

肿瘤细胞减灭术加腹腔热灌注化疗治疗腹膜假黏液瘤专家共识

李雁¹ 许洪斌² 彭正³ 崔书中⁴ 吴畏⁵ 梁寒⁶ 朱正纲⁷ 陆维祺⁸ 李子禹⁹ 徐惠绵¹⁰
刘骞¹¹ 赵贇博¹² 梁斌¹³ 丁克峰¹⁴ 吴玉梅¹⁵ 张震宇¹⁶ 杨国梁¹⁷ 杨肖军¹⁷ 周全¹
卢一艳² 魏少忠¹⁸

¹首都医科大学附属北京世纪坛医院腹膜肿瘤外科,北京 100038;²航天中心医院黏液瘤科,北京 100049;³解放军总医院普外科,北京 100853;⁴广州医科大学附属肿瘤医院腹部外科,广州 510095;⁵中南大学湘雅医院老年外科,长沙 410008;⁶天津医科大学附属肿瘤医院胃肿瘤外科,天津 300060;⁷上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科,上海 200025;⁸复旦大学附属中山医院普外科,上海 200040;⁹北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所胃肠肿瘤中心,北京 100036;¹⁰中国医科大学第一附属医院胃肠肿瘤外科,沈阳 110002;¹¹中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院结直肠外科,北京 100730;¹²卫生部北京医院肿瘤科,北京 100005;¹³北京大学人民医院胃肠外科,北京 100044;¹⁴浙江大学医学院附属第二医院肿瘤外科,杭州 310006;¹⁵首都医科大学附属北京妇产医院妇瘤科,北京 100006;¹⁶首都医科大学附属北京朝阳医院妇产科,北京 100020;¹⁷武汉大学中南医院胃肠外科,武汉 430061;¹⁸华中科技大学同济医学院附属湖北肿瘤医院胃肠外科,武汉 430079

通信作者:李雁,Email:liyansd2@163.com

基金项目:国家重点研发计划(2017YFC0908200);北京市医院管理局“登峰”人才培养计划(DFL20180701)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.20.003

一、概述

1. 疾病定义、术语及流行病学:术语及流行病学腹膜假黏液瘤(PMP)是一种以黏液性肿瘤细胞产生的黏液在腹腔内积聚、再分布为特征的恶性临床综合征,临床表现为黏液性腹水、腹膜种植、网膜饼和卵巢受累^[1-2]。PMP对应中文经常出现一些不规范名称,如“腹膜黏液瘤”、“腹腔黏液瘤”、“腹膜假性黏液瘤”等,应当统一为“腹膜假黏液瘤”。PMP发病率约2~4/100万^[1-4];男、女比例约为1:1.2~3.4^[3-5];中位年龄43~63岁^[6-9],PMP属于罕见病范畴。

2. 来源:PMP来源广泛,主要来自破裂的阑尾黏液性肿瘤,少数来自卵巢、胃、结肠、胰腺、胆囊、脐尿管、畸胎瘤等腹腔内器官的原发性黏液性肿瘤^[4]。

3. 病理分类:PMP病理分类与预后相关,对选择治疗策略至关重要。1995年Ronnett等^[10]报道了一种PMP病理分类系统:低级别弥漫性腹膜黏液

腺瘤病(DPAM)、高级别腹膜黏液瘤(PMCA)、中间型腹膜黏液瘤(PMCA-I/D)。2005年Loungnarath等^[11]将PMP分为DPAM(1级)、混合型(2级)、黏液腺癌(3级)。2006年Bradley等^[12]根据不同病理类型与预后相关性,将PMP分为低级别和高级别。这些分类均存在不足。

2016年,腹膜表面肿瘤国际联盟(PSOGI)对PMP病理类型、报告达成共识^[2],将其分为四类:(1)无细胞性黏液(图1 A1~4);(2)腹膜低级别黏液瘤或腹膜弥漫性黏液腺瘤病(DPAM)(图1 B1~4);(3)腹膜高级别黏液瘤或腹膜黏液腺癌病(PMCA)(图1 C1~4);(4)腹膜高级别黏液瘤伴印戒细胞(PMCA-S)(图1 D1~4)。图2示主要免疫组织化学病理。

