

- 学论文数量统计分析[J]. 医学信息学, 2009, 22(2): 178-182.
- 10 刘金芝. 对全国 21 家三级甲等中医院医学论文质量的文献计量学研究[J]. 医学信息学杂志, 2011, 32(10): 55-59.
- 11 俞平. 贵州省 1999-2008 年医学论文的计量分析[J]. 中华医学图书情报杂志, 2010, 19(12): 75-78.
- 12 张立涛. 郑州市 23 家医疗机构发表医学论文统计分析[J]. 河南职工医学院学报, 2004, 16(2): 158-160.
- 13 赵芳, 陈莹, 谷景亮. 山东省医科院科研论文发表情况调查分析[J]. 中华医学科研管理杂志, 2011, 24(5): 349-352.
- 14 胡德洪, 钟广玲. 1998-2007 年广东省县级以上中医医院医学论文产出的计量分析[J]. 中国中医药信息杂志, 2009, 16(5): 98-101.
- 15 沈敏, 蒋婉洁, 何凡, 等. 浙江省医学期刊发展与经济增长、医学科研产出的适应状况[J]. 中国科技期刊研究, 2007, 18(6): 967-971.
- 16 郭李怡, 刘裕维, 唐澍, 等. 广西科技论文发表状况统计分析[J]. 大众科技, 2012, 14(7): 278-280.
- 17 黄萍. 广西医科大学第一附属医院 1999-2008 年发表论文统计[J]. 中华医学科研管理, 2010, 23(4): 283-286.
- 18 姚莉. 近 8 年广西 22 所三甲医院发表论文的计量分析[J]. 中华医学图书情报杂志, 2010, 19(9): 74-76.
- 19 余昭胜, 杨意兰, 庞庆泉. 2005-2008 年右江民族医学院医学论文计量分析[J]. 右江民族医学院学报, 2010, (6): 963-964.
- 20 陈雄英. 2000-2009 年广西壮族自治区基层卫生院卫生技术人员国内期刊论文产出情况分析[J]. 中国基层医药, 2010, 17(14): 2000-2001.
- [收稿日期 2014-05-20][本文编辑 谭毅 刘京虹]

新进展综述

结直肠癌腹膜转移癌的诊治进展

韦世壮(综述), 冯关荣(审校)

作者单位: 530022 广西, 南宁市第一人民医院普通外科

作者简介: 韦世壮(1975-), 男, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 消化道肿瘤外科疾病诊治。E-mail: wei2006china@163.com

通讯作者: 冯关荣(1943-), 男, 大学本科, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 消化道肿瘤外科疾病诊治。E-mail: Fgrmn@ sina.com

[摘要] 结直肠癌腹膜转移癌(CRC PC)的诊断和治疗已经取得很大进展。过去 CRC PC 被认为是肿瘤晚期并全身转移的表现, 一般只行姑息治疗, 预后差; 如今适当的 CRC PC 患者经过积极的治疗可显著改善预后。肿瘤细胞减灭术(CRS) + 腹腔热灌注化疗(HIPEC)已成为治疗 CRC PC 的有效手段。该文综述近年来 CRC PC 的诊治进展。

[关键词] 结直肠癌; 腹膜转移癌; 诊断评估; 肿瘤细胞减灭术; 腹腔热灌注化疗

[中图分类号] R 735.3*5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2014)10-0982-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2014.10.32

Progress on diagnosis and treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer WEI Shi-zhuang, FENG Guan-rong. Department of General Surgery, the First People's Hospital of Nanning, Guangxi 530022, China

[Abstract] Great progress has been made in the diagnosis and treatment of peritoneal carcinomatosis (PC) from colorectal cancer (CRC). Traditionally, PC from CRC had been considered a form of systemic metastasis portending a terminal state of CRC for which only palliative surgery and/or systemic chemotherapy was recommended. However, patients with metastasis localized to the peritoneum have been shown to be candidates for metastasectomy with improved clinical outcomes. Complete cytoreduction in combination with HIPEC for peritoneal surface disease has been demonstrated to greatly improve the survival outcomes. This review will examine recent evidence pertaining to the evolving surgical oncology paradigm for management of colorectal peritoneal carcinomatosis.

