

手术联合腹腔热化疗及免疫疗法治疗腹膜恶性间皮瘤11例

黄晓辉, 陈凛, 李荣

黄晓辉, 陈凛, 李荣, 中国人民解放军总医院普通外科 北京市 100853

通讯作者: 黄晓辉, 100853, 北京市海淀区复兴路28号, 中国人民解放军总医院普通外科. huangxhhh@sina.com

电话: 010-66937217

收稿日期: 2006-12-29 接受日期: 2007-01-27

Treatment of malignant peritoneal mesothelioma by operation combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy and immunotherapy: an analysis of 11 cases

Xiao-Hui Huang, Lin Chen, Rong Li

Xiao-Hui Huang, Lin Chen, Rong Li, Department of General Surgery, General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100853, China

Correspondence to: Xiao-Hui Huang, Department of General Surgery, General Hospital of Chinese PLA, 28 Fuxing Road, Haidian District, Beijing 100853, China. huangxhhh@sina.com

Received: 2006-12-29 Accepted: 2007-01-27

Abstract

AIM: To discuss the efficacy of surgical treatment combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion (IPHP) chemotherapy or immunotherapy for malignant peritoneal mesothelioma (MPM).

METHODS: Seventeen MPM patients were divided 3 groups. The former two groups ($n = 11$, $n = 4$) were treated with operation plus IPHP chemotherapy or immunotherapy and systematic chemotherapy, respectively, while the latter group ($n = 2$) received no treatment. The clinical data of the 17 cases were analyzed retrospectively. All the patients were followed up to observe the survival time.

RESULTS: All the patients, including 3 cases of small cell type, 5 cases of epithelial type, 4 cases of diffuse infiltration type and 6 unclassified cases, were diagnosed by pathological examination. The follow-up time was 5 to 67 months, and

the medium survival time was 35 months. The survival time was 35.5 months in the combined treatment group, 11.3 months in the systematic chemotherapy group, and 4.5 months in the untreated group. The survival time was longer in the former one group than that in the latter two.

CONCLUSION: The diagnosis of MPM mainly depends on hydroperitoneal cytology, exploratory laparotomy and laparoscopy biopsy. The survival time can be prolonged by cytoreductive surgery combined with IPHP chemotherapy and immunotherapy.

Key Words: Peritoneal neoplasm; Mesothelioma; Diagnosis; Combined treatment

Huang XH, Chen L, Li R. Treatment of malignant peritoneal mesothelioma by operation combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy and immunotherapy: an analysis of 11 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(9):1041-1044

摘要

目的: 探讨减瘤手术联合术后腹腔热灌注化疗或免疫治疗等综合治疗方法对腹膜恶性间皮瘤的治疗效果。

方法: 腹膜恶性间皮瘤17例分为3组: 联合治疗组(减瘤手术+术后腹腔热化疗或联合DC免疫治疗, $n = 11$), 单独全身化疗组($n = 4$)和未治疗组($n = 2$)。回顾性分析其临床资料及治疗经过, 所有患者全部随访, 观察生存期。

结果: 17例均经组织病理学确诊, 其中小细胞型2例, 上皮型5例, 弥漫浸润型4例, 未明确分型6例。随访时间5-67(平均35) mo, 中位生存期32.5 mo, 其中联合治疗生存期约35.5 mo, 单独全身化疗生存期约11.3 mo, 未治疗者生存期约4.5 mo。联合治疗组患者生存期较其他两组延长。

结论: 腹水细胞学检查、剖腹探查及腹腔镜活检为腹膜恶性间皮瘤的主要诊断方法。采用减瘤手术治疗联合术后腹腔热灌注化疗或免疫治疗等综合治疗, 可以提高患者生存期。

■背景资料

腹膜恶性间皮瘤是一种罕见疾病, 诊断有一定困难, 目前缺乏统一有效治疗方法, 其起病隐匿, 临床表现无特异性, 易误诊, 预后差。

■应用要点

本文主要探讨综合治疗方法对其疗效,认为减瘤手术联合术后腹腔热灌注化疗及免疫治疗是目前较好的治疗手段,值得临床推广研究。

关键词: 腹膜肿瘤; 间皮瘤; 诊断; 联合疗法

黄晓辉, 陈凇, 李荣. 手术联合腹腔热化疗及免疫疗法治疗腹膜恶性间皮瘤11例. 世界华人消化杂志 2007;15(9):1041-1044
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/1041.asp>

