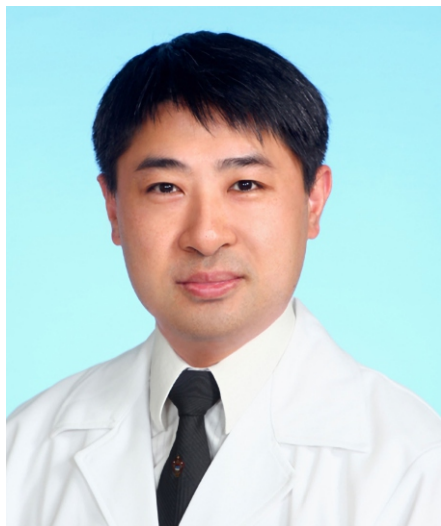


淺談「腹膜癌」

義大癌治療醫院教學研究部／趙頌慈副部長

從解剖學的角度來看，腹壁是由多層組織所構成，其最內層便是腹膜。腹膜看似只是覆蓋在腹腔跟大部分內臟器官表面的一層薄膜，但它上面有著豐富的微血管分佈和與腹腔各個內臟都有連接的特點。關於腹膜的功能，醫學界在深入研究後又有了很大的發現，例如腹膜會分泌和吸收腹水，也具有固定和保護內臟器官，以及免疫和對抗發炎等功能。而從胚胎學進化的角度而言，腹膜最重要的功能是提供小腸在腹腔內順暢地蠕動的優良環境，讓食物在小腸腸道內被充份消化、吸收並慢慢地向遠端推進。目前，很多專家已建議把腹膜視為單一器官來看待。



趙頌慈 教授

- ◆臺灣國立臺灣大學醫學學士
- ◆臺灣教育部部定教授
- ◆亞洲遠距微創手術中心
(AITS, IRCAD Taiwan)指導醫師
- ◆法國University of Strasbourg
微創手術資格認證醫師
- ◆腹膜表面腫瘤學國際聯盟(PSOGI)
日本訓練中心手術資格認證醫師
- ◆國際胸膜和腹膜研究組織(ISSPP)
美國訓練中心手術資格認證醫師

根據衛福部公告的「108年癌症登記報告」數據得知，台灣腹膜及後腹膜腔惡性腫瘤的發生率僅占全部癌症的0.25%，和國人好發的前十大癌症的發生率相比少很多。

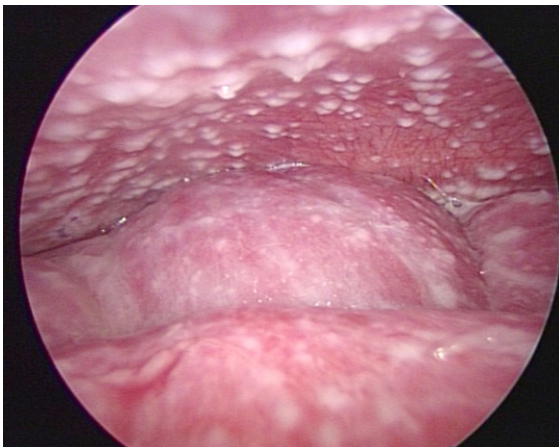
「腹膜癌」可分為兩種，一種是原發性的，發生率較少且多數病例屬原因不明，目前僅證實惡性腹膜間皮瘤與吸入石棉有關；另一種是發生率佔大多數的擴散及轉移性「腹膜癌」。通常原發於腹腔內器官的腫瘤，當生長至消化道的漿膜層或器官表面時，每天便會有數以萬計的腫瘤細胞脫落並經由腹水游走和擴散至腹腔內其他地方。當這些腫瘤細胞處在合適的環境中將來便有可能會發展成為臨床上可被偵測到的病灶。常發生腹腔內轉移的腫瘤包括胃癌、結腸直腸癌、闌尾癌、卵巢癌，少數的來源則為胰臟癌、膽道癌、子宮癌及較為罕見的腹膜假性黏液瘤。