[Key words] Colorectal cancer (CRC); Peritoneal carcinomatosis (PC); Diagnostic evaluation; Cytoreductive surgery (CRS); Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC)

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)通过腹腔局部播散和种植转移可导致腹膜转移癌(peritoneal carcinomatosis, PC)。一直以来, CRC PC 被认为是晚期 CRC 全身转移的表现之一, 预后差, 一般只行姑息手术和(或)全身化疗。目前认为部分 CRC PC 是一种区域性转移的表现, 积极治疗可明显改善预后。肿瘤细胞减灭术(cytoreductive surgery, CRS)加术中腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)已经成为治疗 CRC PC 的有效治疗方案。本文综述近年来 CRC PC 的诊治进展。

1 CRC PC 发病情况

CRC PC 是继发性腹膜恶性肿瘤的常见类型, 发生率约 8% ~ 15%, 是导致结直肠癌死亡的第二位因素, 中位生存期不超过 6 个月; 约 20% ~ 25% 的 CRC PC 无远处转移而局限于腹膜; 术前检查认为早期的 CRC 病例中, 约 10% 在行根治手术时已经有腹膜转移^[1]。约 25% 复发性 CRC 患者, 腹膜是仅有的转移部位^[2]。CRC 腹腔内播散形成 PC 的途径^[3]有: (1) 直接蔓延。(2) 种植转移。原发肿瘤浸润浆膜后细胞脱落进入腹腔, 随后粘附腹膜表面并浸润腹膜下层, 局部增殖并刺激血管生成形成转移瘤。(3) 手术操作或创伤。包括原发肿瘤自发性或医源性破裂、手术时癌细胞脱离堵塞切断的淋巴管或血管断端、光滑的腹膜表面破损后容易形成瘢痕粘连包裹脱落的癌细胞。此外, 重力作用、胃肠道蠕动、横膈运动产生的腹腔负压是造成 PC 细胞转移的机械因素。常见 PC 的腹区包括右下腹、右侧横膈、肝十二指肠韧带、大网膜、盆腔脏器、壁腹膜。

2 PC 肿瘤负荷的评估

2.1 术前影像学评估 所有 PC 患者均应当进行影像学检查评估, 不但有助于治疗计划的制定, 而且对于不能切除病灶的患者, 可以避免不必要的手术。常用的方法有螺旋 CT、磁共振扫描(MRI)、正电子发射计算机断层显像(PET)。螺旋 CT 对诊断腹膜种植瘤总体敏感性为 25% ~ 37%, 阴性预测值为 47% ~ 51%; 口服钡剂/注射造影剂后做 MRI 对腹膜种植瘤的诊断敏感性达 84% ~ 100%^[4]。有可能出现腹腔外转移的患者应当选用氟代脱氧葡萄糖-正电子发射计算机断层显像(FDG-PET)或 PET/CT 术前评估。

2.2 术中评分 半数以上 CRC 患者在剖腹探查后才能明确 PC 诊断, 并对 PC 的范围和程度进行评分。腹腔镜探查具有创伤小的优点, 可提供直观的影像进行 PC 评估。目前最常用的 PC 术中评分是腹膜

种植瘤指数(peritoneal carcinomatosis index, PCI)^[5]; 0 分为无可见肿瘤, 1 分为肿瘤直径 < 0.5 cm, 2 分为 0.5 ~ 5.0 cm, 3 分为 > 5.0 cm 或融合; 将腹部分成中央区、右上腹、上腹部、左上腹、左腰部、左髂窝、盆底部、右髂窝、右腰部、回肠上段、回肠下段、空肠上段和空肠下段共 13 个区, 每个区的肿瘤负荷评分总和就是 PCI。PCI 有助于选择合适的病人, PCI > 24 是手术禁忌证^[6]。

3 CRS + HIPEC 治疗 CRC PC

长期以来 PC 被认为是晚期 CRC 全身转移的表现之一, 自然病程平均仅为 6 ~ 8 个月, 一般只行姑息手术(如造瘘或改道手术)和(或)全身化疗, 疗效差。目前认为部分 CRC PC 为腹膜区域性种植转移, CRS 加术中 HIPEC 是有效治疗方案。其策略原则是积极手术切除肉眼可见的腹膜病灶, 随后热化疗消灭残存的肉眼不可见的病灶; 术中充分显露和分离粘连有助于灌注的化疗药物均匀分布整个腹腔。实验研究表明化疗药物对腹膜表面的肿瘤渗透力是 < 1 ~ 2 mm, 因此必须切除全部腹膜上 > 2 mm 肿块^[7]。