2017年,美国癌症联合委员会(AJCC)癌症分期手册第八版推荐PMP诊断术语:(1)无细胞黏液;(2)低级别黏液性肿瘤(G1,高分化);(3)高级别

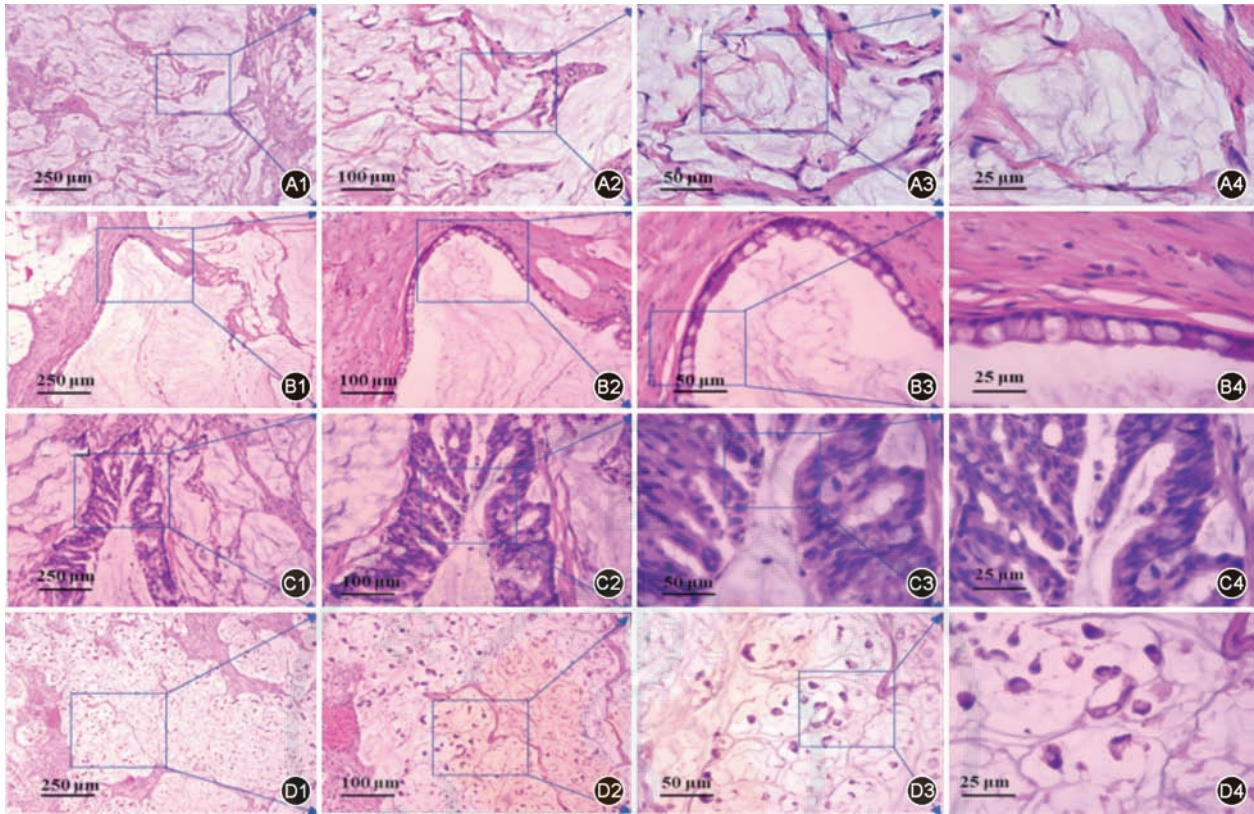


图1 PMP主要组织病理学类型(A:无细胞性黏液:纤维结缔组织中可见大量黏液,未见上皮成分;B:DPAM:黏液中见低级别组织学特征的黏液性上皮,肿瘤细胞呈单层排列,胞质丰富,核位于基底,轻度异型,核分裂象少见;C:PMCA:黏液中见高级别组织学特征的黏液性上皮,肿瘤组织结构复杂,呈条索状、簇状及腺样排列,瘤细胞复层,核深染,异型性显著,核分裂象易见;D:PMCA-S:黏液池中可见漂浮的大量印戒细胞,轮廓呈圆形,胞质中大量黏液聚积,核位于一侧呈印戒样;1~4分别为 $\times 40$ 、 $\times 100$ 、 $\times 200$ 、 $\times 400$)

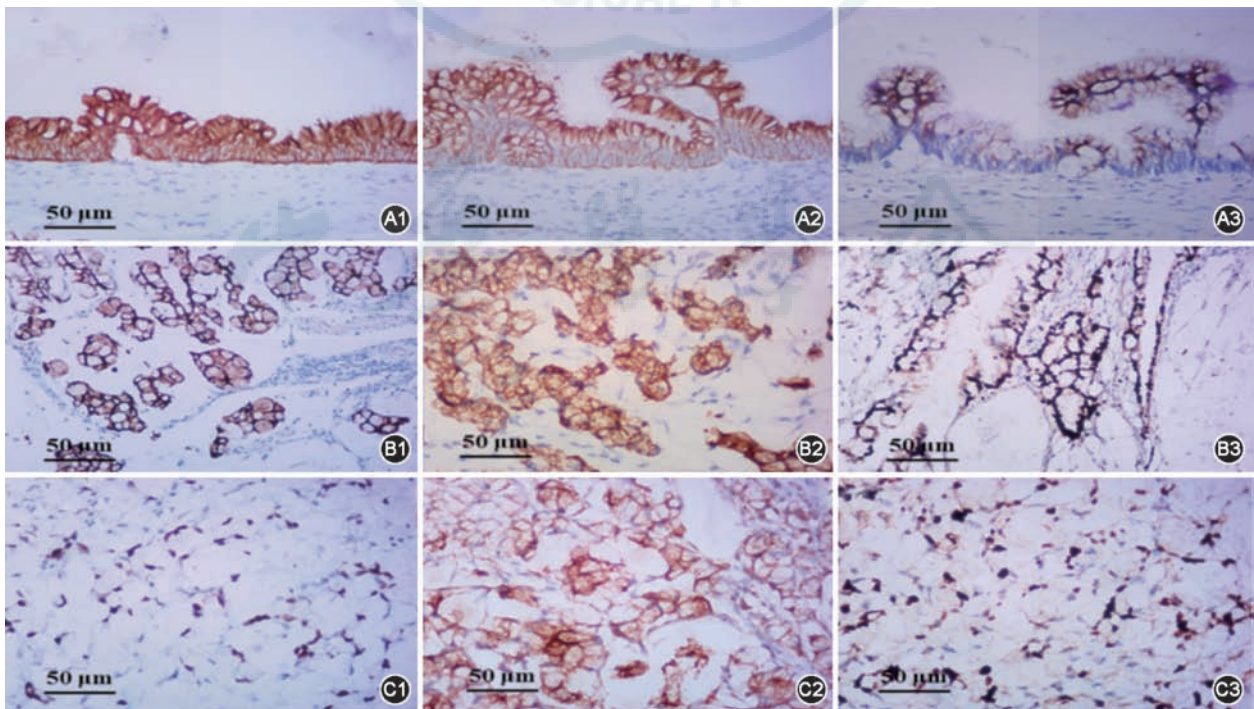


图2 PMP主要免疫组织化学病理($\times 200$):A1、DPAM CK20 (+);A2、DPAM CK (+);A3、DPAM MUC-5 (+); B1、PMCA MUC-2 (+); B2、PMCA CK (+); B3、PMCA MUC-5 (+); C1、PMCA-S CDX-2 (+); C2、PMCA-S CEA (+); C3、PMCA-S Ki-67 (+)

黏液腺癌(G2,中分化);(4)高级别黏液腺癌伴印戒细胞(G3,低分化)^[13]。G1、G2、G3与PSOGI定义的DPAM、PMCA、PMCA-S相同。

建议采用PSOGI规范的PMP病理分类法:无细胞性黏液、DPAM、PMCA、PMCA-S。

4.病理生理机制:(1)PMP形成期:PMP主要源于阑尾黏液性肿瘤,肿瘤组织阻塞阑尾腔,黏液持续积聚、形成阑尾黏液性囊肿;阑尾腔内压力持续增高,导致阑尾穿孔或破裂,含肿瘤细胞的黏液释放腹腔内,形成PMP(图3 A~C)。(2)再分布期:PMP肿瘤遍布全腹腔,表现出特征性的黏液“再分布现象”:腹腔内黏液经右结肠旁沟到达重吸收的主要部位—右侧膈肌和网膜,经腹膜淋巴孔、腹膜下小淋巴管、胸导管进入血液循环。此过程中液体被重吸收,而黏液肿瘤细胞积聚于重吸收部位,被腹膜淋巴孔捕获,最终形成大量肿瘤组织。再分布程度与消化道活动有关:胃窦部、回盲部、乙状结肠、直肠等位置相对固定器官的腹膜表面可见大量黏液、肿瘤组织附着,而相对活动性较小的小肠腹膜表面仅少量或息肉状黏液、肿瘤组织附着^[1,9]。重力作用也促进了黏液性肿瘤细胞及黏液在腹腔内聚积(图3 D)。(3)终末期:疾病终末期,大量PMP肿瘤组织充满整个腹腔,导致进行性肠梗阻,最终患者不能进食或排泄,死于恶病质。

