

·述评·

IV 期胃癌转化手术治疗的临床意义与疗效

朱正纲



【摘要】 在我国,胃癌是第二常见的恶性肿瘤,亦为致死的主要肿瘤。尤其是 IV 期或不可手术切除的晚期胃癌,预后极差。近年来,对于 IV 期胃癌开展转化治疗已成为临床关注的重点。转化治疗的内涵,即针对因外科手术技术或肿瘤生物学行为已不可切除的晚期肿瘤,通过

积极有效的化疗等,使原发癌灶降期,远处转移灶获有效控制,并争取施行 R_0 切除术,以提高此类晚期肿瘤患者的生存率。然而,对于转化手术最佳指征仍存在争议,如何选择合适的转化治疗对象也有待进一步阐明。日本岐阜大学 Yoshida 等将 IV 期胃癌分为无腹膜转移者与有腹膜转移者两大类,又将无腹膜转移者分为可行切除的转移灶(I 亚类)和可行姑息性切除的转移灶(II 亚类);并将有腹膜转移者分为非治愈性与不可切除的转移灶(III 亚类)和不可治愈的转移灶(IV 亚类);共 4 个亚类。作者认为,最佳转化治疗对象系 II 亚类,以及部分 III 与 IV 亚类患者。北京大学肿瘤医院通过术前评估,明确肿瘤能否施行 R_0 切除而将 IV 期胃癌分为可切除型与不可切除型,对于不可切除的 IV 期胃癌可依据其转移范围再进一步分成能转化组、部分转化组与未转化组。对于未经筛选的 IV 期胃癌,即使切除原发灶和转移灶也未必能改善预后。REGATTA 研究证实,对于患单一不可治愈因素的 IV 期胃癌患者,比较行单纯化疗与姑息性胃切除后再辅以术后化疗,并无生存获益之统计学差异。随着转化治疗的发展,已初见共识:若干新的联合化疗方案已表明,对伴单一不可治愈因素的 IV 期胃癌患者,如腹膜转移、腹主动脉旁淋巴结转移或肝转移,若选择对化疗有效的患者再施行 R_0 胃癌根治术,可望提高术后生存率。胃癌本质上属高度异质性的肿瘤,具有多种潜能的生物学特性。根据肿瘤学原理,IV 期胃癌的实质是全身性疾病,任何治疗后的

临床完全缓解十分罕见。因此,胃癌的转化治疗是一个极具挑战性的问题。由于肿瘤的多途径转移,故在 IV 期胃癌的转化治疗中,围手术期的化疗非常重要,而外科手术则是改善预后的关键。对 IV 期胃癌病例,成功地控制局部癌灶后未必能延长患者的生存时间,因为其他部位的转移仍可发生。迄今,大多数胃癌的转化治疗报告均来自单中心或回顾性研究,若要获得更为可靠的证据,必须进一步开展多中心前瞻性的临床随机对照研究。

【关键词】 胃肿瘤,IV 期; 转化治疗; 外科手术

Clinical significance and efficacy of conversion surgery for patients with stage IV gastric cancer Zhu Zhenggang

Department of Surgery, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai Institute of Digestive Surgery, Shanghai Key Laboratory of Gastric Neoplasm, Shanghai 200025, China

Email: zzg1954@hotmail.com

【Abstract】 Gastric cancer is the second most common malignancy and the one of the leading causes of cancer-related death in China. In particular, the survival rate of patients with stage IV or unresectable gastric cancer is very poor. Conversion therapy for stage IV gastric cancer has been the main subject with much attention recently. It is defined to achieve an R_0 surgical resection after chemotherapy for originally unresectable cancer due to technical and/or oncological reasons. However, the optimal indications for conversion surgery are still controversial, and how to select the most appropriate candidates for conversion therapy remains to be clarified. A new biological category for stage IV gastric cancer proposed by K Yoshida from Gifu University has been tested out in some trials, from which stage IV gastric cancer can be divided into two different classifications based on the absence (category 1: potentially resectable metastasis and category 2: marginally resectable metastasis) or presence (category 3: incurable and unresectable metastasis and category 4: non-curable metastasis) of macroscopic peritoneal dissemination. The optimal indications for conversion therapy mainly include the patients with category 2, and partially for patients with categories 3 and 4. A surgery-oriented classification proposed by Peking University Cancer Hospital

