

·述评·

胃癌腹膜转移诊治现状

张维汉 胡建昆

四川大学华西医院胃肠外科中心、胃癌研究室,成都 610041

通信作者:胡建昆,Email:hujkwch@126.com



扫码阅读电子版



胡建昆

【摘要】 腹膜种植转移是胃癌常见远处转移方式。作为胃癌终末期事件,发生腹膜转移的胃癌患者往往已经失去手术根治机会,即使行外科手术切除,远期预后仍不理想。近年来,随着腹腔镜技术、腹腔化疗、腹腔热灌注化疗等临床诊疗技术的应用与推广,在多学科诊疗模式及围手术期综合治疗策略的支持

下,一部分已经发生腹膜转移的胃癌患者获得了根治性手术切除机会,提高了生活质量,延长了生存时间。考虑到近年胃癌腹膜转移治疗领域的进展,本文拟结合目前临床证据,对胃癌腹膜种植转移的临床诊疗过程中的关键问题,包括腹膜转移的影像学诊断、腹腔镜检查、腹膜转移的评估以及综合诊疗方案进行讨论。

【关键词】 胃肿瘤; 腹膜转移; 诊断; 治疗

基金项目: 四川省科技厅应用基础重大前沿课题(20YYJC3357); 四川省天府万人计划天府名医项目(TJZ201906); 华西医院学科卓越发展 1.3.5 工程(ZY2017304)

DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20201116-00611

Current status of diagnosis and treatment of gastric cancer peritoneal metastasis

Zhang Weihang, Hu Jiankun

Department of Gastrointestinal Surgery, Laboratory of Gastric Cancer, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Hu Jiankun, Email: hujkwch@126.com

【Abstract】 Peritoneal metastasis is the most common distant metastasis of gastric cancer. As an end-stage event of gastric cancer, patients with peritoneal metastasis often have lost the chance of radical resection, and even after palliative surgical resection, the long-term outcomes are still not satisfactory. In recent years, with the application and promotion of laparoscopic technology, neoadjuvant

intraperitoneal and systemic chemotherapy, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery, through perioperative comprehensive treatment strategies by multidisciplinary team, the quality of life and survival of patients with peritoneal metastasis have been significantly improved. Some patients with gastric cancer peritoneal metastasis diagnosed by laparoscopy even get the opportunity to have radical cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after neoadjuvant intraperitoneal and systemic chemotherapy. Taking into account the progress in the treatment of gastric cancer peritoneal metastasis in recent years, this article intends to combine current clinical evidence and to discuss the key issues in the course of clinical diagnosis and treatment of gastric cancer peritoneal implantation and metastasis, including the imaging diagnosis of peritoneal metastasis, laparoscopic examination, evaluation of peritoneal metastasis and comprehensive treatment plan.

【Key words】 Stomach neoplasms; Peritoneal metastasis; Diagnosis; Therapy

Fund program: Foundation of Science & Technology Department of Sichuan Province (20YYJC3357); Ten Thousand Talent Program of Sichuan Province (TJZ201906); 1.3.5 Project for Disciplines of Excellence, West China Hospital, Sichuan University (ZY2017304)

DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20201116-00611

腹膜转移是胃癌常见的远处转移部位之一,有研究显示,腹膜转移占胃癌远处转移的50%^[1]。胃癌腹膜转移患者预后极差,中位生存时间7~10个月,5年生存率不足10%^[2]。目前,东西方胃癌治疗指南对于胃癌腹膜转移的推荐治疗模式均为全身性系统治疗,但治疗效果却不甚理想。近年来,随着腹腔镜技术、腹腔化疗和腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)等临床诊疗技术的推广、多学科治疗模式的推动、以及胃癌腹膜转移治疗相关领域临床与基础研究的深入,胃癌腹膜转移患者的总体预后已较过去有