二、PMP治疗的历史演变

手术是PMP最主要的治疗手段,以往主要采取活检术、(反复)减瘤术,并联合系统化疗和(或)腹腔化疗,虽然术式简单、创伤小,但患者术后易复发,临床疗效差^[14-16]。1980年Spratt等^[17]首次介绍肿瘤细胞减灭术(CRS)加腹腔热灌注化疗(HIPEC),为PMP治疗提供了新思路。2001年Sugarbaker^[18]系统研究了CRS+HIPEC+术后早期腹腔化疗(EIPC),证明该疗法是针对PMP的最佳策

略。2008年,PSOGI就CRS+HIPEC治疗PMP达成专家共识^[16]。2012年Chua等^[19]详细分析了全球多中心2 298例PMP治疗数据,显示规范CRS+HIPEC能延长总生存期(OS)达196个月(16.3年),无进展生存期(Progression Free Survival, PFS)达98个月(8.2年),10年生存率63%,15年生存率59%。由于这些突出疗效,2014年,PSOGI在荷兰召开第九届国际腹膜癌大会,正式推荐CRS+HIPEC作为PMP的标准治疗^[20]。

三、CRS+HIPEC治疗PMP

1.CRS+HIPEC治疗PMP的理论基础:HIPEC的作用原理包括:(1)药代动力学优势:腹膜包括单层间皮细胞、基底膜及间皮下纤维结缔组织,总厚度约90 μm,这些结构加血管内皮等成分形成“腹膜-血浆屏障”,限制了腹膜对大分子药物的吸收,腹腔灌注化疗药物浓度可比血浆药物浓度高20~1 000倍。HIPEC既增强了药物对腹膜癌细胞的直接杀伤效应,又减轻了全身毒副作用。(2)热效应:正常组织对热的耐受性高于癌组织,热效应对癌细胞有多重作用。在组织水平上使癌组织内微血管栓塞,引起肿瘤组织缺血性坏死;在细胞水平上破坏细胞的自稳机制,激活溶酶体、破坏胞质和胞核、干扰能量代谢;在分子水平上使癌细胞膜蛋白变性,干扰蛋白质、DNA和RNA合成。(3)大容量灌注:持续大容量液体循环灌注腹腔,将热量和化疗药物传递到腹腔的同时,还可冲刷腹腔各个角落,并利用滤网去除组织碎屑、血块、游离癌细胞等。HIPEC还可冲洗并杀灭腹腔内的粒细胞和单核巨噬细胞,既可预防术后粘连,也可降低创伤愈合过程对肿瘤细胞生长的促进作用。(4)协同效应:热疗与化疗药的协同抗肿瘤作用在43℃时明显增强,提高癌细胞对抗癌药的反应率,使化疗药物容易进入肿瘤组织。

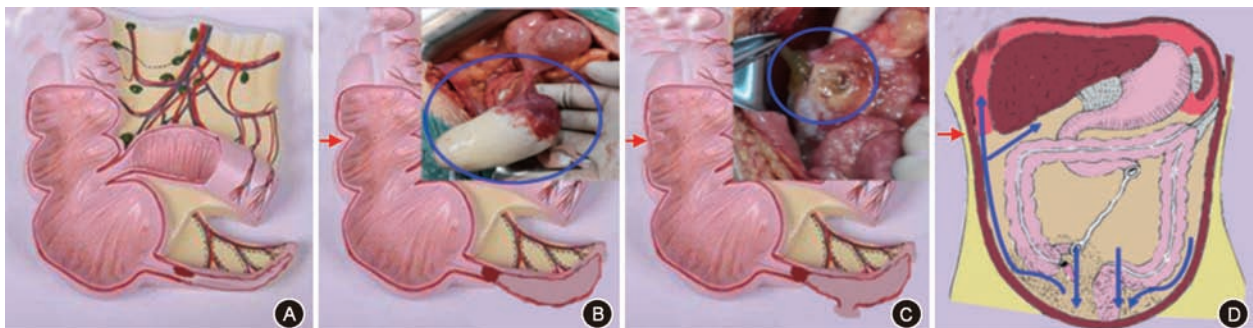


图3 阑尾黏液性肿瘤形成PMP过程示意图(A:阑尾肿瘤,局限于阑尾腔内;B:阑尾腔阻塞、黏液积聚,圆框内插图为阑尾囊肿实景图;C:阑尾壁穿孔或破裂,圆框内插图显示阑尾穿孔,黏液释放;D:再分布,黏液沿两侧结肠旁沟再分布播散至全腹腔)

2. CRS+HIPEC 治疗的入选标准和排除标准:

(1)入选标准:①年龄20~70岁;②KPS评分>50分;③外周血白细胞 $\geq 3.5 \times 10^9/L$ 、血小板 $\geq 80 \times 10^9/L$;④适宜肝功能:总胆红素、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT) $\leq 2 \times ULN$ (Upper Limit of Normal,正常值上限);⑤适宜肾功能:血肌酐值 $< 1.2 \times ULN$;⑥心、肝、肺、肾及其他主要脏器功能可耐受长时间大手术。(2)排除标准:①术前常规检查发现远处器官转移;②总胆红素、AST、ALT $\geq 2 \times ULN$;③血肌酐值 $\geq 1.2 \times ULN$;④影像学诊断小肠系膜中-重度挛缩;⑤机体状态、重要脏器功能难以耐受大手术^[21-22]。

3. 术前评估:(1)血液学检查:除常规血液检查外,需检测血清肿瘤标志物,首选联合检测CEA+CA125+CA199^[21, 23-25],CEA可辅助判断肿瘤侵袭程度^[26-28],CA125可辅助判断腹水形成和腹膜癌肿瘤负荷程度,CA199可辅助判断癌细胞的增生活性^[29]。(2)静态影像学检查:胸部CT、全身骨显像等检查以明确有无肺、骨等远处转移;腹部血管MR平扫+增强扫描以明确有无神经、血管受侵;还可考虑行PET-CT检查。首选腹盆腔CT增强扫描+三维重建^[21],PMP典型CT表现^[30-34]:①右下腹囊性或囊实性肿物,可伴有钙化灶(图4A);②腹盆腔大量黏液性积液,可见多发腔隔形成,可呈囊状、分隔状、包裹性、囊实性(图4B);③广泛种植侵犯,以肝、脾包膜下实质为主,可见不同程度压迹,呈特征性扇贝征(图4C);④大小网膜、肠系膜常可见浸润性、