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.10.002

作者单位: 200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院外科
上海消化外科研究所 上海市胃癌重点实验室

Email: zzg1954@hotmail.com

作者简介: 朱正纲,男,1954 年 1 月出生,医学博士,主任医师,教授,博士生导师

tried to classify the stage IV gastric cancer for conversion therapy. It would be classified as resectable and unresectable categories, depending on whether R0 resection is available by preoperative evaluation. In this classification, unresectable cancer can be further classified as converted, partly converted and non-converted types based on extent of cancer metastasis. The resection of primary and metastatic lesion in unscreened stage IV gastric cancer was not testified to improve survival. REGATTA trial has identified no significant difference in survival rate between the chemotherapy only and palliative gastrectomy with postoperative chemotherapy for stage IV gastric cancer with a single non-curative factor. With development of conversion therapy, a consensus has been reached that the patients with unresectable gastric cancer initially exhibiting one non-curative factor, if having clinical response to chemotherapy, may obtain a survival benefit from subsequent R0 radical gastrectomy. Several novel combined chemotherapy regimens occasionally allow for conversion of an initially unresectable gastric cancer to resectable cancer in clinical practice. Conversion surgery may result in long-term survival in selected patients who respond to chemotherapy. Several previous studies have evaluated the positive prognostic role of surgery after chemotherapy in stage IV gastric cancer patients with one non-curative factor, such as peritoneal metastasis, para-aortic lymph node metastasis or liver metastasis. Gastric cancer is a highly heterogeneous tumor in nature, consisting of varying aggressive biological characteristics. Oncologically stage IV gastric cancer is a systemic disease, and the complete response to any therapy is really very rare, so that conversion therapy is a great clinical challenging problem for gastric cancer patients. Due to the multi-pathway metastasis, perioperative systemic chemotherapy is the most important in conversion therapy for stage IV gastric cancer, and a radical surgical resection is the key to improve prognosis. A good local control does not necessarily lead to prolonged survival in patients with stage IV gastric cancer, in which other sites metastases often emerge even after successful local-regional cancer-oriented treatment. To date, most reports of conversion therapy for gastric cancer were from single-center or retrospective study. If more reliable evidences are to be obtained, more multi-center and prospective RCT studies must be carried out.

[Key words] Stomach neoplasms; Stage IV; Conversion therapy; Surgery

据国家肿瘤中心的权威统计报告,我国胃癌的发病率为 30/100 000,仅次于肺癌,排在所有肿瘤的第 2 位^[1]。其中,进展期胃癌(advanced gastric

cancer, AGC)与晚期胃癌仍占 80%以上,就诊时即难以手术根治或不可切除的 IV 期胃癌几乎占 30%。对此类病例,由于长期以来贯以姑息性化疗、最佳支持治疗抑或对症处理,致使患者预后较差,通常中位生存时间为 6~9 个月,严重制约了胃癌整体疗效的进一步提高。临床所见晚期胃癌,主要指 IV 期的胃癌病例,尤指不可手术切除的胃癌(unresectable gastric cancer),其特征为胃癌原发灶浸润至浆膜外或周围组织脏器,并发生腹主动脉旁、肝脏、腹膜等远处转移,无论从外科技术或肿瘤学观点,都难以实行肿瘤的根治性切除,而转化治疗(conversion therapy)为 IV 期胃癌提供了新的治疗理念与临床实践。

一、IV 期胃癌的临床分型与治疗意义

IV 期胃癌的临床病理特征各不相同,处理的原则与方法也不尽一致。因此,探索科学的分型方案是鉴别肿瘤不同临床病理特征、采取不同治疗策略和争取较满意疗效的关键。迄今,国内外已有不同的 IV 期胃癌分型问世,并正在被临床验证。