據流行病學研究分析發現，引起「腹膜癌」和以下的危險因子有著密切的關係：

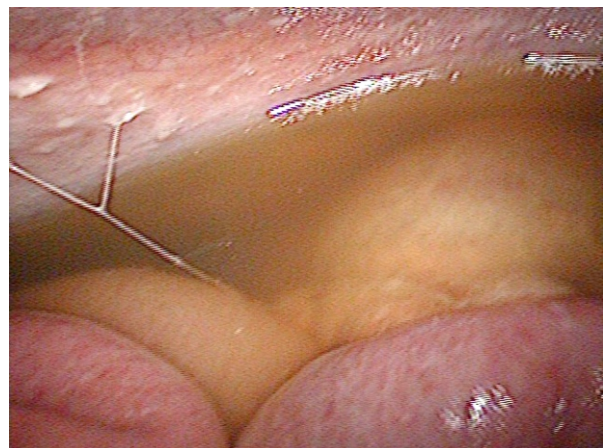
(1)工作環境：工作中會接觸到石棉的民衆風險就較高；(2)年齡：年紀越大罹病的機率就越高；(3)遺傳：有腹膜癌、卵巢癌病史或相關特定基因（BRCA1/BRCA2）異常者的發病率較高；(4)體態：體重過重或身高過高均和發病率有正相關的影響。其他的危險因子還包括女性停經前後曾接受賀爾蒙療法、提早初經或是延後停經、子宮內膜異位症等。

由於「腹膜癌」早期患者大多沒有任何徵狀，往往被診斷時多已屬於晚期。研究顯示約有20%結腸直腸癌患者會發生此情形、胃癌約有20%~40%、卵巢癌則約有60%~80%。此時患者往往會出現食慾不振、反覆嘔吐、腹痛、腹脹、腹瀉、腹部痙攣、便秘、頻尿、嚴重營養不良及體重變化、胃腸道阻塞、出現腹水、陰道異常出血(女性)、糞便潛血、甚至呼吸困難等不適症狀，使患者及照顧者的身心均承受著極大的折磨。

「腹膜癌」的早期診斷相對較為困難，目前仍是以影像學檢查，如腹部及骨盆電腦斷層與核磁共振檢查為主，繼而針對檢查中發現可疑的病灶進行病理切片檢查。此外，血液癌症腫瘤標記(blood tumor marker)與低侵入性的腹腔鏡檢查(圖一、圖二)亦可用於增加「腹膜癌」的診斷率。



↑圖一、腹腔鏡影像下清晰可見小腸漿膜及腹膜表面已被擴散腫瘤侵犯



↑圖二、腹腔鏡影像下顯示腹腔內已有惡性腹水產生

過去一旦發現腹膜被腫瘤侵襲，單靠手術往往無法切除所有已擴散至腹膜上的腫瘤組織，其併發症高且手術後又極易發生復發。此時多數腫瘤科醫師會考量到患者身體的虛弱及手術預後不佳等因素而僅建議患者接受緩和性的抗癌化療藥物治療。但對於單靠選擇靜脈或口服化療藥物治療的患者而言，儘管產生的副作用大大降低了生活品質，但獲得的療效卻非常有限，研究發現經靜脈注射由血液到達腹腔的藥物濃度僅剩不到注射量的30%。為何腹腔內腫瘤擴散的患者對全身性化療抗癌藥物的反應如此差？主要是因為腹膜的特殊結構--腹膜血漿屏障(peritoneal-plasma barrier)所致。平常患者所接受靜脈注射的化療抗癌藥物是藉由血液灌流將較高濃度的藥物帶到身體各組織，該方式在藥理機轉上雖屬於全身性給藥，但此腹膜血漿屏障卻阻止了大分子藥物的吸收而使其到達腹腔內已擴散腫瘤部位的藥物濃度大大下降而影響療效。

腹膜在腹腔內涵蓋的範圍廣泛，不管是原發性、還是擴散轉移性的腫瘤，僅接受傳統治療的患者大多數治癒率低、預後也較差，患者的平均存活期通常不超過一年。

近年來針對這些晚期的「腹膜癌」患者已發展出更多創新但個人化的治療計劃，過程中必須經由專業的醫療團隊作一系列的評估，在抗癌的陪跑路上視患者的情況隨時作方案上的調整，以量身提供積極性治療、輔助性營養及心理諮詢、緩和性症狀治療的階段性方案，務求在獲得較好療效及兼顧生活品質的同時也將併發症及風險減至最低。

腹膜癌的「腫瘤減積手術」及「腹腔溫熱化學治療」

義大癌治療醫院教學研究部／趙頌慈副部長

惡性腫瘤多年來一直是國人的十大死因之首，對於腹腔內惡性腫瘤的患者而言，尤以腹腔內腫瘤擴散的情形在治療上最為困難且預後最差。儘管腫瘤科醫師會針對情況建議患者接受緩和性化療抗癌藥物治療，但患者平均存活時間往往不到一年。