了一定的提升。因此,本文拟从胃癌腹膜转移诊断与治疗两大临床关键问题进行阐述。

一、诊断与评估

(一)腹膜转移的影像学诊断

影像学诊断是胃癌临床诊断治疗中重要的检查评估手段,全腹部增强CT对于初诊胃癌病例临床分期评估至关重要,术前腹部增强CT对胃癌腹膜转移的诊断率与腹膜转移程度明显相关。对于合并腹水或腹膜转移灶广泛累及大网膜及小肠系膜的病例,影像学诊断较为准确。但对于隐匿性腹膜转移,特别是仅数枚5~8 mm腹膜结节病灶者,传统影像学诊断敏感性不尽如人意^[3-4]。随着深度学习与人工智能在临床医学领域的推广与应用,放射组学作为近年来新兴的一种分析技术手段,其基于影像原始检查数据提取放射纹理特征,筛选并确立对应放射纹理特征与各种临床疾病性状特征的关系。北京大学肿瘤医院研究团队通过放射组学技术,筛选出与腹膜转移相关放射纹理特征并建立可准确预测腹膜种植转移的预测模型(曲线下面积=0.958)^[5]。相信未来,随着放射组学技术的推广与临床应用,基于患者CT或MRI影像学纹理数据预测胃癌腹膜转移发生,有助于临床医生进行胃癌临床评估及相应诊疗策略制定。

(二)腹腔镜探查

随着近年来腹腔镜技术的发展,腹腔镜技术已经广泛应用于各个层级的单位中。利用腹腔镜微创优势,患者在腹腔镜探查术后当天即可下床活动、进食,第2天即可进行新辅助化疗、HIPEC等治疗。从肿瘤角度看,腹腔镜探查有助于胃癌精准分期,评估肿瘤在腹腔内的转移分布与程度,获得组织、细胞学证据,综合制订临床诊疗策略。目前,依据《胃癌腹膜转移防治中国专家共识》的建议,腹腔镜探查适用于cT₂₋₄的进展期胃癌治疗前评估以及新辅助/转化治疗后的疗效评价^[6]。笔者单位前期系统总结腹腔镜探查流程,对2016年7月至2017年12月间拟行治疗的165例进展期胃癌病例进行“华西四步法”腹腔镜探查,发现有16.4%(27/165)患者合并腹膜转移,在合并腹膜转移的27例患者中,有11例患者在接受了转化治疗后进行外科手术治疗^[7]。目前,在笔者单位,诊断性腹腔镜探查已成为进展期胃癌患者的常规治疗策略。总的来说,腹腔镜探查可以直接对腹膜以及腹腔脏器表面进行直接观察,明确影像学疑似和(或)隐匿的腹膜转移情

况,对于疑似腹膜转移病灶,可以通过组织活检行病理学检查明确。此外,在腹腔镜探查过程中,可对腹腔积液以及腹腔灌洗液进行脱落细胞学检查,发现隐匿型腹膜转移。但需要注意的是,脱落细胞学检查结果的阳性率与诸多因素有关,其中术中留取足够腹水或腹腔灌洗液量是保证脱落细胞学检查准确性的重要因素。此外,单纯脱落细胞学检测准确性还受样本送检时间、细胞形态特征等诸多因素影响。在实际临床工作中,对于无明显腹膜结节,而脱落细胞仅查见异形细胞,面临因细胞形态不典型,而无法明确是否存在腹膜转移的问题。这时,可考虑对细胞涂片增加免疫细胞化学检测来提高腹膜转移诊断的准确率。此外,还有研究结果显示,对腹腔灌洗液通过RT-PCR扩增检测癌胚抗原或细胞角蛋白可以提高腹膜阳性癌细胞(peritoneal cytology positive for carcinoma cell, CY1)的诊断率^[8]。更重要的是,腹腔镜探查不仅有重要的诊断价值,而且对于探查中明确证实的腹膜种植转移,可以在术中置管并在术中及术后行腹腔化疗或HIPEC。