1. 根据有无肉眼可见腹膜转移的分型:日本 Yoshida 等^[2]和 Yamaguchi 等^[3]提出对 IV 期胃癌临床新的生物学分类法(the new biological categories),主要依据有无肉眼可见的腹膜转移分为两大类;通过与血液循环或淋巴系转移相比较,作者认为腹膜转移对患者预后的影响更大,主要是腹膜转移常导致恶性腹水、机械性肠梗阻甚至恶液质,并成为致死的主要因素;其次,由于腹膜转移灶常呈弥漫性分布,欲手术切除但技术上存在一定限制。Yoshida 等^[2]和 Yamaguchi 等^[3]在无肉眼腹膜转移分类基础上,将 IV 期胃癌再分为两种亚型,包括 I 型(可行切除的转移灶)与 II 型(可行姑息切除的转移灶);而在肉眼可见腹膜转移分类基础上,也分为两种亚型,即 III 型(非治愈性与不可切除的转移灶)与 IV 型(不可治愈的转移灶)。

IV 期胃癌 I 型,包括单发肝转移灶、局限性腹主动脉旁淋巴结(No.16a1、No.16b2)转移或腹腔内游离癌细胞(+),对此类病例,应先予以新辅助化疗,然后争取施行胃原发癌肿与转移灶的 R₀切除术;IV 期胃癌 II 型,则包括两个或更多的肝转移灶或转移灶直径>5 cm、肿瘤侵犯腔静脉或门静脉,伴其他远处转移(如肺转移、Virchow 淋巴结或腹主动脉旁淋巴结转移),对此类病例,无论从肿瘤学或外科技术上,手术都不该是首选策略,而应被视为转化治疗的主要对象,待肿瘤达到完全或部分缓解

(complete response, CR 或 partial response, PR) 后, 则有望施行胃原发灶与转移灶的 R₀ 切除术; IV 期胃癌 III 型患者, 除存在腹膜种植外并无其他脏器的转移, 治疗手段主要包括全身性化疗、分子靶向治疗或可联合腹腔内化疗, 若患者能取得 CR、PR 或腹腔内游离癌细胞转阴性(CY₀), 则仍有机会施行肿瘤减负荷手术(volume reduction surgery); 而 IV 期胃癌 IV 型患者, 除腹膜弥漫性转移外多有其他器官的转移, 除极少数对转化治疗敏感的患者尚有机会切除肿瘤外, 大多数患者都难以实施肿瘤切除, 可视患者具体情况给予相应的姑息性化疗或最佳支持治疗^[2-3]。从上述对 IV 期胃癌的生物学分类, 可以明确 IV 期胃癌临床病理特征相当复杂, 存在很大的异质性; 对于临床转化治疗来说, 关键要善于区别出治疗效果可预测、可控制和可转化的病例, 以最大力度去进行转化治疗, 改善疗效, 并带动对晚期胃癌的整体治疗。

2. 根据手术可否切除的分型: 我国北京大学肿瘤医院李子禹等^[4]则根据手术可否切除, 对 IV 期胃癌进行分型, 即分为可切除型 IV 期胃癌 (resectable stage IV) 与不可切除型 IV 期胃癌 (unresectable stage IV), 前者根据转移灶切除的风险与技术难易, 又分为低风险组 (low-risk) 和高风险组 (high-risk), 低风险组包括单发、单叶或直径 <3 cm 肝转移, 癌灶侵犯结肠、胰尾或脾脏、或 P1 腹膜转移等; 而高风险组转移程度较低风险组更广泛, 直接手术不但难以获得 R₀ 切除, 且手术代价与风险也明显增加。作者认为, 对于可切除的 IV 期胃癌, 虽然尚缺乏高级别证据来澄清究竟直接手术、抑或先化疗再手术能使患者更多受益, 但仍然推荐先行全身性化疗, 待肿瘤降期后再施行手术, 尤其是对于高风险组患者^[4]。对于不可切除型 IV 期胃癌, 主要指合并难以切除的肝转移、广泛的腹主动脉旁淋巴结转移、弥漫性腹膜转移及浸润邻近脏器等, 无论从肿瘤学观点或手术技术上都无法达到 R₀ 切除, 故应作为转化治疗的对象; 根据转化治疗的效果, 进而可以分成 3 组: (1) 转化组 (converted), 指转化治疗效果好继之可行 R₀ 手术切除, 定义为转化治疗成功; (2) 部分转化组 (partly converted), 指转化治疗获得部分成功, 虽然难以达到 R₀ 手术切除, 但实行肿瘤减负荷手术后患者仍有一定的生存获益; (3) 未转化组 (non-converted), 即转化治疗未能有效控制肿瘤, 不具备手术指征, 预后较差^[4]。

