肠癌标本经自然腔道取出术 (NOSE) 与常规腹腔镜结直肠癌根治术 (LCR) 对患者术后康复的影响 [J]. 中国医疗器械信息, 2020, 26(4):28-29.
- [10] 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.
- [11] TURAGA K, LEVINE E, BARONE R, et al. Consensus guidelines from the American society of peritoneal surface malignancies on standardizing the delivery of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in colorectal cancer patients in the United States [J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(5):1501-1505.
- [12] MORAN B J, GUERRA G R. Randomized controlled trials in surgical resection of colorectal peritoneal metastases: Disentangling negativity in PRODIGE 7 and PROPHYLOCHIP [J]. Colorectal Dis, 2021(236):1303-1305.
- [13] QUENET 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.
- [14] MO S, CAI G. Multidisciplinary treatment for colorectal peritoneal metastases: Review of the literature [J]. Gastroenterol Res Pract, 2016, 2016:1516259.
- [15] 李雁, 周云峰, 梁寒, 等. 细胞减灭术加腹腔热灌注化疗治疗腹膜表面肿瘤的专家共识 [J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(4):198-206.
- [16] DAI P L, YE Z S, CAI Z, et al. Lobaplatin hyperthermic intraperitoneal chemotherapy plus cytoreduction and rechallenge using cetuximab for wild-type RAS peritoneal metastatic colon cancer: A case report and literature review [J]. BMC Gastroenterol, 2022, 22(1):65.
- [17] SHAN L N, BAI B J, LV Y M, et al. Lobaplatin suppresses proliferation and peritoneal metastasis of colorectal cancer in a preclinical model [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 108:486-491.
- [18] ROTH L, RUSSO L, ULUGOEL S, et al. Peritoneal metastasis: Current status and treatment options [J]. Cancers (Basel), 2022, 14(1):60.
- [19] SUN T, ZHANG G P, NING T T, et al. A versatile theranostic platform for colorectal cancer peritoneal metastases: Real-time tumor-tracking and photothermal-enhanced chemotherapy [J]. Adv Sci (Weinh), 2021, 8(20):e2102256.
- [20] GÓMEZ PORTILLA A, CENDOYA I, LÓPEZ DE TEJADA I, et al. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. Current treatment. Review and update [J]. Rev Esp Enferm Dig, 2005, 97(10):716-737.
- [21] LI J, WANG A R, CHEN X D, et al. Effect of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in combination with cytoreductive surgery on the prognosis of patients with colorectal cancer peritoneal metastasis: A systematic review and meta-analysis [J]. World J Surg Oncol, 2022, 20(1):200.
- [22] PAGÈS F, ANDRÉ T, TAIEB J, et al. Prognostic and predictive value of the Immunoscore in stage III colon cancer patients treated with oxaliplatin in the prospective IDEA France PRODIGE-GERCOR cohort study [J]. Ann Oncol, 2020, 31(7):921-929.
- [23] PRETZSCH E, BÖSCH F, NEUMANN J, et al. Mechanisms of metastasis in colorectal cancer and metastatic organotropism: Hematogenous versus peritoneal spread [J]. J Oncol, 2019, 2019:7407190.
- [24] STEIN M K, WILLIARD F W, TSAO M, et al. Molecular comparison of primary colorectal cancer (pCRC) with peritoneal metastases (PM) [J]. J Clin Oncol, 2019, 37(4 Suppl):498-498.

- [25] SERRATI S, PORCELLI L, FRAGASSI F, et al. The interaction between reactive peritoneal mesothelial cells and tumor cells via extracellular vesicles facilitates colorectal cancer dissemination[J]. *Cancers(Basel)*, 2021, 13(10):2505.
- [26] 刘秀, 罗健. 结直肠癌腹膜转移的研究进展[J]. *癌症进展*, 2019, 17(24):2901-2904.