(三)腹膜转移评估

准确的腹膜转移评估将影响腹膜转移的治疗选择。目前,对于胃癌腹膜转移评估较为常用的指标,包括《日本胃癌处理规约》中腹膜转移评估标准以及由Jackquet和Sugarbaker编订的腹膜肿瘤指数(peritoneal cancer index, PCI)^[9-10]。《日本胃癌处理规约》依据腹膜转移灶与胃及横结肠的关系分为P1a(胃网膜、横结肠系膜前叶、胰腺被膜以及脾脏的局限性腹膜转移)、P1b(上腹部,横结肠到肝脏侧的腹膜转移)、P1c(中下腹的腹膜转移)及P1x(腹膜转移分布不明确,影像学诊断的腹膜转移)。PCI指数依据腹膜肿瘤结节的分布和大小进行评分,是一个目前广泛用于评估各种恶性肿瘤腹膜转移程度的量化指标。这两种指标均可以用于评估胃癌腹膜转移的程度,并可依据腹膜转移的程度筛选出腹腔化疗受益的最优患者人群。例如,韩国一项多中心回顾性研究结果显示,腹膜转移PCI指数是影响腹膜转移患者腹腔化疗治疗效果的重要因素^[11]。而日本一项多中心的回顾性研究结果显示,对于局限腹膜转移(P1a),口服和(或)静脉化疗均能使患者生存获益^[12]。因此,需结合日本胃癌腹膜转移分级与PCI指数对腹膜转移进行精准评估,从而筛选出潜在的受益患者人群。

二、胃癌腹膜转移的治疗

对于合并腹膜转移的胃癌患者,基于多学科诊疗模式,依据腹膜转移的程度进行个体化综合治疗是改善患者治疗结局的主要治疗策略。过去,对于合并远处转移的胃癌患者,其治疗策略主要是以化疗为主的全身系统治疗。本中心前期回顾性研究结果显示,对于局限的腹膜种植转移,姑息性手术切除也能使患者生存获益^[13]。因此,并不是所有腹膜转移胃癌患者均不能从手术治疗中获益,选择合适的治疗人群和治疗策略有可能改善腹膜转移胃癌患者生活质量,延长生存时间。目前,对于合并腹膜转移胃癌患者,通过包括联合腹腔、静脉、口服三种途径相结合的术前新辅助腹腔与全身联合化疗(neoadjuvant intraperitoneal and systemic chemotherapy, NIPS)、HIPEC联合肿瘤细胞减灭术(cytoreductive surgery, CRS)在内的治疗均有可能使胃癌腹膜转移患者获得手术切除机会,延长生存时间。

日本 PHOENIX-GC 是 NIPS 治疗的代表性研究,该研究结果显示,腹腔化疗组与静脉化疗组比较,远期生存结局差异无统计学意义(17.7个月比 15.2个月, $P=0.080$),但与静脉化疗组比较,通过口服替吉奥(S-1)、静脉注射顺铂并联合 HIPEC(紫杉醇)的 NIPS 治疗能延长胃癌腹膜转移患者的远期生存结局(3年生存率:21.9%比 6.0%)^[14]。从另一个方面来看,NIPS 治疗可将术前化疗-手术-术后化疗的新辅助治疗模式从局部进展期胃癌扩展到晚期胃癌,使部分腹膜转移胃癌患者在腹腔化疗与静脉化疗治疗后获得手术切除机会,改变了过去晚期胃癌单纯姑息化疗的标准治疗模式。2020年一篇纳入 14项研究的 Meta 分析结果显示,与单纯 NIPS 治疗相比,NIPS 联合手术治疗患者能获得显著的生存获益($HR=0.440$, 95% CI: 0.274~0.704, $P=0.0001$),而且亚组分析结果显示,紫杉醇联合 S-1 的 NIPS 治疗方案能获得更高的转化成功率、R₀切除率以及生存优势^[15]。

除 NIPS 治疗外,HIPEC 通过区域化疗、热疗和大容量液体对腹腔的机械灌洗,可直接作用于腹腔转移病灶,是治疗各种恶性肿瘤腹膜转移的方式之一。HIPEC 治疗联合 CRS 可以使患者生存获益。德国一项纳入 52个单位的多中心研究结果显示,HIPEC 联合 CRS 治疗可以显著改善胃癌腹膜转移患者的预后,但其预后与腹膜种植转移程度明显相关(中位生存时间,PCI 0~6分:18个月;PCI 7~15分:12个月;PCI