上述晚期胃癌的分型各有特点, 对临床转化治疗选择合适的对象有一定帮助, 但主要是以临床影像学诊断结果为依据, 还缺乏对肿瘤生物异质性的分析, 故难免易出现重叠交叉或混淆之处, 故建议在目前开展的前瞻性随机对照临床研究 (RCT 研究) 基础上, 应进一步探索肿瘤分子分型并用于临床的转化研究 (translational research), 以期获得更精准的 IV 期胃癌分型, 并更好地指导临床转化治疗。

二、对 IV 期胃癌治疗策略的争议

长期以来, 对于 IV 期胃癌的治疗策略始终存在争议。首先, 应该如何选择转化治疗的适宜对象? 其次, 对于 IV 期胃癌究竟是否应先行姑息性手术再辅以化疗, 还是应该先行化疗再手术、抑或单纯化疗, 各家单中心或回顾性研究报告不一。从 20 世纪 80 年代到 2000 年初, 曾有不少回顾性研究发现, 即使对未出现出血或梗阻等严重合并症的晚期胃癌进行姑息性胃切除并辅以术后化疗, 也比接受单纯化疗的患者生存期明显延长 (8.0~12.2 个月对比 2.4~6.7 个月), 但总体疗效还难以令人满意。鉴于此, 目前, 对 IV 期胃癌开展转化治疗的重点对象主要是胃癌合并单一不可治愈因素, 诸如腹膜转移 (包括 Krukenberg tumor)、腹主动脉旁淋巴结转移或肝转移, 转化治疗的目的是使这些初始不可切除的单一转移灶经术前化疗或放化疗等处理后, 达到胃原发癌灶降期、转移灶消失或明显缩小, 从而能施行根治性切除术。

2015 年 ASCO 年会发表 JCOG 0705/KGCA01 研究 (REGATTA) 报告, 这项多中心临床试验在日本、韩国和新加坡等地进行, 研究对象为存在肝 (H₁)、腹膜 (P₁) 或腹主动脉旁淋巴结 (No.16a1 和 No.16b2) 转移的单一不可治愈因素的晚期胃癌病例, 分别被随机分配到姑息性 D₁ 胃癌切除 (G_x) 并序贯化疗 (CTX) 组或单独 CTX 组。CTX 方案为替吉奥 (S-1) 80 mg/m²·d, d1~21; 顺铂 (CDDP) 60 mg/m², d8; 每 5 周重复 1 次。G_x 并序贯 CTX 组 89 例, 单纯 CTX 组 86 例。研究结果显示, 单纯 CTX 组 2 年总生存率为 31.7%, G_x 序贯 CTX 组为 25.1%; 中位生存时间分别为 16.6 个月和 14.3 个月; 2 年疾病无进展生存率分别为 8.4% 和 13.0%。REGATTA 研究结果明确提示, 对于存在 H₁、P₁ 或 No.16a1 和 No.16b2 转移的单一不可治愈因素的晚期胃癌患者应首选化疗, 而不推荐先手术再化疗的治疗策略, 并强调胃切除辅以术后化疗对上述晚期胃癌患者不能带来任何生存获益, 化

疗对这类患者仍是优选治疗方案^[5]。就Ⅳ期胃癌的治疗策略而言,转化治疗是针对化疗获益的患者进一步施行根治性手术,并更大程度上改善其生存率。日本 Fujitani 等^[5]报告 151 例晚期胃癌均存在单一不可切除的转移灶,包括瘤灶侵犯至邻近脏器或组织(T_{4b})、P₁、H₁、远处淋巴结转移(M₁)或腹腔内游离癌细胞阳性(CY₁),术前转化治疗的方案主要是 S1 加 CDDP 或 S1 加紫杉醇,其中 40 例(26%)平均给予 4 个疗程转化性治疗后,34 例(85%)肿瘤反应为部分缓解(partial response, PR),6 例为疾病稳定(stable disease, SD);分别行转化手术治疗(conversion surgery),包括 R₀ 胃癌根治性切除 32 例(80%),R₁ 与 R₂ 胃癌切除术 8 例(20%)。全组 151 例患者 5 年生存率为 13%(中位生存时间 16 个月);5 年无进展生存率(progression-free survival rate, PFS)为 11%(中位无进展生存时间为 8 个月);而成功获得转化性手术的 40 例病例 5 年生存率达 43%(中位生存时间为 53 个月),5 年 PFS 达 36%(中位无进展生存时间为 30 个月);另 111 例单化疗者的 5 年生存率仅 1%(中位生存时间为 14 个月),5 年 PFS 为 0(中位无进展生存时间为 6 个月)。上述结果表明:(1)部分Ⅳ期胃癌患者有望通过转化治疗而获得手术根治的机会,并能明显改善预后;(2)Ⅳ期胃癌经转化治疗达到 PR 或 SD 后应积极行转化性胃癌根治性手术,其预后明显优于单纯化疗;(3)转化治疗后,行 R₀ 胃癌根治术患者的预后明显优于行 R₁ 或 R₂ 胃癌切除术者^[6]。