3.1 患者的选择 CRS + HIPEC 治疗 CRC PC 患者选择标准^[8]: (1) 重要脏器功能能够耐受严格的 CRS + HIPEC。(2) 无腹腔外转移。(3) 腹膜病变可完全切除。(4) 肝转移灶可完整切除或消融。(5) 无腹膜后转移。

3.2 CRS 手术操作 手术取正中切口, 充分显露术野, 以便全面评估 PCI 及进行手术切除。不同于单纯的减瘤手术, CRS 要求尽可能切除所有肉眼可见的病灶、部分或全部腹膜(腹膜切除术)、大网膜和(或)小网膜, 必要时联合多脏器切除如脾、小肠和大肠、胃、胆囊、卵巢、子宫等切除^[8]。CRS 的细胞减灭程度(completeness of cytoreduction, CC)评分^[8]: 完全的细胞减灭(R0: 病灶完整切除, 切缘阴性; R1: 病灶完整切除, 切缘阳性)和不完全细胞减灭(R2a-c: R2a 指残余瘤直径达到 5 mm, R2b 残余瘤 5 ~ 20 mm, R2c 残余瘤 > 20 mm)。CC 与生存期密切相关, R0/R1 细胞减灭术患者的生存期显著高于 R2 切除者。Glehen 等^[9]在一组 II 期临床研究中, 56 例 CRC PC 患者进行完全 CRS + HIPEC 治疗后 2 年生存率为 79.0%, 而不完全的 CRS 2 年生存率为 44.7%。Shen 等^[10]在类似研究中 CRS(R0/R1) + HIPEC 3 年生存率可达 50.0% ~ 72.4%, 而 R2a、R2b、R2c 切除 3 年生存率分别为 44.0%、22.2% 和 9.3%; 结果表明完全 CRS 优于不完全 CRS, 因此

不建议有限的减瘤或部分 CRS。

3.3 HIPEC 治疗 PC 的相关问题

3.3.1 HIPEC 治疗 PC 的优势 (1)药代动力学优势:“腹膜-血浆屏障”限制了腹膜对大分子药物的吸收,腹腔内的药物浓度高于外周血管 10 ~ 1 000 倍^[11];而静脉化疗需经过此屏障到达腹腔,浓度已明显降低。(2)HIPEC 热效应可直接灭活肿瘤细胞。(3)HIPEC 热效应与化疗药物有协同作用,该协同作用在 42℃ 时即明显增强。Koga 等^[12]详细描述了白鼠实验时,用 42 ~ 43℃ 灌注液联合丝裂霉素 C 进行腹腔化疗,中位生存期比单独丝裂霉素 C 腹腔灌注明显延长。

3.3.2 目前适用于 HIPEC 的化疗药物 由于存在“腹膜-血浆屏障”,腹腔灌注应选用非亲油脂和高分子量的药物。丝裂霉素是最常用的 HIPEC 药物,其分子量高,组织渗透力强(达到 5 mm),灌注后腹腔浓度高而腹腔外浓度低可减少全身反应。目前常用的化疗药物还有氟尿嘧啶、奥沙利铂、伊利替康、阿霉素、紫杉醇、卡铂。Elias 等^[13]用奥沙利铂腹腔灌注 1、2、3 年生存率分别为 83%、74%、65%,效果良好。Ihemelandu 等^[8]近期研究发现人体可良好耐受奥沙利铂 200 mg/m² 腹腔灌注 2 h;而伊利替康腹腔灌注有一定血液系统毒性反应。

3.3.3 HIPEC 术中操作 术中即刻行腹腔灌注可使化疗药物均匀分布整个腹腔,避免因腹腔粘残留肿瘤细胞不能暴露在化疗药液中,减少了癌细胞剥落种植。可通过开放和闭合的腹腔技术,放置腹腔循环系统;前者化疗药物分布均匀范围广,后者可通过提高腹腔内压使得化疗药更易渗入组织并减少医务人员接触化疗药物;但目前没有前瞻性的临床随机对照实验比较这两种技术^[14]。