16~39分:5个月)^[16]。目前,较为公认的是,PCI 指数 ≥ 12 分是与胃癌腹膜转移预后显著相关的截断值^[17-18]。尽管如此,有研究结果显示,有超过 70%的胃癌患者初诊时 PCI 指数 >12 分^[19]。另一方面,通过 HIPEC 和(或)NIPS 治疗可使腹膜转移病灶退缩,使更多的病例达到彻底的 CRS 效果。日本一项研究结果显示,腹腔镜探查后 HIPEC 联合 NIPS 治疗能明显使 PCI 指数降低,提高 CRS 根治率^[20]。尽管 HIPEC 或 NIPS 联合外科手术的转化治疗用于胃癌腹膜转移,缺乏临床诊疗指南支持,但结合目前的临床证据,可考虑在多学科诊疗团队框架下,通过腹腔镜探查准确评估腹膜转移程度,并依据患者一般情况与肿瘤学情况,选择包括腹腔化疗、静脉化疗以及外科手术在内的整体治疗方案。

此外,作为胃癌常见转移方式,腹膜转移也是胃癌术后常见远处转移之一,预防并降低腹膜胃癌根治术后腹膜转移发生风险也是提升胃癌患者预后的重要治疗思路之一。一项 Meta 分析 HIPEC 的研究结果显示,预防性 HIPEC 可以降低胃癌腹膜转移发生风险并且改善患者远期预后^[21]。然而,目前腹腔热灌注化疗用于胃癌术后腹膜转移复发预防仍缺乏大样本、多中心临床证据。德国 PREVENT 研究(NCT04447352)是一项针对胃癌与食管胃结合部腺癌,探索 HIPEC 联合 FLOT 化疗方案(多西他赛+奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶)对于预防术后腹膜转移发生风险的前瞻性研究,该研究正在进行中,相信其结果有望为进展期胃癌腹膜转移预防提供证据支持。

三、展望

多种因素参与并调控了胃癌腹膜转移发生发展,“种子-土壤”学说、上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)是较为公认的分子机制^[22]。随着高通量测序技术的发展,已有研究基于外显子测序与转录组测序将胃癌腹膜转移病灶的分子特征进行分子分型,将胃癌腹膜转移分为间质样表型、上皮样表型 a、上皮样表型 b^[23]。相信随着对胃癌腹膜转移分子机制理解的深入,针对性进行靶向药物研发,将有助于彻底改善胃癌腹膜转移患者的预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Sun J, Song Y, Wang Z, et al. Clinical significance of palliative gastrectomy on the survival of patients with incurable advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. BMC