弥漫性增厚、强化,可见网膜饼征(图4D);⑤肠管不对称增厚、中央聚拢,肠腔压迫、变扁(图4E);⑥可见钙化、腹壁侵犯、淋巴结转移、腹膜后或胸腔侵犯等征象。(3)动态影像学检查:胃肠道动态造影检查^[21],采用含碘造影剂(如碘海醇,禁用钡剂);观察肠管蠕动、分布状况及造影剂通过各段肠管的时间,判断胃肠动力、肠系膜挛缩情况。典型表现:胃、小肠、结肠受压,管腔狭窄、变形,小肠聚拢、蠕动欠佳,造影剂显影浅淡、通过延迟(图4F)。(4)腹腔镜探查及脱落细胞学检查:有时为了明确诊断、更好地了解原发肿瘤部位、腹盆腔肿瘤分布情况及神经血管受累情况、评估完全细胞减灭可行性,可行腹腔镜探查。腹腔积液明显者,可行超声引导下腹腔穿刺,腹腔积液肿瘤标志物(CEA、CA199、CA125)检查,其敏感性显著高于血清肿瘤标志物;脱落细胞学病理^[35]检查:大量黏液形成,伴或不伴上皮成分。免疫组织化学病理^[36-39]常表现为CK20(+),Villin(+),CDX-2(+),MUC-2(+),IL-9(+),CK7(-),MC(-),CR(-)。上述两项检查,具有技术挑战性,尤其是既往腹部手术者。穿刺、Trocar放置过程中,致密的纤维或癌性粘连增加内脏损伤的风险,所以操作前应仔细CT扫描评估、腹部查体,谨慎选择患者。另外,PMP为黏液性腹腔积液,腹腔镜探查、腹腔穿刺引流的成功率较低。

4. 手术流程:

(1)体位与麻醉:气管插管全麻后,摆改良截石位或“大”字位(图5A),双腿分开约50°,尾骨尖正

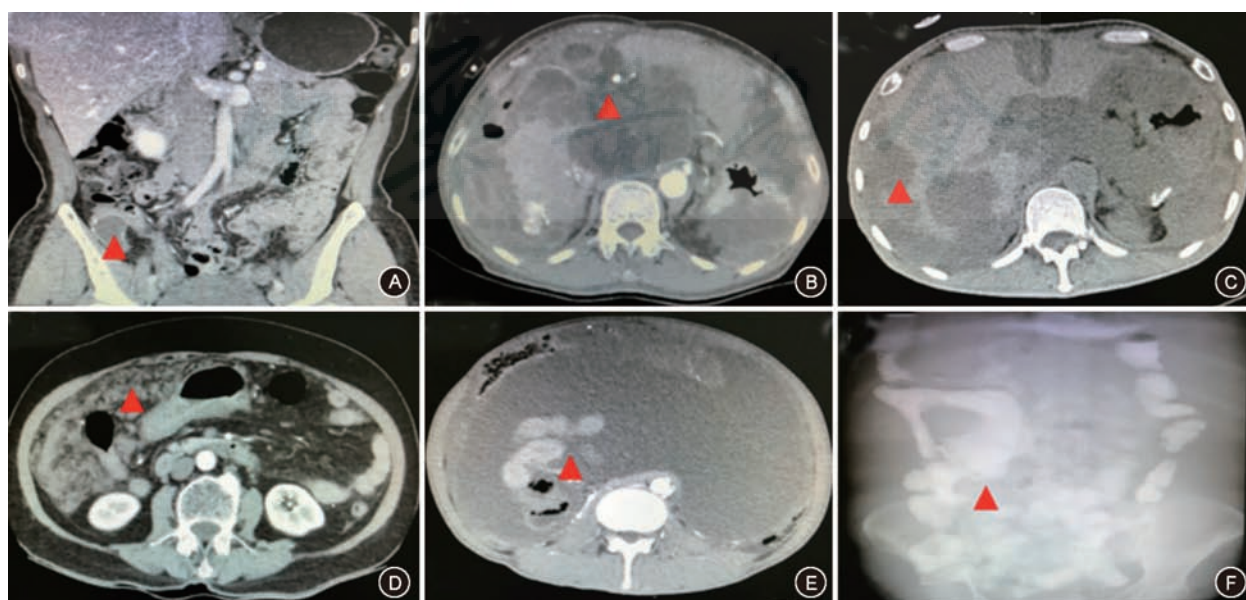


图4 术前影像学检查(A:右下腹囊性肿物、钙化灶;B:大量黏液性积液,囊性、分隔状;C:扇贝征;D:网膜弥漫性增厚、强化,网膜饼征;E:小肠受压,中央聚拢;F:胃肠道受压变扁,管腔变窄,小肠聚拢箭头示)

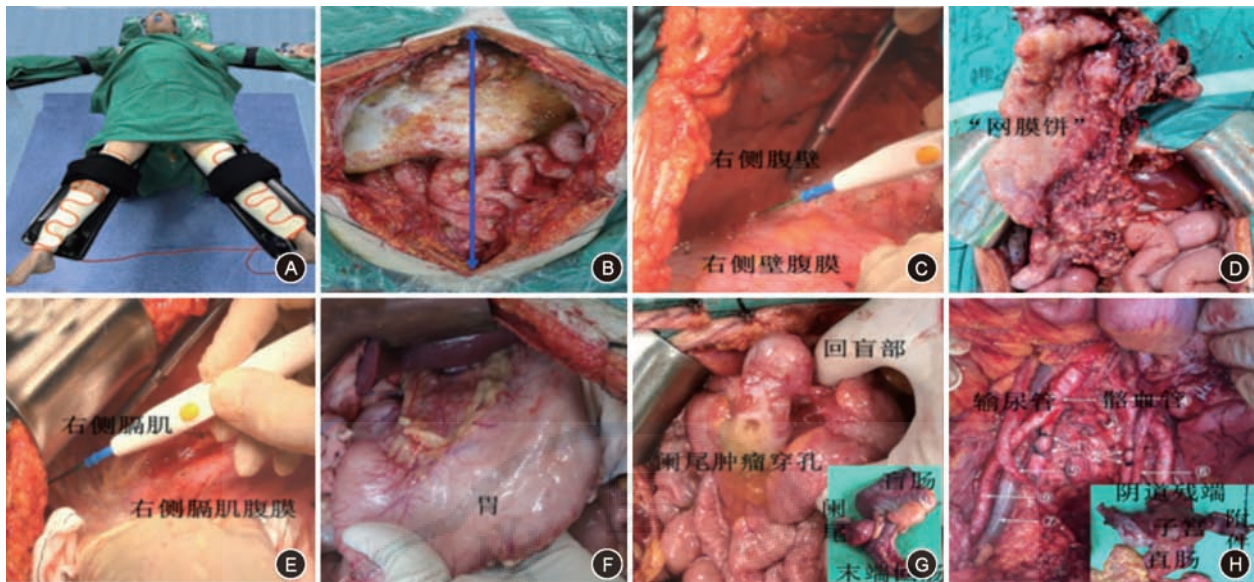


图5 CRS手术流程图(A:“大”字位;B:长正中切口;C:腹前壁腹膜切除;D:大网膜切除;E:右侧膈肌腹膜切除;F:探查胃;G:回盲部切除;H:后盆腔切除)