趙頌慈教授(中間)在日本訪問時和米村豐教授(後左第二位)的合影

溫熱治療在腫瘤治療的應用上有著悠久的歷史。療程中使用的熱能本身對於惡性腫瘤細胞已具有選擇性致死的特性，其原理主要是利用腫瘤組織細胞與正常組織細胞具有不同溫度耐受性的特點，人體正常組織細胞能耐受45°C高溫，而腫瘤細胞卻在40-43°C時就會開始陸續死亡。臨床上若將治療區環境的溫度穩定地控制在42.5~43°C範圍內，這樣既可以殺死患者腹腔內擴散的腫瘤細胞，又可達到保護正常組織的目的。同時高溫的環境更可刺激患者體內熱激蛋白的增長以強化自身的免疫系統。

美國 John Spratt教授是首位以「腹腔溫熱化學治療(Hyperthermic IntraPERitoneal Chemotherapy, HIPEC)」為腹膜假性黏液瘤病人進行治療的外科醫師。自1979年該首例手術後，世界各大醫學中心有愈來愈多患者接受同樣的治療。隨著設備、手術技巧、藥物的進步，化療抗癌藥物和熱療的協同治療效果已在愈來愈安全的背景下使患者得到更好的預後和生活品質。在多國大型臨床試驗令人鼓舞的數據被發表後，腹膜表面腫瘤學國際團體(Peritoneal Surface Oncology Group International, PSOGI)已正式建議「腹腔溫熱化學治療」合併「腫瘤減積手術(Cytoreductive Surgery, CRS)」列為闌尾黏液癌及結腸直腸癌腹腔內轉移、惡性腹膜間皮瘤患者的正式治療方式，而此治療方式目前也被廣泛使用於卵巢癌與胃癌的腹腔內轉移患者身上。



↑ 圖一、患者在本院接受「腫瘤減積手術」後緊接著進行「腹腔溫熱化學治療」的情形

在以根治或預防腫瘤術後復發為目的之治療過程中，「腹腔溫熱化學治療」是緊緊配合在「腫瘤減積手術」後進行。首先，外科醫師先藉由「腫瘤減積手術」儘量切除腹腔內原發及擴散的轉移腫瘤，其切除範圍視腫瘤侵犯的程度、手術安全性及維持病人術後的生活品質而有所不同；「腹腔溫熱化學治療」則是將已升溫至 $42\sim 43^{\circ}\text{C}$ 含有化療抗癌藥劑的溶液在腹腔內進行循環式灌洗，升溫的環境既可破壞腫瘤細胞細胞膜的穩定狀態，又可改善組織的血流灌注和含氧量並可增強化療抗癌藥物對組織的滲透。在這共同作用下先增加了腫瘤細胞的通透性，進而使化療抗癌藥物對腫瘤細胞的滲透深度從原來的 $1\sim 2\text{mm}$ 加深至 5mm 。同時，高溫環境與化療抗癌藥物又可發揮協同抗癌的作用，研究更發現該協同作用在 43°C 時更明顯增強。此外，「腹腔溫熱化學治療」能安全地在手術中以直接的方式針對腹腔內的指定範圍作廣泛接觸性治療，這不但能提高腹腔內化療藥劑濃度以達到較好的效果外，也可大大減少化療藥劑引起全身性副作用發生的機會。

對於腹腔內腫瘤擴散引起難治性惡性腹水的緩和治療方面，我們可以通過腹腔鏡微創手術的方式來單獨施行「腹腔溫熱化學治療」。這除了可以減緩惡性腹水產生的速度，又可提高患者的生活品質。

醫學專家曾針對國外一些進行「腫瘤減積手術」合併「腹腔溫熱化學治療」醫療機構的患者治療效果不如預期的案例作分析，結果發現其主要原因和選擇了不恰當參與該治療方式的患者有密不可分的關連。目前，該治療方式的禁忌症包括：(1)腹腔內腫瘤擴散患者的年齡大於75歲；(2)腹腔內擴散腫瘤已引起了嚴重粘連或腸阻塞；(3)腹腔內腫瘤擴散且合併無法切除的遠端轉移；(4)患者有明顯的肝腎功能不全；(5)有嚴重心血管系統疾病；(6)生命徵象不穩定或嚴重的惡病質患者等。研究更發現，合適的結腸癌、卵巢癌腹腔內腫瘤擴散的患者若同時接受完整的「腫瘤減積手術」和「腹腔溫熱化學治療」，其五年存活率可大大提升至40-50%。

