



蔡国响，教授，复旦大学肿瘤学博士，副主任医师，硕士生导师，现任复旦大学附属肿瘤医院大肠外科主任助理，擅长结直肠癌的外科治疗和多学科综合治疗，尤其是结直肠癌的腹腔镜微创手术和腹膜转移癌的外科治疗。中国抗癌协会大肠癌专业委员会青年委员，上海市抗癌协会大肠癌专业委员会委员。作为负责人主持科研课题14项，其中国家自然科学基金2项，经费284万元。入选上海市浦江人才、上海市青年科技启明星计划。在国内外杂志发表学术论文79篇，以第一作者或通信作者发表SCI论文16篇。担任《国际肿瘤学杂志》编委、*BMC Cancer*、《中国癌症杂志》的审稿人。参与编写《结直肠癌管癌》等专著3本。获得上海市科技进步二等奖(No.5)、教育部

高等学校科技进步二等奖(No.5, 2013年和No.3, 2015年)。

结直肠癌腹膜转移的多学科综合治疗

蔡国响, 孟献珂, 蔡三军

复旦大学附属肿瘤医院大肠外科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

【摘要】 腹膜转移是结直肠癌常见转移部位之一，传统观念认为其预后差，没有手术治疗的價值。近年来，随着外科技术、精确控温的腹腔热灌注化疗以及多学科综合治疗的进步，对结直肠癌腹膜转移的认识和治疗策略发生很大的变化，拟就这一问题进行综述。在预后方面，如果仅行姑息性化疗，结直肠癌腹膜转移的预后差于肝、肺等非腹膜部位的转移；但对于一部分合适的患者施行完全性腹膜减瘤术联合腹腔热灌注化疗，则可能使部分患者获得长期生存；腹膜转移癌的预后因素包括腹膜播散癌指数、减瘤术完全性程度、是否合并腹膜外转移(肝脏等)、腹膜表面疾病严重程度评分和日本腹膜分期等。在治疗方面，完全性腹膜减瘤术联合腹腔热灌注化疗以及全身治疗(化疗+靶向治疗)，可能是最佳的多学科综合治疗策略。

【关键词】 结直肠癌；腹膜转移；减瘤术；腹腔热灌注化疗；多学科综合治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2015.11.008

中图分类号: R735.3 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2015)11-0890-05

Multidisciplinary treatment of colorectal cancer peritoneal metastasis CAI Guoxiang, MENG Xianke, CAI Sanjun (Department of Colorectal Cancer Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: CAI Sanjun E-mail: caisanjun@tom.com

【Abstract】 Peritoneum is one of the common site of colorectal cancer metastasis. Traditionally, peritoneal carcinomatosis is associated with a poor prognosis without effective surgical treatment. Recently, the attitude towards the treatment strategies for colorectal peritoneal metastasis has changed significantly with advances in surgical techniques, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and multi-disciplinary treatment. As to the prognosis, colorectal peritoneal metastasis has an inferior outcome to non-peritoneal metastasis under the palliative systemic treatment. However, the complete peritoneal cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy can achieve a long-term survival in selective patients with colorectal peritoneal metastasis. The prognostic factors include

peritoneal carcinomatosis index, completeness of cytoreduction, the presence of extra-peritoneal metastasis (liver etc), peritoneal surface disease severity score and Japanese peritoneal staging. In terms of the treatment, complete peritoneal cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and systemic treatment (including chemotherapy and targeted therapy) may be the best modality of multi-disciplinary treatment for colorectal peritoneal metastasis.

[Key words] Colorectal cancer; Peritoneal metastasis; Cytoreduction surgery; Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; Multi-disciplinary treatment

腹膜是结直肠癌的常见转移部位之一,有文献报道,结直肠癌同时合并腹膜转移的概率为5.0%,异时性腹膜转移的概率为19.0%^[1-2]。腹膜转移癌往往合并其他脏器的远处转移,有文献报道,88%的结直肠癌腹膜转移合并其他远处转移^[3]。传统观念认为,腹膜转移是结直肠癌晚期的表现,其自然病程的中位生存期仅为5~7个月^[4-5],几乎没有治愈的机会和手术治疗的價值。近年来,随着多学科综合治疗的理念的更新以及腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)技术的进步,对腹膜转移的认识和治疗策略发生了很大的变化,腹膜转移癌的治疗效果也得到了很大的提高。本文拟就结直肠癌腹膜转移这一临床难题的多学科综合治疗近年来的进展作一综述。