对手术床下缘,双臂外展90°。骶尾部、腿部铺医用凝胶垫预防压疮。留置中心静脉导管、胃管、三腔尿管,三腔尿管一腔连接尿袋,一腔连接亚甲蓝溶液,用于术中充盈膀胱,双下肢安装气压式血液循环驱动装置(下肢静脉血栓筛查阳性者禁用)。

(2)消毒铺巾:络合碘原液消毒术野共3遍,上至胸骨柄,下至大腿上1/3,两侧至腋后线,包括会阴区。铺巾顺序:两腿各一块中单双层;术野四块治疗巾;两侧各一块中单双层;头侧一块中单双层;腿侧两块中单双层,两腿处分别向对侧对折;最后铺洞巾。贴手术切口无菌保护膜。

(3)开腹探查:取剑突至耻骨联合长正中切口(图5B),切除部分剑突、脐、原手术瘢痕及上腹部脂肪垫,充分暴露术野。切口两侧缝10号丝线悬吊腹壁,便于腹膜剥离及HIPEC时拉高腹壁。对于腹膜肿瘤体积较大或进腹困难者,可从腹膜外层面解剖分离至两侧结肠旁沟,然后从侧面进腹,可避开粘连,减少肠管损伤,能安全有效地完成腹前壁腹膜切除术。全面探查腹腔,按Sugarbaker标准行腹膜癌指数(PCI)评分^[40](图6A),具体方法为:将腹部分成13个区,按腹部九分法分为9个区和回肠上段、回肠下段、空肠上段和空肠下段4个区。对每个区域的肿瘤负荷进行评分:0分为无可见肿瘤,1分为肿瘤直径≤0.5 cm,2分为肿瘤直径0.5~5.0 cm,3分为肿瘤直径>5.0 cm或融合,总分39分。

(4)腹前壁腹膜切除:若腹前壁广泛受侵,需行腹前壁腹膜切除术。切除肝圆韧带、镰状韧带,充

分显露上腹部切口。自腹正中线切口向下剥离腹膜,形成一个指向两侧结肠旁沟的解剖平面,上至膈下,下至膀胱颈。以组织钳或卵圆钳夹住腹膜,以保持底面开阔,张力适度。剥离过程中,尽量保持腹膜完整性,并注意保护腹膜下肠管,采用电刀分离结合钝性分离的方法,可安全快速地切除腹前壁腹膜。若腹前壁腹膜局部受侵或仅有少量肿瘤结节,可电刀剔除所有肿瘤结节及受侵腹膜,保留正常腹膜(图5C)^[41]。

(5)粘连松解:腹前壁腹膜切除后,安装自动腹壁牵引器,暴露腹腔。彻底松解腹腔粘连,力勉损伤肠管,对肿瘤或瘢痕区域予以标记以备切除。根据评估情况,决定继续行CRS+HIPEC,还是改行姑息治疗,仅解决腹水及已经发生或将要发生的梗阻问题。

(6)大网膜切除:大网膜是腹腔肿瘤最常见的转移部位。从游离缘提起大网膜(图5D),从横结肠表面锐性分离,向左至结肠脾曲,向右至结肠肝曲,注意保护横结肠。沿横结肠系膜前叶游离至胰腺下缘,保护结肠中血管。向左打开脾结肠韧带,沿胰尾表面分离大网膜与脾脏之间的粘连,保护脾门。沿胃大弯切断大网膜,在保证肿瘤能够完全切除的前提下,应尽量保留胃大弯网膜血管弓,为接下来可能进行的胃切除范围选择留有余地。若血管弓被肿瘤侵及,不必强行保留血管弓。若网膜种植的肿瘤固定于横结肠上,根据情况决定行横结肠切除,或小范围浆膜切除,以达到完全肿瘤细胞减

灭。若大网膜两侧侵犯脾脏和(或)胆囊,常联合脾切除、胆囊切除。

(7)脾切除:由于大网膜病变常累及脾门,左膈下腹膜病灶也常累及脾被膜,脾本身有时直接被肿瘤累及,所以脾切除常常难以避免。将大网膜与胃大弯分离后,依次处理脾结肠韧带、脾胃韧带、脾膈韧带,若肿瘤侵及膈肌和脾被膜,脾与膈肌致密粘连无法分离,可一并切除部分膈肌。将肿瘤从胰腺分离时,需注意保护胰腺,防止胰痿发生。

(8)小网膜切除:小网膜常被肿瘤侵袭,应常规切除。于胃小弯血管弓外游离小网膜,注意保护胃右动脉,除非被肿瘤侵及方可切断,分离直至肝尾状叶,切除静脉韧带。小网膜切除有助于灌注液分布整个网膜囊。

(9)左侧膈肌腹膜切除:脾切除后,调整自动牵引器位置,行左侧膈肌腹膜切除术。沿腹前壁腹膜切除上缘,以组织钳夹住腹膜边缘,再以锐性加钝性分离向左上方,将腹膜从膈肌上剥离,暴露膈、左肾上腺、远端胰腺、肾周脂肪上1/2。对于大面积膈肌腹膜侵犯需行规范的膈肌腹膜切除,但如果腹膜受侵范围较小,可行单独结节切除。

(10)右侧膈肌腹膜切除:切断肝三角韧带及肝表面与膈肌腹膜的粘连,将肝脏完全游离,并向内侧翻起,暴露右侧膈肌腹膜。从前面至侧面,用多个组织钳夹住膈肌腹膜,采用锐性加钝性分离的方法将腹膜从膈肌剥离直到肝裸区,注意保持腹膜完整性,以提高钝性分离的效率。沿膈中心腱操作时应特别小心,在该位置,腹膜与膈之间的层次发育不完全,通常融合在一起。继续行腹膜切除,向后至肝后下腔静脉,向上向内达肝上下腔静脉(图5E)。若膈肌腹膜标本过大,可将腹膜截断,从背面将另一块腹膜切除,可能更加易于处理。膈静脉出血均需彻底缝扎,单纯的电凝处理可能会由于膈肌的运动,而导致术后出血。

(11)探查胃:胃常被肿瘤累及,一般侵及胃窦部,进而扩散至十二指肠球部,并包围肝门,胃大弯和胃小弯也常被大网膜或小网膜肿瘤侵犯,甚至造成幽门或十二指肠梗阻,一般行远端胃切除和胃空肠襻式吻合,以改善患者生活质量,减少吻合口数量,降低术后并发症的风险。胃肠道切除需要综合评估组织质量、患者营养状态、完全细胞减灭可能性以及吻合口数量等因素,充分考虑患者获益与风险比。基本原则是尽量保留胃和较多的小肠和结肠,减少吻合口数量,以保证患者的生活质量,降低

