

结直肠癌腹膜转移的分子机制和治疗策略

罗文钦 叶力 蔡国响

复旦大学附属肿瘤医院大肠外一科 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

通信作者: 蔡国响, Email: gxcai@fudan.edu.cn

【摘要】 腹膜是结直肠癌的常见转移部位, 腹膜转移被认为是结直肠癌的晚期阶段。“种子-土壤”学说和“寡转移”学说是腹膜转移发生发展机制的主要假设。近年来, 结直肠癌腹膜转移相关的机制研究逐渐深入, 我们更加清晰地认识到腹膜转移灶的形成依赖于多种分子的协同作用, 以完成肿瘤细胞脱离原发灶至定植于腹膜并形成转移灶的全过程, 而肿瘤微环境的各组成部分也在其中发挥了重要的调控作用。在治疗方面, 肿瘤细胞减灭术及腹腔热灌注化疗在临床上得到了更为广泛的应用。而随着分子机制研究的进展, 除全身化疗外, 靶向治疗和免疫治疗也越来越多地应用于腹膜转移的治疗中, 有助于改善结直肠癌腹膜转移患者的预后。

【关键词】 结直肠肿瘤; 腹膜转移; 分子机制; 治疗策略

基金项目: 上海市卫生健康委员会卫生健康学科带头人计划(2022XD012); 上海申康医院发展中心医企融合创新成果转化专项(SHDC2022CRD046); 上海市“医苑新星”杰出青年医学人才培养资助计划(SHWSRS2021-99)

Molecular mechanism and treatment strategy of colorectal cancer peritoneal metastasis

Luo Wenqin, Ye Li, Cai Guoxiang

Department of Colorectal Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Cai Guoxiang, Email: gxcai@fudan.edu.cn

【Abstract】 Peritoneal metastatic colorectal cancer (pmCRC) is common and has been considered as the terminal stage. The theory of "seed and soil" and "oligometastasis" are the acknowledged hypotheses of pathogenesis of pmCRC. In recent years, the molecular mechanism related to pmCRC has been deeply researched. We realize that the formation of peritoneal metastasis, from detachment of cells from primary tumor to mesothelial adhesion and invasion, depends on the interplay of multiple molecules. Various components of tumor microenvironment also work as regulators in this process. Cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) have been widely used in clinical practice as an established treatment for pmCRC. Besides systemic chemotherapy, targeted and immunotherapeutic drugs are also increasingly used to improve prognosis. This article reviews the molecular mechanisms and treatment strategies related to pmCRC.

【Key words】 Colorectal neoplasms; Peritoneal metastasis; Molecular mechanism; Treatment strategy

Fund programs: Shanghai Municipal Health Commission Health Science Leader Program (2022XD012); Shanghai Shenkang Program (SHDC2022CRD046); Shanghai "Medical Academy Rising Star" Funding Program (SHWSRS2021-99)

结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一, 在全球恶性肿瘤发病率中排第三^[1]。远处转移是大多数结

直肠癌患者死亡的主要原因, 转移部位常见于肝脏、肺和腹膜^[2-3]。相对来讲, 腹膜转移较为少见,

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230220-00047

收稿日期 2023-02-20 本文编辑 万晓梅

引用本文: 罗文钦, 叶力, 蔡国响. 结直肠癌腹膜转移的分子机制和治疗策略[J]. 中华胃肠外科杂志, 2023, 26(5): 423-428. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230220-00047.



但也有文献报道高达25%的患者发生腹膜转移^[4]。结直肠癌合并腹膜转移的患者如果没有接受有效治疗,中位生存期仅为6~9个月,发生恶性腹腔积液的患者1年生存率在10%以下^[5]。针对晚期恶性肿瘤患者,NCCN指南推荐全身化疗,但血-腹膜屏障导致腹腔化疗药物浓度低,对转移性腹膜癌治疗效果欠佳^[6-9]。而腹腔灌注化疗虽能有效提高腹腔药物浓度,但用于治疗腹膜转移的药物十分有限,并且尚无针对结直肠癌腹膜转移的药物开发或筛选。

结直肠癌腹膜转移患者常合并其他远处转移,但也有部分患者仅有腹膜转移,提示结直肠癌转移的器官特异性及机制的复杂性^[10]。综上,结直肠癌腹膜转移亟待进一步的基础研究来理解其生物学机制,并探索相应的治疗新策略。