1 结直肠癌腹膜转移的预后及影响因素

1.1 腹膜转移的预后转归

来自NCCTG N9741和N9841研究的荟萃分析显示,2 095例转移性结直肠癌患者,接受姑息性化疗(氟尿嘧啶、奥沙利铂或伊立替康),其中合并腹膜转移的患者(364例)的中位总生存期(overall survival, OS)显著短于非腹膜转移的患者(12.7个月 vs 17.6个月, $P < 0.01$)^[3]。CAIRO和CAIRO2研究的荟萃分析也显示,无论是单纯化疗,还是联合靶向治疗,结直肠癌腹膜转移患者接受姑息性全身治疗的中位OS均显著低于无腹膜累及的转移性结直肠癌患者($P < 0.001$)^[6]。

然而,以上预后数据是建立在姑息性治疗的前提之下的,如果是接受积极的外科治疗和HIPEC,则腹膜转移癌患者的预后结果将会发生显著的改变。Elias等^[7]报道了法国Gustave

Roussy医院的研究结果,比较了该院1993—2009年期间287例接受肝切除术的结直肠癌肝转移患者以及119例接受腹膜减瘤术(cytoreductive surgery, CRS)联合HIPEC的结直肠癌腹膜转移患者,结果显示,两者的5年OS没有显著差别(38.5% vs 36.5%, $P > 0.05$)。来自澳大利亚的一项报道也得到了类似的结果^[8],该研究结果显示,结直肠癌肝转移和腹膜转移患者分别接受肝切除术和腹膜减瘤术联合HIPEC的5年OS分别为33.3%和32.1% ($P > 0.05$)。

由此可见,结直肠癌腹膜转移接受姑息性全身治疗的疗效比肝、肺等非腹膜转移的疗效差。但是对于合适的患者,采取积极的腹膜减瘤手术联合腹腔热灌注化疗以及全身治疗,仍然可能使一部分患者获得长期生存。

1.2 腹膜转移的预后影响因素

1.2.1 腹膜播散癌指数(peritoneal carcinomatosis index, PCI)

PCI是反映腹膜转移癌严重程度的一个较好的指标,它将整个腹腔分为13个区:中央区、右上腹区、上腹中部区、左上腹区、左侧腹区、左下腹区、盆腔区、右下腹区、右侧腹区共9个区和回肠近侧区、回肠远侧区、空肠近侧区和空肠远侧区4个区。每个区按照肿瘤的最大径评分:0分为未发现肿瘤;1分为肿瘤最大径小于0.5 cm;2分为肿瘤最大径0.5~5 cm;3分为肿瘤最大径大于5 cm或融合成团。各分区肿瘤评分之和就是PCI评分。有研究显示,在接受完全减瘤术和腹腔化疗的结直肠癌腹膜转移患者中, $PCI < 10$ 、 $10 \leq PCI \leq 20$ 和 $PCI > 20$ 的患者预后差异有统计学意义(5年OS分别为53%、23%和12%, $P < 0.001$)^[9]。多数学者认为, $PCI > 20$ 的患者预后很差,不适合接受积极的腹膜CRS。

1.2.2 减瘤术完全性(completeness of cytoreduction, CCR)

该指标反映腹膜CRS的彻底程度, 根据手术后残余肿瘤的最大径进行评分: 0分为无肿瘤残余; 1分为残余瘤最大径小于2.5 mm; 2分为残余瘤最大径2.5 mm~2.5 cm; 3分为残余瘤最大径大于2.5 cm。一般把CCR 0和1分均定义为完全性减瘤术。有一项系统性综述, 纳入了19个研究, 总共2 492例结直肠癌腹膜转移患者, 其中接受完全性减瘤术+HIPEC的患者的中位OS和5年总生存率分别为33个月和40%, 显著优于接受不完全减瘤术的患者(中位OS和5年总生存率分别为12个月和13%)。多数专家认为, CCR 0和1分应该成为手术的标准, CCR 2和3分的手术目前并不推荐。