术后并发症的风险(图5F)。

(12)小肠切除:自Treitz韧带到回盲部,全程探查小肠。在保留足够长度小肠以维持营养功能和尽量减少吻合口数量的前提下,选择小肠切除方案,通常情况下应保留至少200 cm小肠。Treitz韧带、小肠系膜两侧常被肿瘤侵及,均可电刀切除孤立肿瘤结节,或整块剥除系膜表面腹膜,完整保留系膜血管。侵及肠管的肿瘤,推荐肠段切除,亦可行肿瘤局部楔形切除。小肠切除时,应保留足够多的肠系膜,以降低小肠缺血的风险。小肠吻合在HIPEC后进行。

(13)结肠切除:盲肠、阑尾及其系膜、横结肠及乙状结肠肠脂垂常被侵及。腹前壁腹膜切除时,已分离至两侧结肠旁沟,左半和右半结肠区域腹膜已切除。根据结肠探查结果,决定结肠切除范围,应尽量保留部分结肠。PMP多数起源于阑尾,因此常规行阑尾切除术,若肿瘤侵及盲肠壁或阑尾系膜淋巴结阳性,则需切除回盲部(图5G)或右半结肠。

(14)盆腔探查:肿瘤常侵及卵巢、盆底腹膜,并压迫输尿管造成梗阻,甚至侵犯直肠前壁和膀胱后壁,常规切除子宫、双附件,根据直肠受侵情况,决定是否行低位直肠前切除。后盆腔整块切除(图5H),常规沿腹膜外游离。自双侧髂窝腹膜开始,交替完成盆腔后方、侧方和前方分离。后方处理:分离显露肠系膜下动静脉,自根部切断结扎,确定乙状结肠切除线,切断乙状结肠。沿直肠固有筋膜与骶前筋膜间隙自上向下分离至腹膜返折以下,女性患者常规结扎双侧髂内动脉,以减少盆腔操作过程中的出血。前方处理:以亚甲蓝溶液充盈膀胱,由膀胱底向膀胱颈完整剥离膀胱表面腹膜,向下直至膀胱直肠间隙或膀胱子宫间隙,男性到达精囊腺水平,女性达子宫颈水平下方。侧方处理:沿腹膜外游离,在髂外动脉以上部位高位结扎双侧卵巢血管,男性注意妥善分离精索血管及输精管,分离显露保护双侧输尿管。依次断扎子宫圆韧带、阔韧带、子宫动脉及主韧带,分离直至与膀胱后分离平面汇合达宫颈下水平。切断阴道,沿阴道后壁的阴道直肠间隔自下向上分离子宫直肠窝,裸化直肠系膜,切断直肠,整块切除中后盆腔结构,缝合阴道残端。该操作完整切除的脏器包括:从左右髂窝平面开始的全部盆腔腹膜,膀胱表面腹膜,子宫及双附件(女),直肠。

(15)肿瘤细胞减灭程度评分:CRS完成后,行细胞减灭程度(CC)评分^[18](图6B)。CC 0分:细胞

减灭术后无肿瘤残余;CC 1分:残余瘤直径 <2.5 mm; CC 2分:残余瘤直径 2.5 mm \sim 2.5 cm;CC 3分:残余瘤直径 >2.5 cm,或残余瘤无法切除或姑息切除病灶。评估完成后即刻行 HIPEC。

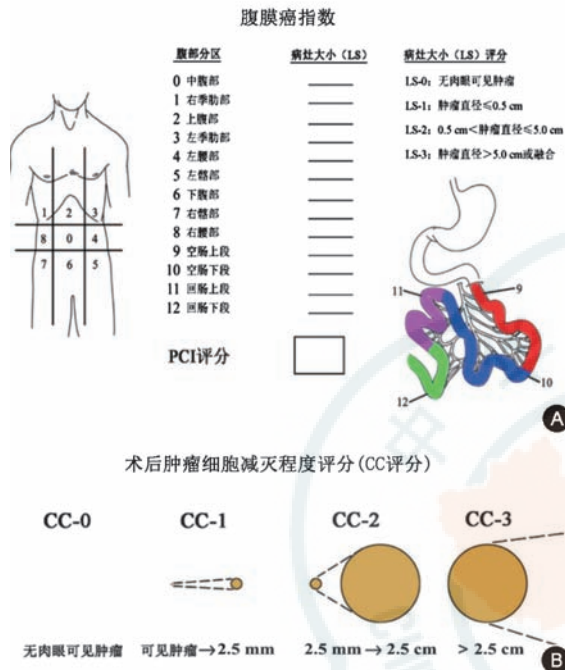


图6 评分的标准(A:PCI评分标准;B:CC评分标准)

(16)腹腔热灌注化疗:①开放式:悬吊腹壁至自动牵引器支撑杆上,以扩大腹腔容量,将四根灌注导管置入腹腔。两根出水管放置于两侧结肠旁沟或盆腔等腹腔较低位置,两根入水管放置于腹腔表面,连接 HIPEC 机器,开始预热。热灌注化疗方案为:多西他赛 120 mg 或丝裂霉素 C 30 mg 加入 3 000 ml 生理盐水中,加热至 43°C ,灌注流速为 400 ml/min,灌注时间为 60 min。顺铂 120 mg 加入 3 000 ml 生理盐水中,加热至 43°C ,在多西他赛或丝裂霉素 C 灌注化疗进行 30 min 时,快速加入循环,行 HIPEC 30 min。②闭合式:四根灌注导管分别于左右侧上腹部、下腹部腋前线水平经皮引出,并做皮肤荷包缝合;两根入水管分别置于左右膈下,两根出水管置于盆腔。临时关闭腹白线及皮肤,行 HIPEC。HIPEC 完成后再次打开腹腔行重建操作,保留灌注导管作为术后腹腔引流管。开放式 HIPEC 有利于腹腔化疗药液的均匀分布;可行胸腔同时灌注,预防胸腔种植;切口周围组织浸入化疗药液,术后复发风险低。闭合式 HIPEC 腹腔压力升高,有利于化疗药液渗透深度加深;维持腹腔温度所需的热量较少。

(17)重建:除阴道残端外,所有重建和缝合操作均应在 HIPEC 后进行。HIPEC 后,仔细检查小肠和结肠,缝合修补所有浆膜损伤。使用吻合器进行肠管吻合,用可吸收线对吻合口进行浆肌层缝合加固,若肠痿风险较高,可考虑预防性造痿。若术中输尿管损伤或可疑损伤,则放置输尿管支架管。若术中切除膈肌,应放置胸腔闭式引流。

