

文章编号:1005-6947(2006)10-0801-02

· 专家讲座 ·

对待腹膜肿瘤种植转移的新概念

晏仲舒

(中南大学湘雅医院 胃肠外科, 湖南 长沙 410008)

关键词:腹膜肿瘤, 种植转移; 综述文献

中图分类号:R73-35.2; R735.4

文献标识码:A

腹腔内肿瘤腹膜种植转移是十分常见的情况,在胃肠道肿瘤首次手术时约10%~30%患者腹膜已有不同程度的侵犯,肿瘤复发时则更为常见,迄今仍是未手术的胃肠道肿瘤或术后复发致死的主要原因。面对这些患者,除了妇科医生对来自于卵巢肿瘤的转移,因其对化疗相对敏感而采取积极的态度外。普通外科和肿瘤外科医生对来自胃肠道肿瘤的患者通常都束手无策,只能采取消极的态度处理,或进行原发灶的姑息切除,或施行短路手术以缓解梗阻,或仅行剖腹探查手术。患者预后可想而知。综合文献报道,如不进行任何治疗,胃癌有腹膜种植转移者其生存期平均为2~6个月,胰腺癌一般为2.5~3个月,大肠癌为7~9个月。尽管不能手术的大肠癌的联合化疗加生物治疗在近年来得到长足的进步,中位数生存期可达2年,但晚期患者罕有长期生存者。生存期长短与腹膜肿瘤种植转移的程度和原发病变的情况密切相关。

1 概述

现代肿瘤治疗的目的首先当然是追求治愈,但这只能在部分患者中得到实现。对不能达到根治的患者则希望通过多方努力改善并提高其生活质量,延长其生存时间。再其次,则尽可能给以最佳支持治疗或姑息放化疗,或实施三梯级止痛以减轻患者痛苦。基于这种观念,近十几年来,以 Sugarbaker 为代表的少数西方外科医生,在深入认识腹膜种植转移规律,了解肿瘤化疗药物药代动力学以及温热对肿瘤细胞的影响后,开展了包括原发病变切除、腹膜切除肿瘤减积术和围手术期(热)化疗的综合治疗方法,改善了晚期患者的生活质量,最大限度地保存了胃肠道的功能,提高了生存率。在

征服癌症的漫长历程中进行了创新和探索。越来越多的外科学者认识到,在晚期肿瘤患者中,仍有一些选择性病例可以从手术加综合治疗中获益。对此,外科医生并非无所作为。

通常认为腹膜种植转移的机制有以下几方面:(1)实验性腹膜损伤可形成肿瘤细胞种植,手术创伤可造成医源性肿瘤扩散转移。(2)淋巴小体的吸收。大网膜上有丰富的淋巴小体(lymphoid aggregates),可吸收液体及腹腔内的小颗粒至腹膜下。盆腔、肠系膜和膈肌表面也有这些淋巴小体。(3)腹水流动及沉淀。由于重力作用,右侧膈下、左结肠旁沟下部、直肠膀胱(子宫)陷凹等处可发生癌细胞沉积,纤维素的存有利于肿瘤细胞定植和增殖。小肠因其活动度大,其浆膜面的种植相对较少。一旦形成腹膜种植转移,传统的全身化疗收效甚微。首先是因为缺乏高效的细胞毒药物,其次是化疗药物对肿瘤的穿透力低,即使局部用药,也仅有肿瘤表面大约1mm左右厚度的细胞暴露于高浓度的药物中。腹腔化疗时,药物在腹腔内分布不均匀,体位、纤维素粘连以及手术形成的瘢痕都构成不利影响。多次腹腔穿刺有伤及肠管的危险。预埋给药器(DDS)也不能克服药物分布不均匀的障碍。

2 对腹膜肿瘤种植转移的处理

2.1 肿瘤减积手术

腹部正中大切□,充分暴露腹腔。探查后如确定适合行原发病灶切除及肿瘤减积术,利用高频电刀切除肿瘤种植的腹膜,保留其正常部分。小的肿瘤结节可予以消融治疗。大小网膜、盆腔、结肠旁沟下部和膈下等种植好发部位,要做充分的切除。膀胱及骨盆侧壁腹膜均需切除。受累的脾、胆囊、子宫及其附件也予以切除。电刀操作可减少出血,高热也使肿瘤细胞不能存活。消化道切除后先不进行吻合,留待术中腹腔化疗后再作吻合。阴道上