高雄義大癌治療醫院一般外科趙頌慈教授針對胃癌、胰臟癌患者接受「腫瘤減積手術」合併「腹腔溫熱化學治療」(圖一)的研究已於2019、2021和

2022年發表在國際權威醫學雜誌World Journal of Surgical Procedures、British Journal of Surgery和International Journal of Surgery。而對於臨床上極為罕見的惡性腸系膜纖維瘤引起腹腔內腫瘤擴散的治療，趙教授和日本米村豐教授的共同研究也於2022年發表在另一國際權威醫學雜誌World Journal of Clinical Oncology。目前，趙教授更針對結腸直腸癌接受「腫瘤減積手術」合併「腹腔溫熱化學治療」的患者進行國內多中心合作的科技部研究計劃。趙教授表示，該治療方式的臨床應用在近十多年來已獲得相當的進展，確為患者帶來了治療上的新希望。

腹膜癌的「腹腔高壓氣霧化學治療」

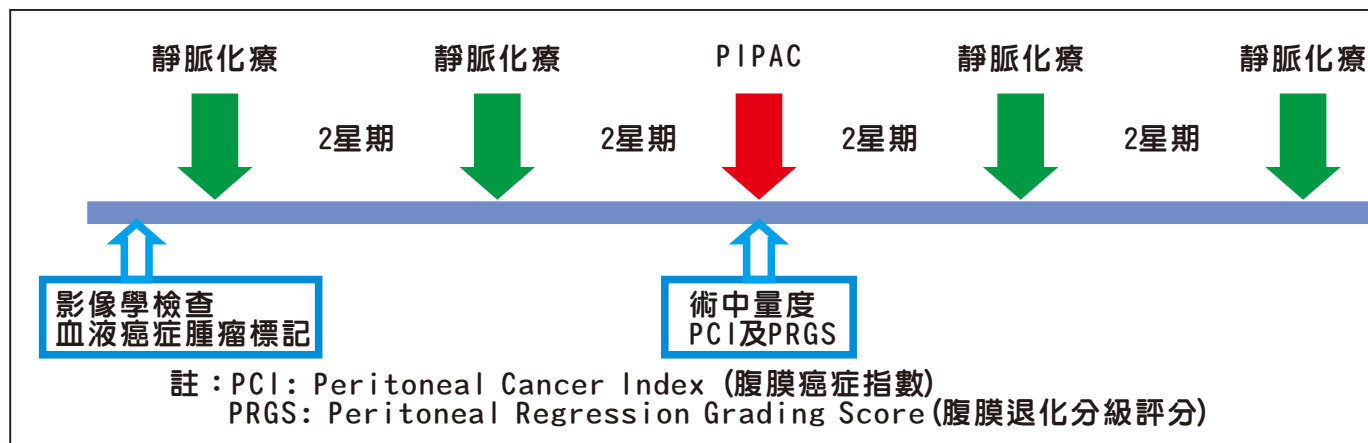
義大癌治療醫院教學研究部／趙頌慈副部長

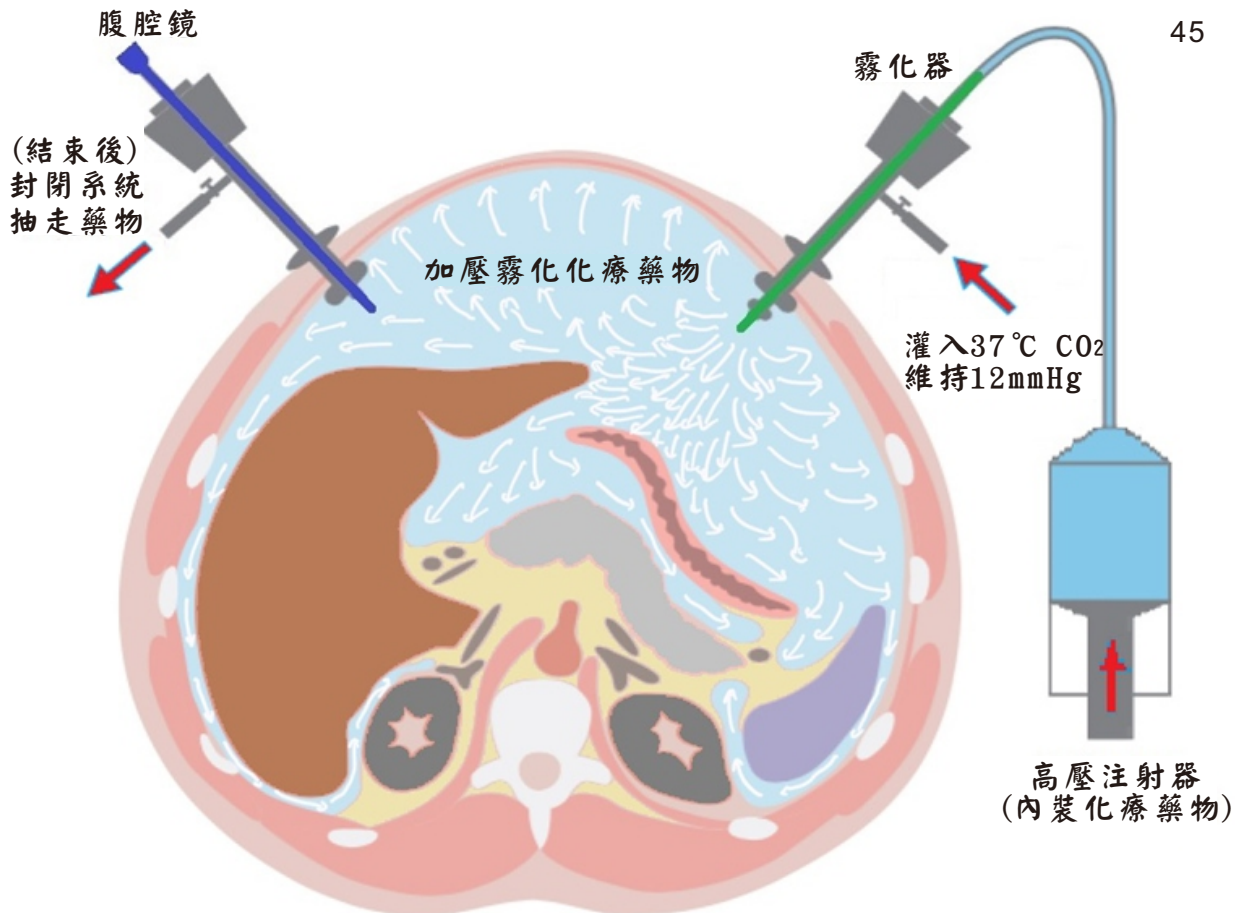
一般而言，腹膜癌的治療方式包括傳統的化療、近年來逐漸發展成熟的標靶治療、免疫治療、「腫瘤減積手術」及「腹腔溫熱化學治療」。由於腹膜上原發或擴散轉移的腫瘤往往影響的範圍較大，故目前腹膜癌仍無法透過化療、標靶治療以及免疫治療來根治，且復發機會高。而「腫瘤減積手術」的理念是將所有看得見的病灶進行手術切除及配合「腹腔溫熱化學治療」以熱能及藥物毒性將看不見或殘留的腫瘤細胞組織清除乾淨，但此療法也可能導致相當程度的併發症，故只有在少部分經過嚴格評估且符合治療適應症的患者身上可能非常有效，但對於高齡、身體虛弱(即身體功能狀態的ECOG分數大於2)或高「腹膜癌症指數」(Peritoneal Cancer Index, PCI)的患者而言則不建議接受此治療方式。