0 引言

恶性腹膜间皮瘤(malignant peritoneal mesothelioma, MPM)是原发于腹膜间皮细胞的肿瘤,非常少见,在美国约占全部恶性间皮瘤的10%-20%^[1-2]. 其起病隐匿,临床表现无特异性,易误诊,预后差. 我院2000-01/2006-07共收治17例经病理证实的MPM病例,现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 2000-01/2006-07共收治经病理证实的MPM 17例,其中男11例,女6例;年龄23-71(中位45)岁. 自出现症状到就诊时间为1-21(中位时间8) mo. 全部病例均无明确石棉接触史. 患者首发症状表现为腹胀12例,腹痛7例,发热3例,腹部盆腔包块4例;体质量明显下降5例,无明显变化12例;腹水征阳性14例,阴性3例. 本组有14例发现腹水:外观呈血性者4例,黄色10例. 反复多次穿刺抽吸腹水细胞学检查,发现间皮细胞4例(但均未见典型恶性间皮细胞),未发现间皮细胞10例;腹水细菌学、结核杆菌培养全部阴性. 腹水肿瘤标志物检测:CA125, CA199, CA724, CEA均正常6例,CA125升高9例,CA199升高、CA724升高各1例. 腹水透明质酸酶升高1例. 17例均行B超及CT检查. B超检查发现大量腹水14例,腹膜、网膜不规则增厚6例,盆腹腔巨大囊实性混合瘤4例,左下腹肠壁增厚、包裹积液1例. CT检查发现有大量腹水14例,右膈下腹膜增厚5例,左下腹肠壁增厚、包裹积液3例,大网膜增厚2例. B超、CT检查均未发现肝、胆、胰腺等的合并症. 17例均行经组织病理学检查,其中剖腹探查活检6例,腹腔镜检查活检10例, B超引导下腹膜穿刺活检1例.

1.2 方法 17例患者分为3组: (1)联合治疗组: 减瘤手术+术后腹腔热化疗和或联合DC免疫治疗; (2)单独全身化疗组; (3)未治疗组. 其中联合治疗组11例,接受减瘤手术治疗(cytoreductive surgery, CRS): 肿瘤大部切除术6例(包括大网膜、阑尾、子宫、卵巢、部分肠管等切除及腹膜部分切除), 肿瘤部分切除术5例(包括大网膜、阑尾及腹膜部分切除, 残余肿瘤氩气电刀烧灼); 术后全部接受腹腔热灌注化疗(intraperitoneal hyperthermic

perfusion, IPHP), 选用阿霉素、卡铂、环磷酰胺、长春新碱、5-FU等药物联合化疗. 化疗时腹腔内放置4根导管, 2根流入管, 1根置于右侧膈下, 1根置于盆腔深部, 2根流出管, 1根置于左侧膈下, 1根置于盆腔浅部, 化疗过程中腹腔内温度维持在42-42.5℃. 其中7例顽固性腹水患者接受减瘤手术治疗(大网膜、阑尾及腹膜部分切除, 残余肿瘤氩气电刀烧灼)及IPHP后给予肿瘤抗原致敏的树突状细胞(DC)介导的免疫治疗2次. 单独全身化疗组4例, 给予阿霉素、卡铂、环磷酰胺、长春新碱等药物联合化疗. 未治疗组2例, 患者确诊后放弃治疗、主动要求出院.

2 结果

17例病理切片结果均诊断为恶性腹膜间皮瘤. 组织学类型: 小细胞型2例, 上皮型5例, 弥漫浸润型4例, 未明确分型6例. 接受CRS及IPHP后给予肿瘤抗原致敏的DC介导的免疫治疗2次的7例顽固性腹水患者, 腹水生成速度明显减慢, 患者腹胀明显缓解. 接受单独全身化疗4例中2例接受4次化疗, 1例接受2次, 1例化疗1次后因恶液质放弃治疗.

住院期间因腹腔热化疗致严重感染死亡1例. 余病例全部随访, 随访时间5-67 mo, 平均35 mo, 中位生存期32.5 mo, 采用CRS联合术后腹腔热灌注化疗或免疫治疗等综合治疗生存期约35.5 mo, 最长1例确诊后行CRS加IPHP, 约5 a后再次出现顽固性腹水、腹部包块, 未再次手术, 接受全身化疗2次, 5 mo后去世; 接受单独全身化疗者生存期约11.3 mo; 未治疗者生存期约4.5 mo. 联合治疗组患者生存期较其他两组延长.

3 讨论

MPM的病因目前认为与接触石棉有关, 但本组病例均无明确石棉接触史. 有作者认为, 本病的发生还可能与放射物质、病毒、遗传易感性及慢性炎症等有关^[3].