1.2.3 合并肝转移

多数学者认为, 合并腹膜外的远处转移灶是一个预后不良因素。研究显示, 结直肠癌腹膜转移合并肝转移的预后显著差于单纯腹膜转移^[10]。然而, 一项系统性综述分析了结直肠癌肝转移合并肝外转移患者接受外科切除术的预后, 结果显示, 肝转移合并腹膜转移患者如果接受肝切除术联合腹膜CRS, 仍然可以取得25%的5年总生存率^[11]。有研究显示, 对于结直肠癌局限性腹膜转移(PCI<12)合并局限性肝转移(转移灶小于3个), 接受肝切除术和腹膜CRS, 一部分患者仍然可能获得长期生存^[10]。

1.2.4 其他因素

美国腹膜表面恶性肿瘤协会提出了腹膜表面疾病严重程度评分(peritoneal surface disease severity score, PSDSS), 该评分系统除了纳入PCI评分外, 还考虑了患者临床症状以及组织病理学指标, 研究显示, 该评分系统能够很好地区分不同预后的结直肠癌腹膜转移^[12]; 日本学者把结直肠癌腹膜转移进一步分为P1(局限性临近部位腹膜转移)、P2(局限性远隔部位腹膜转移)和P3(广泛性远隔部位腹膜转移), 研究显示不同P分期的预后显著不同^[2,13]。

2 结直肠癌腹膜转移的治疗方法

2.1 外科手术

腹膜CRS需切除腹膜转移灶及其累及的脏

器组织, 除了腹膜的切除外, 通常还可能需要切除大网膜、小网膜、胆囊、阑尾和卵巢, 有时还需要合并切除部分小肠、直乙结肠、子宫、肝包膜、脾脏和远侧胃等脏器组织。手术应该根据减瘤的完全性进行CCR评分。笔者综合多篇文献, 提出结直肠癌腹膜转移的可切除性标准应包括肿瘤学标准和脏器功能学标准。肿瘤学标准: ① PCI<20; ② 能够R0/R1切除所有腹膜转移灶, 残留腹膜病灶最大径小于2.5 mm(CCR 0和1分); ③ 能够R0切除原发灶和腹膜外转移灶(肝、肺、卵巢)。脏器功能学标准: ① 年龄小于75岁并且KPS>70; ② 小肠系膜无重度挛缩, 无严重小肠梗阻。腹膜转移癌的可切除性的术前影像学评估应包括肿瘤学评估和功能学评估。肿瘤学评估: 肿瘤抗原CEA、CA19-9和CA125; 腹膜转移灶影像学评估(腹、盆腔多层螺旋CT增强扫描+多平面重建、增强MRI检查或PET/CT检查); 原发灶和腹膜外转移灶影像学评估, 建议对于拟行腹膜CRS的患者应考虑PET/CT以排除不可切除的腹膜外转移灶。功能学评估: 可以行胃肠道动态造影检查或腹盆腔增强CT以了解是否存在小肠系膜挛缩导致的小肠多节段梗阻。

2.2 腹腔热灌注化疗HIPEC

HIPEC是指将含化疗药物的液体持续加热恒温灌注并充盈腹腔, 维持一定的时间。除了具有传统的腹腔化疗的作用(腹腔局部高浓度, 外周血低浓度, 全身毒性反应小)外, 还具有以下优点: ① 热疗的直接杀伤作用; ② 热疗的化疗增敏效应; ③ 灌洗的机械冲刷作用。HIPEC可以采用闭合式(关腹之后)或开放式(关腹之前), 在术中或术后进行。开放式的优点是热量和化疗药物分布更加均匀, 但操作相对不便, 且存在热量散发丢失的缺点; 闭合式可以减少医务人员的化疗药物暴露, 操作相对简单, 腹腔压力增大可能有助于药物的腹膜渗透, 但也存在热量和药物分布相对不均匀的缺点。HIPEC采用的化疗药物目前尚无金标准, 美国腹膜表面肿瘤协会推荐的方案是: 丝裂霉素40 mg腹腔灌注, 42 °C, 持续90 min^[14]; 而法国Gustave Roussy医院采用的的方案是: 奥沙利