趙教授(左方)和 Raymond教授(中間)在會議期間的合影

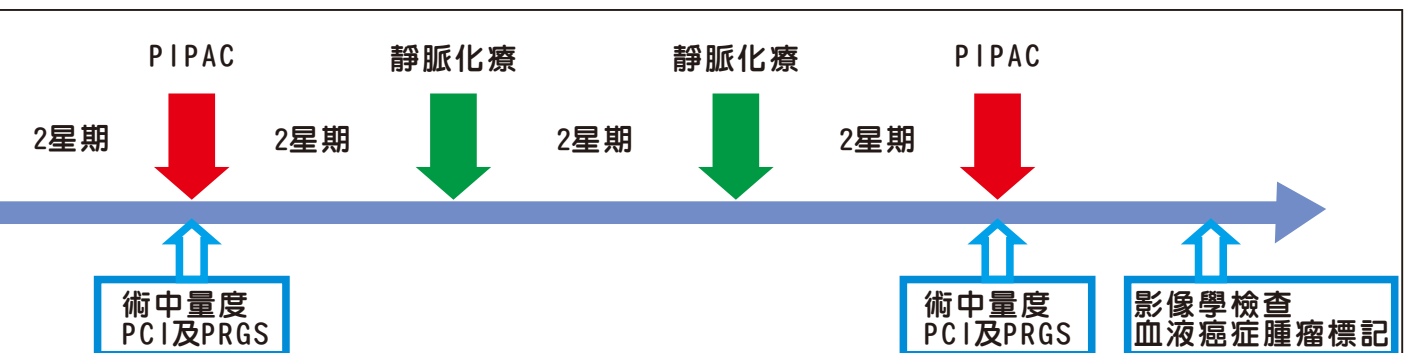
近年來，治療腹膜癌的技術不斷演進，醫師為患者提供的選擇方案亦隨之而增加。2011年德國的Raymond教授首次提出透過「高壓注射器」及「霧化器」將化療抗癌藥物以微創的方式在常溫高壓下進行腹腔內投藥的技術。這種「腹腔高壓氣霧化學治療」(Pressurised IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy, PIPAC)作為腹膜癌的新療法(圖一)，其可行性、耐受性和有效性的報告逐漸引起了全球腫瘤外科醫師的注意。





↑ 圖一、「腹腔高壓氣霧化學治療」的手術示意圖

有別於「腹腔溫熱化學治療」過程中需將加溫至42~43°C的化療藥物混合液直接灌注入腹腔內作循環灌洗，施行「腹腔高壓氣霧化學治療」時外科醫生會先將化療藥物用「霧化器」轉化為霧氣，再用「高壓注射器」加壓並將之注入腹腔內，研究發現此技術可使注入腹腔內的化療藥物分佈更均勻、更深層的進入腹腔組織內以毒殺腫瘤細胞。由於此療法是以微創的技術進行，手術風險較低，患者的耐受性也更好。整個手術過程耗時約1.5小時，由於術後恢復快，患者住院天數也被大大縮短。



↑ 圖二、「腹腔高壓氣霧化學治療」的建議治療流程圖

目前「腹腔高壓氣霧化學治療」被專家建議作為全身靜脈化療的輔助性治療，療程為間隔兩次全身靜脈化療進行一次，故持續性三次的「腹腔高壓氣霧化學治療」每次約間隔六星期(圖二)。國外多間醫學中心的研究發現：在不需要進行「腫瘤減積手術」的情形下，此療法仍可讓患者獲得不錯的腫瘤治療反應率(response rate)(如胃癌：50-91%、結腸直腸癌：71-86%、卵巢癌：62-88%、惡性腹膜間皮瘤：67-75%)。而國際權威醫學雜誌The Lancet Oncology於2019年發表的研究除了肯定此技術治療上的安全性外，針對胃癌、結腸癌及卵巢癌患者的大型研究結果更再次認證了其反應率可達至60-80%。

醫學雜誌The Lancet建議可施行「腹腔高壓氣霧化學治療」在引起腹膜癌的胃癌、結腸直腸癌、闌尾癌、卵巢上皮細胞癌及惡性腹膜間皮瘤的患者身上，對於那些不適合接受「腫瘤減積手術」及「腹腔溫熱化學治療」但仍需接受全身性化學治療、因腫瘤產生難治性腹水、惡性度較高的腹膜癌患者而言，確實提供了另一種有效的新治療技術。Reymond教授更指出：「腹腔高壓氣霧化學治療」對某些合適的患者已被用作

準備接受「腫瘤減積手術」及「腹腔溫熱化學治療」的前導性化學治療(neoadjuvant chemotherapy)，待腫瘤大小縮減到一定程度後便可評估後續進行「腫瘤減積手術」及「腹腔溫熱化學治療」的可行性。

腹膜癌的治療相對較為複雜，必須經由專業的醫療團隊作一系列的評估及隨時跟進患者的病況作治療方案上的調整。義大癌治療醫院趙頌慈教授接受過「腫瘤減積手術」及「腹腔溫熱化學治療」和「腹腔高壓氣霧化學治療」的完整訓練，並通過了Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI)學會及International Society for Study of Pleura and Peritoneum (ISSPP)學會分別設於日本及美國訓練中心的手術認證，可為腹膜癌患者在抗癌路上提供適當治療方案的建議。趙教授指出：「腹腔高壓氣霧化學治療」的技術確實為『絕望患者』重新燃起了希望(raising hope for the “hopeless”)。