三、Ⅳ期胃癌转化治疗的客观疗效

1. 胃癌伴腹膜转移(gastric cancer with peritoneal metastasis): 胃癌出现腹膜转移是临床处理颇为棘手的难题。综合大宗临床报告,胃癌发生腹膜转移有其特殊临床意义。(1)对 T₃ 或 T₄ 期胃癌患者,当施行根治性手术时,有 10%~20%的患者已存在肉眼难以识别的腹膜微小转移灶,易被忽略;(2)进展期胃癌中有 40%~60%的患者术后复发、且唯一复发灶是腹膜转移;(3)腹膜转移是导致 20%~40%胃癌患者死亡的直接原因;(4)年青胃癌患者相比于中老年患者更容易发生腹膜转移,特别是年青女性,就诊时往往伴有腹膜转移、Krukenberg 肿瘤、甚至腹水;此外,浆膜受侵犯、Borrmann 4 型胃癌、低分化腺癌或印戒细胞癌、淋巴结广泛转移等胃癌都具有明显腹膜转移的倾向^[7]。迄今,有关胃癌腹膜转移转化治疗的 RCT 研究报告尚不多见,其中由

Kitayama、Yamaguchi 与 Ishigami 等进行的 PHOENIX 二期和三期腹腔内与全身性联合新辅助化疗(neoadjuvant intraperitoneal-systemic chemotherapy, NIPS)临床试验,获得颇具意义的临床结果。

Kitayama 等^[8]在 PHOENIX 二期研究中,对 64 例术前经腹腔镜探查证实为腹膜转移伴腹水的Ⅳ期胃癌患者予以口服 S-1,并静脉与腹腔内给予 PTX 的 NIPS(腹腔给药 PTX 20 mg/m², 静脉给药 PTX 50 mg/m², d1、8;口服 S-1 80 mg/m², d1~14, 每 3 周 1 次)方案,平均治疗 5 个疗程。其中有 34 例经 NIPS 方案治疗后,因无其他远处转移,腹腔内游离癌细胞转阴,胃癌原发灶缩小,腹膜转移灶呈纤维化改变、或病理活检未见肿瘤细胞,而分别施行胃癌 D₁ 或 D₂ 切除术,其中 22 例(65%)获得 R₀ 切除,该组患者中位生存时间为 26.4 个月,1 年生存率达到 82%;另 30 例未手术者中位生存时间仅为 12.1 个月,1 年生存率只有 26%。该研究结果提示,对经 S-1 与紫杉醇联合的 NIPS 方案治疗有效者并实行转化手术后,能有效延长腹膜转移伴癌性腹水等Ⅳ期胃癌患者的生存期^[8]。

2018 年发表的 PHOENIX 三期临床试验报告受到广泛关注^[9]。日本共计 20 个医疗中心参与该项临床研究,旨在对二期研究中确定的 NIPS 方案进行进一步验证,并与常规全身性化疗方案 S-1/CDDP(静脉注射 CDDP 60 mg/m², d8, 口服 S-1 80 mg/m², d1~21, 每 5 周 1 次,简称 SP 组)进行对照,两组病例随机以 2:1 分别入组,最终 IP 组胃癌腹膜转移病例 114 例,SP 组 50 例可供有效性分析;由于众多医疗中心的参与,故两组病例的腹膜转移程度与所致腹水程度有所偏差:IP 组(114 例)与 SP 组(50 例)无腹水者分别为 42 例(37%)与 29 例(58%),少量腹水者分别为 34 例(30%)与 14 例(28%),中等量腹水者分别为 38 例(33%)与 7 例(14%),差异有统计学意义(P=0.015);两组腹膜癌指数(peritoneal cancer index, PCI)分别为 9.5(1~39)和 4.0(1~25)^[9]。疗效结果显示,IP 组与 SP 组的中位生存时间分别为 17.7 和 15.2 个月(P=0.081),若将治疗过程中改变方案的 6 例患者除外,则两组的中位生存时间分别为 17.7 和 14.3 个月(P=0.022),3 年生存率则分别为 21.9%和 6.0%;依据患者腹水情况分析中位生存时间,IP 组无腹水者为 25.4 个月,少量腹水者 16.1 个月,中等量腹水者 13.0 个月,SP 组则分别为 21.8、12.0 和 6.8 个月,Cox 回归分析结果显示,