铂460 mg/m²腹腔灌注，氟尿嘧啶/亚叶酸钙静脉化疗增敏，43 ℃，持续30 min。

2.3 全身治疗

结直肠癌腹膜转移的全身化疗方案和其他非腹膜转移癌没有差别，但是全身化疗的疗效差于非腹膜转移癌。靶向治疗药物如贝伐单抗和西妥昔单抗的应用，进一步提高了腹膜转移癌的疗效，有报道显示，靶向治疗的联合应用可以使结直肠癌腹膜转移患者的OS延长至18.2个月，但疗效仍然差于肝、肺转移患者^[15]。随着更多有效的靶向治疗药物的应用，有可能进一步提高腹膜转移癌的疗效。

3 结直肠癌腹膜转移的多学科综合治疗策略

结直肠癌腹膜转移的多学科综合治疗模式应该包括腹膜CRS、HIPEC和全身治疗。大的腹膜病灶需要通过手术切除；直径小于2.5 mm微小腹膜转移灶可以通过HIPEC清除；全身治疗则可以杀灭血液循环中的肿瘤细胞。这三方面的联合应用，将可能最大程度地提高腹膜转移癌的疗效。

对于结直肠癌腹膜转移的情况，美国NCCN指南目前尚未常规推荐腹膜CRS联合HIPEC。然而，该指南也建议开展更多的临床试验性治疗。欧洲的ESMO指南则持更为积极的态度，推荐对于PCI较低，可以获得完全性减瘤术的结直肠癌腹膜转移癌患者可以采取手术+HIPEC治疗。日本也推荐对于P1期以及技术上容易切除的P2期的结直肠癌腹膜转移癌，应采

取腹膜转移灶完全切除术^[2]。国内专家学者也于2015年提出了腹膜CRS联合HIPEC治疗腹膜表面肿瘤的专家共识，推荐对于PCI<20的结直肠癌腹膜转移可以采用腹膜CRS联合HIPEC的治疗模式。

荷兰的随机对照临床试验已经证实，对于结直肠癌腹膜转移，腹膜CRS+HIPEC+全身治疗的多学科模式优于姑息性全身治疗(中位OS分别为22.3个月和12.6个月，*P*=0.032)，实施完全切除术的患者可以获得45%的5年总生存率^[16-17]。另外一项回顾性研究也证实了腹膜减瘤术+HIPEC+全身治疗的多学科模式的优势，在这项研究中，接受腹膜CRS+HIPEC+全身治疗的结直肠癌腹膜转移患者的5年总生存率显著高于姑息性全身治疗者(51% vs 13%)^[18]。

对于PCI>20的腹膜转移癌患者，目前并不主张进行腹膜CRS。但是随着更多有效的化疗药物和靶向药物的出现，通过转化性化疗，有可能实现PCI的降期，从而为进一步手术创造可能。由于腹膜转移癌具有很高的术后复发的风险，目前认为对于PCI<20的患者，也可以探索采用术前化疗的模式。然而，这方面尚缺乏循证医学的证据。有几项研究均显示，腹膜转移癌的术后辅助化疗能够带来生存的获益^[13,18]。