- [27] SHI R C, ZHAO K, WANG T, et al. 5-aza-2'-deoxycytidine potentiates anti-tumor immunity in colorectal peritoneal metastasis by modulating ABC A9-mediated cholesterol accumulation in macrophages[J]. *Theranostics*, 2022, 12(2):875-890.
- [28] GONG J, LIN Y Y, ZHANG H Q, et al. Reprogramming of lipid metabolism in cancer-associated fibroblasts potentiates migration of colorectal cancer cells[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(4):267.
- [29] PENG S Y, CHEN D C, CAI J, et al. Enhancing cancer-associated fibroblasts fatty acid catabolism within a metabolically challenging tumor microenvironment drives colon cancer peritoneal metastasis[J]. *Mol Oncol*, 2021, 15(5):1391-1411.
- [30] PENG S Y, LI Y J, HUANG M J, et al. Metabolomics reveals that CAF-derived lipids promote colorectal cancer peritoneal metastasis by enhancing membrane fluidity[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(5):1912-1932.
- [31] KOJIMA M, HIGUCHI Y, YOKOTA M, et al. Human subperitoneal fibroblast and cancer cell interaction creates microenvironment that enhances tumor progression and metastasis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2):e88018.
- [32] 罗娜, 张大鹏, 缪洪明, 等. FDFT1 依赖肿瘤免疫微环境促进结肠癌细胞的生长[J]. *第三军医大学学报*, 2021, 43(24):2648-2655.
- [33] MIKULA-PIETRASIK J, URUSKI P, TYKARSKI A, et al. The peritoneal "soil" for a cancerous "seed": A comprehensive review of the pathogenesis of intraperitoneal cancer metastases[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(3):509-525.
- [34] MARCUELLO M, XAVIER M, FELIPE-FUMERO E, et al. Modulation of the colon cancer cell phenotype by pro-inflammatory macrophages: A preclinical model of surgery-associated inflammation and tumor recurrence[J]. *PLoS One*, 2018, 13(2):e0192958.
- [35] BHAT A A, NISAR S, SINGH M, et al. Cytokine-and chemokine-induced inflammatory colorectal tumor microenvironment: Emerging avenue for targeted therapy[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2022, 42(8):689-715.
- [36] ZHANG Y, RAJPUT A, JIN N, et al. Mechanisms of immunosuppression in colorectal cancer[J]. *Cancers(Basel)*, 2020, 12(12):3850.
- [37] SABRINA B, DAVID V, VERDIER M, et al. 5-Fluorouracil resistance mechanisms in colorectal cancer: From classical pathways to promising processes[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(9):3142-3154.
- [38] 陈玉娟, 张璇, 郝丽君, 等. 巨噬细胞在结肠癌 CT-26 细胞获得性 5-Fu 耐药中的作用[J]. *第三军医大学学报*, 2016, 38(6):564-569.
- [39] XIANG W, SHI R C, ZHANG D P, et al. Dietary fats suppress the peritoneal seeding of colorectal cancer cells through the TLR4/Cxcl10 axis in adipose tissue macrophages[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1):239.
- [40] QIAN S Y, VILLAREGO-CAMPOS P, GUIJIO I, et al. Update for advance CAR-T therapy in solid tumors, clinical application in peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer and future prospects[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:841425.
- [41] KATZ S C, POINT G R, CUNETTA M, et al. Regional CAR-T cell infusions for peritoneal carcinomatosis are superior to systemic delivery[J]. *Cancer Gene Ther*, 2016, 23(5):142-148.
- [42] LI Q, ODURO P K, GUO R, et al. Oncolytic viruses: Immunotherapy drugs for gastrointestinal malignant tumors[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12:921534.
- [43] GRAY Z, TABARRAEI A, MORADI A, et al. M51R and Delta-M51 matrix protein of the vesicular stomatitis virus induce apoptosis in colorectal cancer cells[J]. *Mol Biol Rep*, 2019, 46(3):3371-3379.

(收稿日期:2023-03-09 修回日期:2023-06-18)