收稿日期:2006-08-12。

作者简介:晏仲舒,男,湖南浏阳人,中南大学湘雅医院主任医师,主要从事消化道肿瘤方面的研究。

通讯作者:晏仲舒 E-mail:zhongshu-yan@163.com。

端则应关闭,以免腹腔化疗液体溢漏。

2.2 腹腔化疗的改进

围手术期化疗:为了提高疗效,首先应采用术中化疗。选择细胞周期非特异性药物如丝裂霉素、多柔比星、顺铂、奥沙利铂等。大分子量化疗药物在腹腔内可停留较长时间。在麻醉下进行加热化疗,即将化疗药物加入腹膜透析液中,通过加热器回流灌注,保持腹腔内温度在 $41.5^{\circ}\text{C} \sim 43^{\circ}\text{C}$,持续90 min。肿瘤细胞较正常细胞不耐温热,加热可提高化疗的疗效(协同作用和增加药物穿透力)已为实验及临床证实。腹腔上下左右置4根引流管和1根多孔入水管,后者置于病变最集中处。管周荷包缝合防止漏水。术者用手在腹腔内不断搅拌使药液均匀地到达腹腔和盆腔腹膜表面。术中化疗完成后,再进行胃肠道吻合。冲洗干净腹腔内血凝块及肿瘤碎屑。术后早期选用细胞周期特异性药物如氟脲嘧啶、氟脲嘧啶脱氧核苷和紫杉醇类药物进行常温腹腔化疗,连续3~5 d。以后仍需根据患者情况采取适当的全身化疗。

3 患者选择

患者选择与治疗效果密切相关。主要适应证如下:阑尾黏液瘤穿孔播散,低度恶性的腹膜间皮瘤,以及侵袭性高但种植范围较局限、面积不太广泛、原发病变可以切除的胃肠道癌;患者年龄宜在65岁以下,无慢性器质性疾病。

过去认为腹膜假黏液瘤多数来源于卵巢肿瘤。近年来应用免疫组化及分子生物学技术进行深入研究,发现它多数来自阑尾肿瘤。加拿大的1篇报告称,在诊断为来自卵巢的腹膜假黏液瘤手术中同时切除阑尾,8例中发现阑尾黏液瘤6例,另1例高度可疑。有人通过对各种黏蛋白的分析,发现MUC2的表达与否可将源于阑尾和卵巢的假黏液瘤区别开来,后者无MUC2的表达。因MUC2存在于正常阑尾的杯状细胞中,卵巢上皮无MUC2的表达。以往对腹膜假黏液瘤仅采取清除黏液后,冲洗腹腔,全身化疗,效果不佳。对腹膜假黏液瘤的病理进一步分析,可将它分为3种类型:(1)播散性腹膜腺黏液病(disseminated peritoneal adenomucinosis, DPAM)。镜下见薄层上皮包绕黏液,很少异型性,无杯状细胞,多来自阑尾黏液腺瘤或黏液囊肿。此型侵袭性低,不侵犯附近组织;(2)腹膜黏液腺癌(peritoneal mucinous adenocarcinoma, PMAC),为侵袭性高的癌,黏液周围多层癌细胞,有印戒细胞,可有淋巴结转移;(3)杂交型(hybrid type),上述两种的混合,但第二种成分只占不到5%,如大于5%则归入

第二类。因此,(1),(3)型腹膜假黏液瘤的预后较好,即使病变广泛也适宜减瘤手术综合治疗。鉴于其病理和预后的差别很大,有人提出,腹膜假黏液瘤(pseudomyxoma peritonei)的名称不能代表一种疾病,只是一种病征。

胃肠道间质细胞瘤(GIST)极易发生腹腔种植,特别是来自小肠的GIST。但由于已有十分有效的靶向治疗药物格列卫,对它也可采取积极态度行肿瘤减积手术及术后持续药物治疗,可望获得较长的生存期。但目前尚无大量病例报告。

4 治疗结果

根据一项26单位506例多中心回顾性分析,采用肿瘤减积术及围手术期腹腔化疗治疗大肠癌腹膜种植转移的结果显示。患者中位数年龄51岁,随访53个月,并发症和死亡率分别为22.9%和4.0%,总的中位数生存时间为19.2个月。肿瘤完全减积和未完全减积者生存时间有很大差别,分别为32.4个月和8.4个月。全部病例中38例存活5年以上,3年生存率为39%。在荷兰进行的三期临床研究比较了肿瘤减积术加术中热化疗和单纯静脉化疗对大肠癌腹膜转移的疗效,中期结果显示2年生存率为43%:16%。因差别非常显著,故对比研究停止进行。综合2000—2003年5篇报告333例大肠癌腹膜转移治疗情况,3年生存率为23%~47%(平均31%)。这一数字的确令人鼓舞。在Sugarbaker工作的华盛顿肿瘤研究所,68例腹膜间皮瘤施行肿瘤减积术90次(1~4次/例),总的中位数生存期为67个月,3年生存率67%。我科有1例广泛的腹膜间皮瘤的年轻患者,经同样方案治疗后获得10年以上生存,唯一后遗症为无精子,丧失了生殖能力。来自米兰的33例腹膜假黏液瘤治疗报告称:93%的患者达到了完全减积,5年生存率97%,局部无复发生存率59%,II,III度并发症分别为15%和18%,1例死亡。在Sugarbaker 500余例中,有2例术后发生ARDS,虽然少见,但应加以注意。

尽管腹腔种植转移癌的治疗已经在选择性的病例中获得初步的比较好的效果,但是,这类患者无论在病变范围、病变性质、个人体质等方面都有很大差异。减瘤手术范围广,打击大,技术上要求甚高;热化疗实施要求有一定的设备、知识和经验。患者的支持治疗必须有多学科的配合;还要有相当的经济基础。此外,感染、肠痿等严重并发症也随时可能发生。慎重的选择,患者及其家属的理解和配合,无疑也是极为重要的。