(18)核查关腹:检查腹盆腔,彻底止血,于肝下、脾窝、盆腔各留置引流管 1 根,减张缝合关腹。

5. 术后康复治疗:(1)一般治疗:患者采取斜卧位,床头抬高 $5^{\circ}\sim 10^{\circ}$;多功能心电监护,保持呼吸道及引流管通畅,持续吸氧;禁食水、胃肠减压、全肠外营养;记录 24 h 出入量,结合血液动力学监测确定补液,输血制品及蛋白;应用静脉自控镇痛泵 (PCA) 控制镇痛。(2)降低应激反应:为降低 CRS+HIPEC 的强烈应激反应,术后持续静脉泵入生长抑素,于术后 3 d 开始逐渐减量;生长抑素还减少胃肠液产生,降低消化道痿的发生率。(3)预防感染:CRS+HIPEC 为开放性 II 类手术,需三联应用抗生素:头孢菌素类、喹诺酮类、抗厌氧菌类,根据细菌培养及药敏实验结果调整抗生素。(4)切口护理:术后 7 d 内,每日红外线灯照射切口 20 min,频率 50 Hz,输出功率 250 W,距离随温度上升而随时调整,以患者局部无烧灼感为宜;注意观察切口异常征象并及时处理。(5)恢复饮食:患者胃肠道蠕动恢复较慢,待排气或排便后,逐步恢复饮食,水—米汤—粥—面条—米饭,依次过渡;初始时,每 1 小时 5 汤匙/次,逐渐增至每 1 小时 10 汤匙/次、50 ml、100 ml、200 ml、不限量。此期间可暂时保留胃管,并(间断)夹闭,待饮食、可正常排气排便后,拔除胃管。

6. 术后辅助治疗:达到完全 CRS(CC 0~1)者:(1)无细胞黏液、DPAM,可定期观察;(2)PMCA、PMCA-S,需常规化疗,推荐 5-FU 为基础的化疗方案,如 FOLFOX、FOLFIRI;推荐治疗 6 周期。未达到完全 CRS 者:无论病理类型,均需全身联合腹腔化疗,推荐 5-FU 为基础的化疗方案,如 FOLFOX、FOLFIRI;并联合分子靶向治疗,如贝伐珠单抗;推荐治疗 6 周期。

7. 随访:完成综合治疗后,即进入规范随访阶段^[42]:(1)术后 2 年内,每 3 个月复查一次;(2)术后第 3 年开始,每 6 个月复查 1 次;(3)术后第 4 年开始,每年随访 1 次。主要内容:(1)体格检查;(2)血清肿瘤标志物检查,包括 CEA、CA199、CA125;(3)

胸腹盆腔增强 CT+三维重建;(4)其他项目根据病情调整。

利益冲突 所有作者均声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Rizvi SA, Syed W, Shergill R. Approach to pseudomyxoma peritonei[J]. *World J Gastrointest Surg*, 2018, 10(5): 49-56. DOI: 10.4240/wjgs.v10.i5.49.
- [2] Carr NJ, Cecil TD, Mohamed F, et al. A consensus for classification and pathologic reporting of pseudomyxoma peritonei and associated appendiceal neoplasia: the results of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) modified delphi process[J]. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40(1): 14-26. DOI: 10.1097/pas.0000000000000535.
- [3] Smeenk RM, van Velthuysen ML, Verwaal VJ, et al. Appendiceal neoplasms and pseudomyxoma peritonei: a population based study[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2008, 34(2): 196-201. DOI: 10.1016/j.ejso.2007.04.002.
- [4] Mittal R, Chandramohan A, Moran B. Pseudomyxoma peritonei: natural history and treatment[J]. *Int J Hyperthermia*, 2017, 33(5): 511-519. DOI: 10.1080/02656736.2017.1310938.
- [5] Hinson F, Ambrose N. Pseudomyxoma peritonei[J]. *Br J Surg*, 1998, 85: 1332-1339. DOI: 10.1046/j.1365-2168.1998.00882.x.
- [6] Wang H, Wang X, Ju Y, et al. Clinicopathological features and prognosis of pseudomyxoma peritonei[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(1): 185-190. DOI: 10.3892/etm.2013.1408.
- [7] Elias D, Gilly F, Quenet F, et al. Pseudomyxoma peritonei: a French multicentric study of 301 patients treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2010, 36(5): 456-462. DOI: 10.1016/j.ejso.2010.01.006.
- [8] Guaglio M, Sinukumar S, Kusamura S, et al. Clinical surveillance after macroscopically complete surgery for low-grade appendiceal mucinous neoplasms (LAMN) with or without limited peritoneal spread: long-term results in a prospective Series[J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(4): 878-884. DOI: 10.1245/s10434-017-6305-5.
- [9] Ansari N, Chandrakumaran K, Dayal S, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in 1000 patients with perforated appendiceal epithelial tumours [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2016, 42(7): 1035-1041. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.03.017.
- [10] Ronnett BM, Zahn CM, Kurman RJ, et al. Disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis: a clinicopathologic analysis of 109 cases with emphasis on distinguishing pathologic features, site of origin, prognosis, and relationship to "pseudomyxoma peritonei" [J]. *Am J Surg Pathol*, 1995, 19(12): 1390-1408.
- [11] Loungnarath R, Causeret S, Bossard N, et al. Cytoreductive surgery with intraperitoneal chemohyperthermia for the treatment of pseudomyxoma peritonei: a prospective study[J]. *Dis Colon Rectum*, 2005, 48(7): 1372-1379. DOI: 10.1007/s10350-005-0045-5.
- [12] Bradley RF, Stewart JH, Russell GB, et al. Pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin: a clinicopathologic analysis of 101 patients uniformly treated at a single institution, with literature review[J]. *Am J Surg Pathol*, 2006, 30(5): 551-559. DOI: 10.1097/01.pas.0000202039.74837.7d.
- [13] Valasek MA, Pai RK. An update on the diagnosis, grading, and staging of appendiceal mucinous neoplasms[J]. *Adv AnatPathol*, 2018, 25(1): 38-60. DOI: 10.1097/pap.000000000000178.
- [14] Sugarbaker PH. New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome? [J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7(1): 69-76. DOI: 10.1016/s1470-2045(05)70539-8.
- [15] Dulskas A, Poskus T, Poskus E, et al. Long-term outcomes after surgery for appendiceal mucinous tumours[J]. *Visc Med*, 2018, 34(2): 151-155. DOI: 10.1159/000485092.
- [16] Moran B, Baratti D, Yan TD, et al. Consensus statement on the loco-regional treatment of appendiceal mucinous neoplasms with peritoneal dissemination (pseudomyxoma peritonei) [J]. *J Surg Oncol*, 2008, 98(4): 277-282. DOI: 10.1002/jso.21054.
- [17] Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, et al. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy[J]. *Cancer Res*, 1980, 40: 256-260.
- [18] Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and peri-operative intraperitoneal chemotherapy as a curative approach to pseudomyxoma peritonei syndrome[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2001, 27(3): 239-243. DOI: 10.1053/ejso.2000.1038.
- [19] Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, et al. Early-and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(20): 2449-2456. DOI: 10.1200/jco.2011.39.7166.
- [20] Li Y, Yu Y, Liu Y. Report on the 9(th) International Congress on Peritoneal Surface Malignancies[J]. *Cancer Biol Med*, 2014, 11(4): 281-284. DOI: 10.7497/j.issn.2095-3941.2014.04.008.
- [21] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.20150013.
- [22] 腹腔热灌注化疗技术临床应用专家协作组. 腹腔热灌注化疗技术临床应用专家共识(2016版)[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2016, 19(2): 121-125. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.02.001.
- [23] Yang XQ, Chen C, Peng CW, et al. Carbohydrate antigen 242 highly consists with carbohydrate antigen 19-9 in diagnosis and prognosis of colorectal cancer: study on 185 cases[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(2): 1030-1036. DOI: 10.1007/s12032-011-9967-z.
- [24] Yang XQ, Li Y, Chen C, et al. Preoperative serum carbohydrate antigen 125 level is an independent negative prognostic marker for overall survival in colorectal cancer[J]. *Med Oncol*, 2011, 28(3): 789-795. DOI: 10.1007/s12032-010-9518-z.
- [25] Zhang YH, Li Y, Chen C, et al. Carcinoembryonic antigen level is related to tumor invasion into the serosa of the stomach: study on 166 cases and suggestion for new therapy [J]. *Hepatogastroenterology*, 2009, 56(96): 1750-1754.
- [26] Nummela P, Leinonen H, Jarvinen P, et al. Expression of CEA, CA19-9, CA125, and EpCAM in pseudomyxoma peritonei[J]. *Hum Pathol*, 2016, 54: 47-54. DOI: 10.1016/j.humpath.2016.02.022.
- [27] Canbay E, Ishibashi H, Sako S, et al. Preoperative carcinoembryonic antigen level predicts prognosis in patients with pseudomyxoma peritonei treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy[J]. *World J Surg*, 2013, 37(6): 1271-1276. DOI: 10.1007/s00268-013-1988-7.
- [28] 黄永红, 唐鸿生, 阮强, 等. 肿瘤标志物 CEA、CA19-9 和 CA125 在腹膜假性黏液瘤中的应用[J]. *结直肠肛门外科*,