3.4 CRS + HIPEC 治疗 CRC PC 临床效果 多项研究表明 CRS + HIPEC 治疗 CRC PC 有明显疗效。法国的一项回顾性研究^[15]报道了来自 23 个研究中心 523 例接受 CRS + HIPEC 的 CRC PC 患者的研究结果,有 439 例患者接受完全 CRS,443 例接受 CRS + HIPEC,86 例接受 CRS + 术后 HIPEC,中位随访期 45 个月,中位生存期 30.1 个月,1、3、5 年总生存率分别为 81%、41% 和 27%,1、3、5 年无瘤生存率分别为 47%、15% 和 10%,结果表明细胞减灭程度为主要的独立预后因素;当患者 PCI 评分 < 20 时,CRS + HIPEC 可降低病死率和并发症发生率,明显提高生存率。Cashill 等^[16]将 151 例 CRC PC 患者分成 CRS + HIPEC[药物:丝裂霉素(MMC)30 mg/m² + 奥沙利

铂 460 mg/m²,69 例]、CRS + 术后腹腔灌注化疗(药物:5-Fu mg/m²,57 例)和剖腹探查组(25 例),三组患者的中位总生存期分别为 34、25、6 个月,5 年生存率分别为 40%、18% 和 0。结果表明 CRS + HIPEC 治疗 CRC PC 疗效显著优于全身化疗。Glehen 等^[17]分析了多个中心的共 506 例 CRC PC 患者 CRS + HIPEC 治疗情况,中位生存期为 19.2 个月,3 年、5 年生存率分别为 39% 和 19%,5 年生存率比未行 HIPEC 者显著提高。Elias 等^[13]报道一组 CRC PC 患者治疗的 III 期随机临床对照试验,治疗组 CRS + HIPEC 与对照组的全身化疗 + 姑息手术比较,中位生存期分别为 22.3、12.6 个月,完全 CRS 切除者 5 年生存率为 45%,结果也显示 CRS + HIPEC 治疗对 CRC PC 的显著效果。临床已经证实局限的 CRC 肝或肺转移行转移灶切除术能极大地改善患者预后,而 CRC PC 行完全 CRS(R0/R1) + HIPEC 治疗也可取得类似生存率。Shen 等^[18]报道了 CRS + HIPEC 治疗 CRC PC 与肝转移癌切除的对比研究,显示 CRS + HIPEC 达到 R0/R1 者和切缘阴性的肝切除整体生存率无显著差异,1、3、5 年总体生存率分别为 91%、48%、26% 和 87%、59%、34% ($P = 0.32$),二者围手术期并发症发生率为分别为 42%、34% ($P = 0.38$),病死率为 5.5%、4.2% ($P = 0.71$),结果表明选择合适的 CRC PC 患者进行 CRS + HIPEC 是行之有效的治疗方法。

3.5 CRS + HIPEC 的并发症 CRS + HIPEC 并发症多为手术并发症和骨髓抑制。CRS 并发症包括吻合口瘘、肠穿孔、胰腺炎、胆瘘、腹腔出血/脓肿、伤口愈合延迟、肺栓塞、肾功能衰竭等。骨髓抑制(白细胞减少)是 HIPEC 常见并发症,但多为轻度。CRS + HIPEC 并发症发生率为 20% ~ 50%,死亡率为 1% ~ 10%,单用丝裂霉素腹腔灌注的骨髓抑制发生率为 28%^[19]。术后急性期严重的骨髓抑制使腹腔脓肿、伤口愈合延迟增加。由于 CRS + HIPEC 病例选择严格,手术范围和复杂性增加,存在较长的学习曲线,因此需要有经验丰富的临床医师进行。Smeenk 等^[20]报道 323 例 CRS + HIPEC 研究中学习曲线的峰值为 130 例,经过学习曲线后术后并发症发生率由 71.2% 降至 34.1%,住院时间由 24 d 降至 17 d。

4 术后随访及新辅助化疗和辅助化疗

CRC PC 进行 CRS + HIPEC 治疗后每 3 ~ 6 月随访一次,复查影像学 and 肿瘤酶标;治疗后复发患者若手术耐受良好,无腹腔外转移,病灶可完全切除,肿瘤生物学特性良好,估计可从治疗中获益,可以进