两组间差异具有统计学意义($P=0.0079$)^[9]。IP 组与 SP 组分别有 99 例与 34 例经过腹腔镜探查证实腹膜转移灶 PCI 评分,结合疗效分析结果为 PCI 为 1~9 分者,IP 组与 SP 组的中位生存时间分别为 19.9 个月(50 例)和 15.6 个月(25 例),10~19 分者分别为 21.3 个月(27 例)和 14.8 个月(7 例),20~29 分者分别为 10.6 个月(12 例)和 9.4 个月(2 例);IP 组有 10 例 PCI 为 30~39 分,其中位生存时间为 11.7 个月;该三期临床研究结果表明,对于腹膜转移的 IV 期胃癌,特别是出现明显腹水者,采用腹腔内与全身性联合化疗(NIPS 方案)能有效控制腹水,并能改善患者的生存率^[9]。

2. 胃癌肝转移 (liver metastasis from gastric cancer, LMGC): LMGC 发生率为 4%~14%,其中在确诊胃癌时即伴有同时性肝转移(synchronous liver metastasis)的发生率为 3%~14%,而行胃癌根治性手术后出现异时性肝转移 (metachronous liver metastasis)的发生率约为 37%^[10-11]。胃癌一旦出现肝转移,则意味着肿瘤发展至难以治愈阶段,5 年生存率不足 10%。若未积极治疗,此类患者的中位生存时间仅 3~5 个月。

迄今,有关胃癌肝转移的治疗方式仍有较大变异,罕见有多中心 RCT 临床研究提供的高级别证据来阐明其中的关键问题。据来自 17 个国家 67 所医院的欧洲癌肿研究与治疗组织(EORTC)和来自 55 所医院的日本临床肿瘤学组(JCOG)一项合作研究表明,对于局限于一叶、直径 ≤ 2 cm 的同时性单发肝转移灶,选择术前化疗加胃癌根治联合肝转移灶切除术方案的比例,日本学者与欧洲学者各占 52.7%和 43.3%;而直接施行胃癌根治联合肝转移灶切除术者则分别占 40.0%和 7.5%;对于胃癌根治术后两年内出现的异时性肝转移,欧洲学者选择术前化疗加肝转移灶切除术、或单纯化疗者分别占 33.3%和 30.3%,日本学者分别占 70.9%和 16.4%;对于直径 < 3 cm 的肝转移灶,欧洲学者选择化疗后射频消融术者占 15.2%,较日本学者的 3.6%为高;而对于不可切除的 LMGC,85%的欧洲或日本学者均倾向予以单纯化疗^[11]。由此可见,东西方学者在治疗 LMGC 实践中的差异与共性。

LMGC 应被视为全身性疾病,胃癌一旦发生肝转移,肝内往往呈多灶性分布或同时累及肝左、右两叶,且常伴有腹膜转移、淋巴结转移或毗邻脏器直接浸润等;因此,对于大部分 LMGC 晚期病例,即