本病腹水的发生率很高, 在90%以上. 腹水细胞学检查以及特殊化验对本病的诊断具有特殊价值, 如能在离心后找到大量异形或恶性间皮细胞对本病的诊断具有较高价值, 但阳性率低, 本组中腹水细胞学检查仅4例(28%, 4/14)发现间皮细胞, 但未找到典型恶性间皮细胞, 无法确诊. MPM能分泌大量透明质酸, 但无分泌破坏透明质酸的透明质酸酶, 故腹水中透明质酸含量极高, 腹水透明质酸定量检测对本病有诊断

意义, 本组中仅1例检测出腹水透明质酸, 含量亦高于正常值. 本组中腹水肿瘤标志物检测发现9例(53%, 9/17)患者CA125升高, 提示CA125在MPM的诊断中的意义有待进一步研究. B超与CT检查在本病的诊断中缺乏特异性, 但对观察病变进展及疗效有重要价值. 当然, 确诊还需要组织病理学检查, 目前认为, 剖腹探查和腹腔镜活检是诊断MPM最可靠的手段. 值得注意的是此种肿瘤极易在穿刺通道或腹壁切口发生种植转移, 手术或腹腔镜腹检查时一定要仔细.

目前, 对该病仍缺乏规范、有效的治疗方法. 过去多种治疗方法被推荐, 包括单独的或联合的, 但对减轻症状或改变预后多无明显效果. 致死机制与腹腔浸润有关, 患者在大部分自然病程中腹腔内始终含有肿瘤^[4]. 目前多数学者认为CRS联合IPHP是治疗MPM的比较理想的标准方案, CRS完成与否及残余肿瘤的数量是最重要的预后因素^[5-8], 而且最大限度的减少残余肿瘤数量是肿瘤组织对化疗药物起反应的重要因素^[9], 当残余肿瘤直径在2-5 mm时即使给予腹腔热化疗药物渗透至肿瘤组织中的浓度亦是有限的^[10]. 通常评价CRS完成情况(CC分级)分为: CC0为无肉眼可见肿瘤残余; CC1为残余肿瘤结节直径<2.5 mm; CC2为残余肿瘤结节直径>2.5 mm<2.5 cm; CC3为残余肿瘤结节直径>2.5 cm^[12]. Brigand *et al*^[7]报道应用此种方法治疗MPM后1, 2, 3和5 a的生存率分别为69.3%, 57.7%, 43.3%和28.9%, CC分级与预后明显相关, CC0, CC1较CC2, CC3的生存率明显延长. 本组中亦显示CRS联合IPHP治疗MPM的患者生存期较单独化疗组及未治疗组明显延长, 联合治疗组中位生存期达到35.5 mo. CRS在MPM的治疗中极为重要, 外科医生应加深对其理解, 对弥漫性MPM亦不要輕易放弃手术. CRS联合IPHP治疗MPM虽已取得较好效果, 但其并发症及病死率仍较高, 分别为27%-35%, 1.5%-12%^[12-13]. 本组中亦有1例因腹腔热化疗致严重感染死亡, 病死率14%(1/7). 用过继性细胞免疫疗法能改善宿主的免疫功能, 短期内对控制腹水有一定的效果, 本组中7例顽固性腹水患者减瘤术后接受肿瘤抗原致敏的DC介导的免疫治疗2次, 腹水生产速度明显减慢, 提示免疫治疗可起到缓解症状、提高患者生存质量的作用. 目前DC介导的免疫治疗应用于胃肠道恶性肿瘤的治疗已取得一定疗效^[14-15], 免疫治疗在MPM的治疗中作用值得进一步研究. 表皮生长因子受体(EGFR)是

一种与细胞生长分化有关的受体, 在大约70%的MPM中过度表达, EGFR抑制剂ZD1839用于MPM治疗的体外实验中取得了良好的效果^[16], 临床应用值得期待.

由于MPM的罕见性, 对于MPM的流行病学规律、有效治疗方法及预后因素的了解尚不完善, 有待进一步大样本的前瞻性研究.