- Cancer, 2013, 13:577. DOI:10.1186/1471-2407-13-577.
- [2] Allen CJ, Newhook TE, Vreeland TJ, et al. Yield of peritoneal cytology in staging patients with gastric and gastroesophageal cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2019, 120(8): 1350-1357. DOI: 10.1002/jso.25729.
- [3] 唐磊. 胃癌术前影像学精准分期存在的争议与困惑[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2016, 19(2): 165-169. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.02.009.
- [4] 严超, 朱正纲, 燕敏, 等. 多排 CT 对胃癌腹膜转移术前预测的单中心大宗病例研究[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2010, 13(2): 106-110. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2010.02.008.
- [5] Dong D, Tang L, Li ZY, et al. Development and validation of an individualized nomogram to identify occult peritoneal metastasis in patients with advanced gastric cancer[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(3): 431-438. DOI: 10.1093/annonc/mdz001.
- [6] 中国抗癌协会胃癌专业委员会. 胃癌腹膜转移防治中国专家共识[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(5): 481-490. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.05.001.
- [7] Liu K, Chen XZ, Zhang WH, et al. "Four-Step Procedure" of laparoscopic exploration for gastric cancer in west China hospital: a retrospective observational analysis from a high-volume institution in China[J]. *Surg Endosc*, 2019, 33(5): 1674-1682. DOI: 10.1007/s00464-018-6605-2.
- [8] Katsuragi K, Yashiro M, Sawada T, et al. Prognostic impact of PCR - based identification of isolated tumour cells in the peritoneal lavage fluid of gastric cancer patients who underwent a curative R0 resection[J]. *Br J Cancer*, 2007, 97(4): 550-556. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603909.
- [9] Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis [J]. *Cancer Treat Res*, 1996, 82: 359-374. DOI: 10.1007/978-1-4613-1247-5_23.
- [10] 日本胃癌学会. 胃癌取り扱い規約(2017年10月改訂 [第15版]) [M]. 日本: 金原出版, 2017.
- [11] Kim DW, Jee YS, Kim CH, et al. Multicenter retrospective analysis of intraperitoneal paclitaxel and systemic chemotherapy for advanced gastric cancer with peritoneal metastasis [J]. *J Gastric Cancer*, 2020, 20(1): 50-59. DOI: 10.5230/jgc.2020.20.e6.
- [12] Yamaguchi T, Takashima A, Nagashima K, et al. Efficacy of postoperative chemotherapy after resection that leaves No macroscopically visible disease of gastric cancer with positive peritoneal lavage cytology (CY1) or localized peritoneum metastasis (P1a): a multicenter retrospective study [J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(1): 284-292. DOI: 10.1245/s10434-019-07697-x.
- [13] Yang K, Liu K, Zhang WH, et al. The value of palliative gastrectomy for gastric cancer patients with intraoperatively proven peritoneal seeding [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(27): e1051. DOI: 10.1097/MD.0000000000001051.
- [14] 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.
- [15] Gong Y, Wang P, Zhu Z, et al. Benefits of surgery after neoadjuvant intraperitoneal and systemic chemotherapy for gastric cancer patients with peritoneal metastasis: a meta-analysis [J]. *J Surg Res*, 2020, 245: 234-243. DOI: 10.1016/j.jss.2019.07.044.
- [16] Rau B, Brandl A, Piso P, et al. Peritoneal metastasis in gastric cancer: results from the German database [J]. *Gastric Cancer*, 2020, 23(1): 11-22. DOI: 10.1007/s10120-019-00978-0.
- [17] Cocolini F, Catena F, Glehen O, et al. Complete versus incomplete cytoreduction in peritoneal carcinosis from gastric cancer, with consideration to PCI cut-off. Systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2015, 41(7): 911-919. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.03.231.
- [18] Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(9): 2370-2377. DOI: 10.1245/s10434-010-1039-7.
- [19] Valle M, Federici O, Garofalo A. Patient selection for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, and role of laparoscopy in diagnosis, staging, and treatment [J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2012, 21(4): 515-531. DOI: 10.1016/j.soc.2012.07.005.
- [20] Yonemura Y, Ishibashi H, Hirano M, et al. Effects of Neoadjuvant laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and neoadjuvant intraperitoneal / systemic chemotherapy on peritoneal metastases from gastric cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(2): 478-485. DOI: 10.1245/s10434-016-5487-6.
- [21] Brenkman HJF, Pæva M, van Hillegersberg R, et al. Prophylactic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for gastric cancer-a systematic review [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(10): 1685. DOI: 10.3390/jcm8101685.
- [22] Song XH, Chen XZ, Chen XL, et al. Peritoneal metastatic cancer stem cells of gastric cancer with partial mesenchymal-epithelial transition and enhanced invasiveness in an intraperitoneal transplantation model [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2020: 3256538. DOI: 10.1155/2020/3256538.
- [23] Wang R, Song S, Harada K, et al. Multiplex profiling of peritoneal metastases from gastric adenocarcinoma identified novel targets and molecular subtypes that predict treatment response [J]. *Gut*, 2020, 69(1): 18-31. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-318070.

(收稿日期: 2020-11-16)

(本文编辑: 万晓梅)

本文引用格式

张维汉, 胡建昆. 胃癌腹膜转移诊治现状 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2021, 24(3): 204-207. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20201116-00611.