行再次 CRS + HIPEC^[21]。肿瘤负荷较高但组织学上对化疗敏感的患者推荐先行系统化疗降期以减少肿瘤负荷,并可能行完全的 CRS(R0/R1)延长生存期;此外,患者若近期在其他医疗机构已行剖腹探查,诊断明确并已行姑息治疗或已经行不完全 CRS 治疗,可先进行围手术期治疗,如果肿瘤分化良好,可考虑 CRS + HIPEC 治疗^[22]。CRS + HIPEC 术后是否行系统辅助化疗取决于患者个体化治疗方案。

5 结语

CRC PC 的诊断和治疗已经取得很大进展。过去 CRC PC 被认为仅适于姑息治疗,预后差;如今选择适当的 CRC PC 患者进行积极的治疗可显著改善预后。CRS + HIPEC 已成为治疗 CRC PC 有效方案。

参考文献

- Jayne DG, Fook S, Loi C, et al. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer[J]. *Br J Surg*, 2002, 89(12):1545-1550.
- Koppe MJ, Boerman OC, Oyen WJ, et al. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: incidence and current treatment strategies[J]. *Ann Surg*, 2006, 243(2):212-222.
- Kusamura S, Baratti D, Zaffaroni N, et al. Pathophysiology and biology of peritoneal carcinomatosis[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2010, 2(1):12-18.
- Kubik-Huch RA, Dorfler W, von Schulthess GK, et al. Value of (18F)-FDG positron emission tomography, computed tomography, and magnetic resonance imaging in diagnosing primary and recurrent ovarian carcinoma[J]. *Eur Radiol*, 2000, 10(5):761-767.
- Harmon RL, Sugarbaker PH. Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer[J]. *Int Semin Surg Oncol*, 2005, 2(1):3.
- Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. Society of Surgical Oncology[J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(1):128-133.
- Los G, Mutsaers PH, van der Vijgh WJ, et al. Direct diffusion of cis-diamminedichloroplatinum(II) in intraperitoneal rat tumors after intraperitoneal chemotherapy: a comparison with systemic chemotherapy[J]. *Cancer Res*, 1989, 49(12):3380-3384.
- Ihemelandu CU, Shen P, Stewart JH, et al. Management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer[J]. *Semin Oncol*, 2011, 38(4):568-575.
- Glehen O, Mithieux F, Osinsky D, et al. Surgery combined with peritonectomy procedures and intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancers with peritoneal carcinomatosis: a phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(5):799-806.
- Shen P, Levine EA, Hall J, et al. Factors predicting survival after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C after cytoreductive surgery for patients with peritoneal carcinomatosis[J]. *Arch Surg*, 2003, 138(1):26-33.
- Sugarbaker PH, Mora JT, Carnignani P, et al. Update on chemotherapeutic agents utilized for perioperative intraperitoneal chemotherapy[J]. *Oncologist*, 2005, 10(2):112-122.
- Koga S, Hamazoe R, Maeta M, et al. Treatment of implanted peritoneal cancer in rats by continuous hyperthermic peritoneal perfusion in combination with an anticancer drug[J]. *Cancer Res*, 1984, 44(5):1840-1842.
- 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.
- Glehen O, Cotte E, Kusamura S, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: nomenclature and modalities of perfusion[J]. *J Surg Oncol*, 2008, 98(4):242-246.
- Elias D, Giliy 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]. *Clin Oncol*, 2010, 28(1):63-68.
- Cashill PH, Graf W, Nygren P, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal carcinomatosis: prognosis and treatment of recurrences in a cohort study[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2012, 38(6):509-515.
- Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study[J]. *Clin Oncol*, 2004, 22(16):3284-3292.
- Shen P, Thai K, Stewart JH, et al. Peritoneal surface disease from colorectal cancer: comparison with the hepatic metastases surgical paradigm in optimally resected patients[J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(12):3422-3432.
- Sugarbaker PH, Alderman R, Edwards G, et al. Prospective morbidity and mortality assessment of cytoreductive surgery plus perioperative intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal dissemination of appendiceal mucinous malignancy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2006, 13(5):635-644.
- Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Learning curve of combined modality treatment in peritoneal surface disease[J]. *Br J Surg*, 2007, 94(11):1408-1414.
- Königsrainer I, Struller F, Zieker D, et al. Recurrent peritoneal metastases after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy(HIPEC) in Colorectal Cancer[J]. *Praxis*, 2013, 105(12):913-918.
- Ceelen WP. Current management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer[J]. *Minerva Chir*, 2013, 68(1):77-86.

[收稿日期 2014-04-21][本文编辑 谭毅 吕文娟]