4 参考文献

- 1 Connelly RR, Spirtas R, Myers MH, Percy CL, Fraumeni JF Jr. Demographic patterns for mesothelioma in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1987; 78: 1053-1060
- 2 Antman KH, Osteen RT, Klegar KL, Amato DA, Pomfret EA, Larson DA, Corson JM. Early peritoneal mesothelioma: a treatable malignancy. *Lancet* 1985; 2: 977-981
- 3 赵亚刚, 郭学刚, 周兰, 孙安华. 原发性恶性腹膜间皮瘤临床回顾分析. *中国医师杂志* 2003; 5: 777-778
- 4 Deraco M, Santoro N, Carraro O, Inglese MG, Rebuffoni G, Guadagni S, Somers DC, Vaglini M. Peritoneal carcinomatosis: feature of dissemination. A review. *Tumori* 1999; 85: 1-5
- 5 Sugarbaker PH, Welch LS, Mohamed F, Glehen O. A review of peritoneal mesothelioma at the Washington Cancer Institute. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12: 605-621, xi
- 6 Feldman AL, Libutti SK, Pingpank JF, Bartlett DL, Beresnev TH, Mavroukakis SM, Steinberg SM, Liewehr DJ, Kleiner DE, Alexander HR. Analysis of factors associated with outcome in patients with malignant peritoneal mesothelioma undergoing surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4560-4567
- 7 Brigand C, Monneuse O, Mohamed F, Sayag-Beaujard AC, Isaac S, Gilly FN, Glehen O. Peritoneal mesothelioma treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy: results of a prospective study. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 405-412
- 8 Deraco M, Nonaka D, Baratti D, Casali P, Rosai J, Younan R, Salvatore A, Cabras Ad AD, Kusumura S. Prognostic analysis of clinicopathologic factors in 49 patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 229-237
- 9 Glehen O, Mithieux F, Osinsky D, Beaujard AC, Freyer G, Guertsch P, Francois Y, Peyrat P, Panteix G, Vignal J, Gilly FN. Surgery combined with peritonectomy procedures and intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancers with peritoneal carcinomatosis: a phase II study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 799-806
- 10 van Ruth S, Verwaal VJ, Hart AA, van Slooten GW, Zoetmulder FA. Heat penetration in locally applied hyperthermia in the abdomen during intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Anticancer Res* 2003; 23: 1501-1508
- 11 Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res* 1996; 82: 359-374

■同行评价

腹膜恶性间皮瘤是一种少见病, 恶性程度高, 病程短, 缺乏有效的治疗手段, 国际比较公认的有效治疗方法是综合应用化疗、剖腹施行细胞减数法及连续加温抗癌药物进行腹腔内灌注. 本文选题较好, 有一定的创新之处.

- 12 Glehen O, Osinsky D, Cotte E, Kwiatkowski F, Freyer G, Isaac S, Trillet-Lenoir V, Sayag-Beaujard AC, Francois Y, Vignal J, Gilly FN. Intraperitoneal chemohyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis: morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 863-869
- 13 Ma LS, Pan BR. Strengthen international academic exchange and promote development of gastroenterology. *World J Gastroenterol* 1998; 4: 1
- 14 宁敏曼, 王立. 树突状细胞肿瘤疫苗用于胃癌免疫治疗的新进展. *医学综述* 2006; 12: 200-202
- 15 Homma S, Kikuchi T, Ishiji N, Ochiai K, Takeyama H, Saotome H, Sagawa Y, Hara E, Kufe D, Ryan JL, Ohno T, Toda G. Cancer immunotherapy by fusions of dendritic and tumour cells and rh-IL-12. *Eur J Clin Invest* 2005; 35: 279-286
- 16 Janne PA, Taffaro ML, Salgia R, Johnson BE. Inhibition of epidermal growth factor receptor signaling in malignant pleural mesothelioma. *Cancer Res* 2002; 62: 5242-5247

电编 张敏 编辑 张焕兰

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

第十九届全国中西医结合消化会议征文通知

本刊讯 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会决定于2007-08下旬在石家庄市召开第十九届全国中西医结合消化学术交流会, 并同时举办全国中西医结合消化疾病诊治新进展学习班。

1 征文内容和要求

征文内容: (1)有关消化系统疾病包括食管、胃、肝、胰等诊疗、实验研究进展; (2)中西医结合对慢性肝炎(病)、肝纤维化临床诊治以及基础、实验研究; (3)中西医结合对消化系统肿瘤诊治经验与实验研究; (4)中西医结合对“淤血症”以及脾胃学说与脾虚证研究进展。征文要求: 来稿请附800字论文摘要, 并附软盘或发电子邮件至211zyke@163.com或czs.xiaohua@163.com(尽量以电子邮件发送)。征文请于2007-06-30前邮寄。

2 学习班招收对象

学习班招收对象: 从事中西医结合、中医或西医消化专业医师以上人员。参加学习班者授予国家继续教育学分12分; 在大会论文报告者另授继续教育学分6分。

3 联系方式

(1) 黑龙江省哈尔滨市南岗区学府路45号 解放军第211医院中医科(中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会), 邮编: 150080, 联系人: 李春雷, 贾云, 联系电话: 0451-57752440或86632450, 传真: 0451-86603878或0451-57752440; (2) 河北省石家庄和平西路215号河北医科大学附属第二医院, 邮编: 050000, 联系人: 姚希贤, 冯志杰, 联系电话: 0311-87222301或13333015658。