综合文献研究结果和个人思考，提出结直肠癌腹膜转移的临床路径见图1。当然，我们还需要更多的临床研究来完善腹膜转移癌多学科综合治疗的证据。

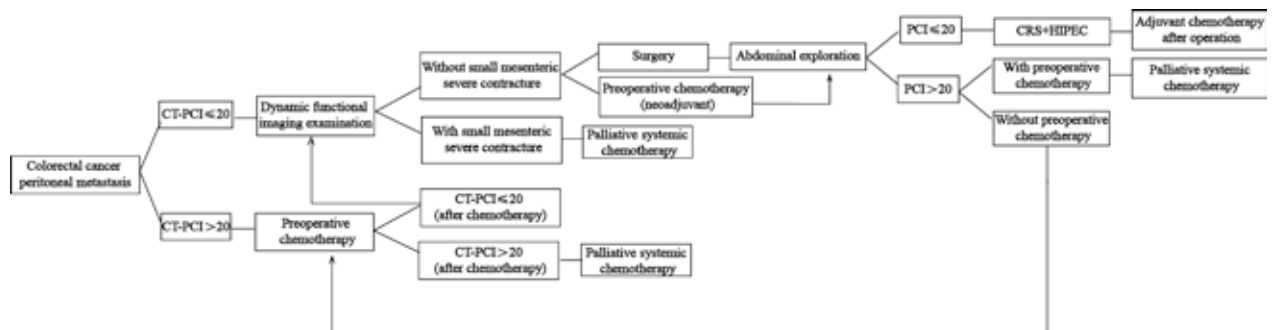


图 1 结直肠癌腹膜转移的临床路径
Fig. 1 Clinical pathway of colorectal cancer peritoneal metastasis

[参 考 文 献]

- [1] VAN GESTEL Y R, DE HINGH IH, VAN HERK-SUKEL MP, et al. Patterns of metachronous metastases after curative treatment of colorectal cancer [J] . *Cancer Epidemiol*, 2014, 38(4): 448-454.
- [2] WATANABE T, ITABASHI M, SHIMADA Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer [J] . *Int J Clin Oncol*, 2012, 17(1): 1-29.
- [3] FRANKO J, SHI Q, GOLDMAN C D, et al. Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: a pooled analysis of north central cancer treatment group phase III trials N9741 and N9841 [J] . *J Clin Oncol*, 2012, 30(3): 263-267.
- [4] JAYNE D G, FOOK S, LOI C, et al. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer [J] . *Br J Surg*, 2002, 89(12): 1545-1550.
- [5] SADEGHI B, ARVIEUX C, GLEHEN O, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study [J] . *Cancer*, 2000, 88(2): 358-363.
- [6] KLAVER Y L, SIMKENS L H, LEMMENS V E, et al. Outcomes of colorectal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated with chemotherapy with and without targeted therapy [J] . *Eur J Surg Oncol*, 2012, 38(7): 617-623.
- [7] ELIAS D, FARON M, IUGA B S, et al. Prognostic similarities and differences in optimally resected liver metastases and peritoneal metastases from colorectal cancers [J] . *Ann Surg*, 2015, 261(1): 157-163.
- [8] CAO C Q, YAN T D, LIAUW W, et al. Comparison of optimally resected hepatectomy and peritonectomy patients with colorectal cancer metastasis [J] . *J Surg Oncol*, 2009, 100(7): 529-533.
- [9] GOÉRÉ D, MALKA D, TZANIS D, et al. Is there a possibility of a cure in patients with colorectal peritoneal carcinomatosis amenable to complete cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy? [J] . *Ann Surg*, 2013, 257(6): 1065-1071.
- [10] MAGGIORI L, GOÉRÉ D, VIANA B, et al. Should patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin with synchronous liver metastases be treated with a curative intent? A case-control study [J] . *Ann Surg*, 2013, 258(1): 116-121.
- [11] HWANG M, JAYAKRISHNAN T T, GREEN D E, et al. Systematic review of outcomes of patients undergoing resection for colorectal liver metastases in the setting of extra hepatic disease [J] . *Eur J Cancer*, 2014, 50(10): 1747-1757.
- [12] ESQUIVEL 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.
- [13] KOBAYASHI H, KOTAKE K, FUNAHASHI K, et al. Clinical benefit of surgery for stage IV colorectal cancer with synchronous peritoneal metastasis [J] . *J Gastroenterol*, 2014, 49(4): 646-654.
- [14] 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.
- [15] KLAVER Y L, LEENDERS B J, CREEMERS G J, et al. Addition of biological therapies to palliative chemotherapy prolongs survival in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin [J] . *Am J Clin Oncol*, 2013, 36(2): 157-161.
- [16] VERWAAL V J, VAN RUTH S, DE BREE E, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer [J] . *J Clin Oncol*, 2003, 21(20): 3737-3743.
- [17] VERWAAL V J, BRUIN S, BOOT H, et al. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer [J] . *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(9): 2426-2432.
- [18] ELIAS D, LEFEVRE J H, 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.

(收稿日期: 2015-05-05)