使是肝内单一转移灶,切除肝脏病灶后,仍应积极予以全身性治疗。胃癌肝转移切除后肝内再次复发的现象表明,除肉眼可见的转移灶外,一些微小转移灶因不易发现而常被手术遗漏。对 LMGC 术前施行经肝动脉灌注化疗、射频消融和肝动脉化疗栓塞等措施,有助于控制肝内转移灶。但同时给予术前全身性化疗也是必不可少的,因为单独控制肝内转移灶并不能有效延长患者生存期,同时使胃原发瘤灶降期和控制在肝外其他转移灶相比更重要,多途径综合治疗可进一步提高联合肝内转移灶切除的胃癌根治性切除率,施行 R₀ 胃癌根治术仍是治愈 LMGC 的最佳方法。目前,对于 LMGC 病例进行肝脏部分切除术的指征主要为:(1)胃癌同时性肝转移,无腹膜或其他远处转移;(2)胃癌异时性肝转移,无其他部位复发;(3)肝内转移灶能被完全切除,且术后可恢复良好的肝功能;(4)肝内孤立性转移灶^[12-13]。

3. 胃癌伴腹主动脉旁淋巴结转移(gastric cancer with para-aortic lymph node metastasis):对于伴广泛淋巴结转移的 IV 期胃癌,如何采取合适的治疗措施仍缺乏普遍共识;但对伴腹主动脉旁淋巴结转移的治疗策略已日益受到临床重视。根据日本胃癌诊疗规约,一旦发生腹主动脉旁淋巴结转移,即被认为远处转移,无论是个别、抑或融合成团块状的腹主动脉旁淋巴结转移,都难以获得胃癌根治性切除的机会,与腹膜或肝脏转移类似,属于不可治愈的因素。转化治疗的理念与方案给胃癌伴腹主动脉旁淋巴结转移患者提供了改善预后的良机。上海中山医院一项单臂二期临床研究结果显示,对 48 例 IV 期胃癌伴腹主动脉旁淋巴结转移患者,平均给予 4 个疗程的术前 XELOX 化疗,CR 和 PR 反应率达到 49%,临床获益率 85.1%;28 例(58.3%)施行转化性手术,其中获 D₂ 胃癌根治性切除(R₀)24 例(85.7%),全组患者的平均 PFS 为 10 个月,总生存期(OS)达 29.8 个月;手术组均较非手术组患者明显延长,表明对于腹主动脉旁淋巴结转移的 IV 期胃癌,采取积极的术前转化治疗可明显增加 R₀ 切除率,从而进一步改善患者的预后^[14]。JCOG 0001 研究主要针对伴广泛淋巴结转移的 IV 期胃癌,包括腹主动脉旁淋巴结转移患者,给予伊立替康与顺铂术前化疗并联合转化手术治疗,中位生存时间为 4.6 个月,3 年生存率 27%,实际疗效较方案设计所预估的 15%有明显改善^[15]。另一项类似的 JCOG 0405 的研究也证明,对 53 例广泛淋巴结转移的 IV 期胃癌予以 S-1

与顺铂术前治疗,结果 42 例转化为 R₀ 切除,3 年生存率高达 58.5%,明显好于预期结果^[16]。综上所述,对于 IV 期胃癌,若仅存在腹主动脉旁淋巴结转移,而不同时伴腹膜或肝脏等远处转移,经过积极的转化性治疗,可使相当一部分患者成功施行胃癌 R₀ 切除,并较之直接施行姑息性胃癌切除术明显改善预后,延长生存期,应引起临床高度关注。

胃癌在本质上属高度异质性的肿瘤,具有多种潜能的生物学特性;根据肿瘤学原理,IV 期胃癌的实质是全身性疾病,成功地控制局部癌灶后未必能延长患者的生存时间,因为其他部位的转移仍可发生,任何治疗后真正意义上的 CR 十分罕见。因此,IV 期胃癌的转化治疗是一个极具挑战性的问题。由于肿瘤的多途径转移,故在 IV 期胃癌的转化治疗中,围手术期的化疗非常重要,而能否转化为施行根治性手术,则是改善预后的关键。既往对于 IV 期胃癌的治疗策略,是尽可能施行肿瘤去负荷手术,将大部分肿瘤作姑息性切除,然后再行化疗等处理。但多年来临床实践已证实,患者常由于手术创伤、免疫力下降和术后营养不良致化疗难以坚持,体内残留肿瘤易增殖并很快形成新的转移灶,故总体预后不佳。转化性治疗的理念正是面对这一状况,将化疗等前移至手术前,通过数疗程的化疗等综合治疗,使胃原发灶缩小、转移灶获得有效控制,争取将原来无法切除、或不能根治性切除的肿瘤转化为根治性切除,使 IV 期胃癌患者的预后得到明显改善,一部分患者可获得较长期的生存。