- 2016, 22(5): 458-460.
- [29] Koh JL, Liauw W, Chua T, et al. Carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) is an independent prognostic indicator in pseudomyxoma peritonei post cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2013, 4(2): 173-181. DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2012.062.
- [30] 张瑜, 赵雪飞, 唐永强, 等. 阑尾源性腹膜假黏液瘤 CT 诊断价值初步探讨[J]. *临床医学研究与实践*, 2018, 3(29): 149-150. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.201829069.
- [31] 于兰英, 王旭. 腹膜假性黏液瘤的 CT、MRI 表现[J]. *实用放射学杂志*, 2016, 32(5): 737-741. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2016.05.020.
- [32] 赵英杰, 张荷焕. 腹膜假黏液瘤的研究进展[J]. *重庆医学*, 2018, 47(5): 704-706. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2018.05045.
- [33] 梅列军, 王林伟, 周云峰, 等. MDCT 增强扫描加多平面重建技术诊断腹膜癌影像学研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2012, 39(22): 1745-1749. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2012.22.014.
- [34] Lansom J, Alzahrani N, Liauw W, et al. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Pseudomyxoma Peritonei and Appendix Tumours[J]. *Indian J Surg Oncol*, 2016, 7(2): 166-176. DOI: 10.1007/s13193-015-0478-9.
- [35] 冯立新. 阑尾黏液性囊肿、囊腺瘤、囊腺癌及腹膜假黏液瘤的临床病理学诊断[J]. *河北医药*, 2009, 31(22): 3129-3131. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2009.22.063.
- [36] 卢一艳, 齐长海, 李方, 等. 腹膜假黏液瘤浆膜腔积液细胞学诊断价值[J]. *诊断病理学杂志*, 2017, 24(9): 689-692. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8096.2017.09.012.
- [37] Baratti D, Kusamura S, Milione M, et al. Validation of the recent PSOGI pathological classification of pseudomyxoma peritonei in a single-center series of 265 patients treated by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(2): 404-413. DOI: 10.1245/s10434-017-6252-1.
- [38] 杨旭丹, 王雷, 王晓卿, 等. 原发性阑尾黏液性肿瘤 46 例临床病理分析[J]. *中华病理学杂志*, 2016, 45(7): 478-479. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2016.07.012.
- [39] 周全, 石峰, 赵洪禹, 等. 腹膜黏液性肿瘤的临床病理分析[J]. *中华病理学杂志*, 2018, 47(3): 192-195. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2018.03.009.
- [40] Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis[J]. *Cancer Treat Res*, 1996, 82: 359-374.
- [41] Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures[J]. *Ann Surg*, 1995, 221(1): 29-42.
- [42] 姬忠贺, 李雁. 第 11 届国际腹膜癌大会简况与思考[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(2): 158-160. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.02.017.

(收稿日期:2019-02-26)

(本文编辑:陈新石)

第十四届全国幽门螺杆菌及消化疾病诊治临床论坛暨第三届 全国幽门螺杆菌与胃肠生态中西医整合高峰论坛通知

由中国幽门螺杆菌信息中心主办,北京医学会学术支持,北京健康教育协会、中华医学会《中华医学杂志》、北京大学第一医院以及中国医促会中西医结合消化病分会共同主办的第十四届全国幽门螺杆菌及消化疾病诊治临床论坛暨第三届全国幽门螺杆菌与胃肠生态中西医整合高峰论坛将于2019年8月30日至9月1日在苏州隆重召开。

本届论坛主要围绕“全国中西医整合治疗幽门螺杆菌相关病-证共识”的验证和落实、“幽门螺杆菌治疗新路径”的跟进和实践、幽门螺杆菌与胃肠生态、消化道肿瘤研究进展等方面展开全面剖析和讨论,并将安排“抗生素合理应用——大家说”和“2019青年论坛——青年说”,将以讲座、专题讨论和病例分享等多种形式进行交流。

诚挚邀请消化界同道、中西医专家及幽门螺杆菌学者参与本次论坛。为方便更多同道参与交流,相关信息已通过中国幽门螺杆菌信息中心网站(www.hpylori.cn)和 www.diagoso.net)发布。

会议时间:2019年8月30日至9月1日

会议地点:苏州市苏州皇家金煦酒店

注册费:1000元/人(2019年7月30日前注册并缴费的代表900元/人)

注册办法:(1)登录中国幽门螺杆菌信息中心网站(www.hpylori.cn或www.diagoso.net)了解会议信息;(2)联系论坛会议服务:周晓炜(电话:13911780625, Email: showellz@163.com)、胡寒梅(电话:13901104260, Email: huhanmei9@163.com)

会议官方微信服务号:幽门螺杆菌消化健康中心(ymlgj5)

请登录网站或关注微信服务号,获取会议相关最新信息。