参 考 文 献

- [1] Chen WQ, Sun KX, Zheng RS, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2014[J]. Chin J Cancer Res, 2018, 30(1):1-12. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2018.01.01.
- [2] Yoshida K, Yamaguchi K, Okumura N, et al. Is conversion therapy possible in stage IV gastric cancer: the proposal of new biological categories of classification[J]. Gastric Cancer, 2016, 19(2):329-338. DOI:10.1007/s10120-015-0575-z.
- [3] Yamaguchi K, Yoshida K, Tanaka Y, et al. Conversion therapy for stage IV gastric cancer-the present and future [J]. Transl Gastroenterol Hepatol, 2016, 1:50. DOI:10.21037/tgh.2016.05.12.
- [4] 李子禹,薛侃,季加孚.晚期胃癌转化治疗中基于手术的分型[J].中华胃肠外科杂志, 2017, 20(7): 721-725. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.07.001.
- [5] Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(3): 309-318. DOI:10.1016/S1470-2045(15) 00553-7.
- [6] Fukuchi M, Ishiguro T, Ogata K, et al. Prognostic role of conversion surgery for unresectable gastric cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22(11):3618-3624. DOI: 10.1245/s10434-015-4422-6.
- [7] Lee JH, Son SY, Lee CM, et al. Factors predicting peritoneal recurrence in advanced gastric cancer: implication for adjuvant intraperitoneal chemotherapy [J]. Gastric Cancer, 2014, 17(3): 529-536. DOI:10.1007/s10120-013-0306-2.
- [8] Kitayama J, Ishigami H, Yamaguchi H, et al. Salvage gastrectomy after intravenous and intraperitoneal Paclitaxel (PTX) administration with Oral S-1 for peritoneal dissemination of advanced gastric cancer with malignant ascites[J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(2):539-546. DOI: 10.1245/s10434-013-3208-y.
- [9] Ishigami H, Fujiwara Y, Fukushima R, et al. Phase III trial comparing intraperitoneal and intravenous paclitaxel plus S-1 versus cisplatin plus S-1 in patients with gastric cancer with peritoneal metastasis: PHOENIX-GC trial[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(19):1922-1929. DOI:10.1200/JCO.2018.77.8613.
- [10] Kostov DV, Kobakov GL, Yankov DV. Surgical treatment of liver metastases from gastric cancer[J]. Surg Sci, 2013, 4(9): 393-400. DOI: 10.4236/ss.2013.49077.
- [11] Kataoka K, Kinoshita T, Moehler M, et al. Current management of liver metastases from gastric cancer: what is common practice? New challenge of EORTC and JCOG [J]. Gastric Cancer, 2017, 20(5):904-912. DOI: 10.1007/s10120-017-0696-7.
- [12] Oki E, Tokunaga S, Emi Y, et al; Kyushu Study Group of Clinical Cancer. Surgical treatment of liver metastasis of gastric cancer: a retrospective multicenter cohort study (KSCC1302) [J]. Gastric Cancer, 2016, 19(3):968-976. DOI:10.1007/s10120-015-0530-z.
- [13] Kinoshita T, Kinoshita T, Saiura A, et al. Multicentre analysis of long-term outcome after surgical resection for gastric cancer liver metastases [J]. Br J Surg, 2015, 102(1):102-107. DOI: 10.1002/bjs.9684.
- [14] Wang Y, Yu YY, Li W, et al. A phase II trial of Xeloda and oxaliplatin (XELOX) neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery for advanced gastric cancer patients with para-aortic lymph node metastasis [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2014, 73(6):1155-1161. DOI: 10.1007/s00280-014-2449-1.
- [15] Yoshikawa T, Sasako M, Yamamoto S, et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and extended surgery for locally advanced gastric cancer [J]. Br J Surg, 2009, 96(9):1015-1022. DOI:10.1002/bjs.6665.
- [16] Tsuburaya A, Mizusawa J, Tanaka Y, et al; Stomach Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Neoadjuvant chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by D2 gastrectomy with para-aortic lymph node dissection for gastric cancer with extensive lymph node metastasis [J]. Br J Surg, 2014, 101(6):653-660. DOI:10.1002/bjs.9484.

(收稿日期:2018-07-24)

(本文编辑:卜建红)