一、结直肠癌腹膜转移的病理机制

1.“种子-土壤”学说:临床上通常认为,腹膜转移的病理机制为“种子-土壤”学说,该学说最早由Stephen Paget于1889年提出,原发肿瘤中的肿瘤细胞脱离成为“种子”,到特定的“土壤”器官定植并发展为转移灶^[11]。基于此学说,腹腔游离肿瘤细胞是结直肠癌腹膜转移的病理学基础,癌细胞与腹膜表面特定结构乳斑的相互作用,形成有利于癌细胞在腹膜定植和增生的微环境。“种子-土壤”学说是肿瘤细胞减灭术(cytoreductive surgery, CRS)及腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)的理论基础,目的是尽可能地切除所有肉眼可见的位于壁层及脏腹膜的肿瘤结节,清除腹腔游离细胞^[8,12]。

2.“寡转移”学说:临床上尚存在T1~3期发生腹膜转移的患者,此类患者肿瘤细胞未突破浆膜层到达腹腔形成游离细胞。因此,腹膜种植学说无法解释T1~3期腹膜转移的机制。解释这一现象最合理的替代机制是Weichselbaum和Hellman提出的“寡转移”学说^[13]。该学说认为,远处转移是脉管中的微转移肿瘤细胞种植于特异性靶器官造成的,如通过血液播散^[13]。此概念解释了肿瘤转移的靶器官特异性,即在全身多处转移之前存在一种相对惰性的中间状态,从而也解释部分结肠癌患者出现唯一腹膜转移的现象。以寡转移学说为基础,有限范围及数量的转移,则有可能通过手术切除或其他局部治疗而实现治愈。

二、结直肠癌腹膜转移的生物学原理

1.腹膜转移基本步骤:腹膜转移发展涉及5个

基本步骤:(1)肿瘤细胞从原发肿瘤脱离并获得运动性;(2)失巢凋亡逃避;(3)黏附于腹膜表面;(4)侵入腹膜;(5)腹膜转移灶的增殖和形成^[14]。肿瘤细胞从原发灶分离进展为腹膜转移的机制可能包括:(1)突破浆膜生长的结直肠癌细胞自发脱落(T4期);(2)由于功能性淋巴系统缺失,血管异常增生及通透性升高,造成恶性肿瘤内间质液(interstitial fluid pressure, IFP)升高,导致游离肿瘤细胞进入脉管进行播散;(3)由于肿瘤破裂、横切淋巴管和血管的手术引起的肿瘤溢出^[15-16]。

2.分子机制:肿瘤细胞的分离和运动性增加是调节上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程的细胞间黏附分子(cell adhesion molecules, CAM)表达下调和细胞骨架变化的结果,CAM因子包括整合素、钙黏素和选择素。此外,调节EMT过程的分子还有EGFR和c-MET等。有研究表明,TWIST分子上调触发的EMT过程是发生腹膜转移的关键因素^[16]。

近年来,腹膜转移的分子机制研究重点聚焦于相关黏附因子,黏附因子在腹膜转移和其他远处转移之间存在明显差异^[14]。例如,结肠癌肝转移主要通过血行转移发生,肿瘤细胞定植肝脏需要粘附在肝窦内皮上,此过程涉及CD44与透明质酸的结合;血型抗原sLea/sLex与选择素的结合以及黏蛋白与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分的结合^[14,17-18]。而腹膜转移中的重要黏附分子则包括整合素(如 $\alpha 2\beta 1$)和整合素配体、糖蛋白(如CD44)、免疫球蛋白超家族成员(如ICAM1、VCAM1、LICAM)、黏蛋白(如MUC16)和上皮细胞黏附分子(EPCAM)^[14]。关于这些黏附因子对于转移部位的重要性,一直存在争论。研究表明,血型抗原仅在血行传播中起作用,而LICAM和糖蛋白仅有助于腹膜传播^[14]。尽管影响不同转移部位形成的分子机制的差异仍不清楚,研究人员普遍认同黏附因子在转移扩散中的重要性。即缺乏黏附因子的作用,游离肿瘤细胞本身并不一定会导致腹膜转移。

此外,肿瘤细胞侵入腹膜需要蛋白水解酶发挥作用,此类分子包括由肿瘤细胞或周围基质分泌的基质金属蛋白酶(如MMP-2、MMP-7和MMP-9)。突破腹膜后,肿瘤细胞还需在胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF-1)和促血管生成因子(HIF1 α 和VEGF)的作用下维持增殖^[14,19]。与肝转移相比,IGF-1的mRNA已被证实在腹膜转移中

表达上调^[20]。I 型胶原蛋白受体酪氨酸激酶 (discoidin domain receptor 2, DDR2) 已被报道可通过激活 Src 通路活性促进胃癌的腹膜转移^[21]。而在结直肠癌研究中, DDR2 在 T4 期、淋巴结转移及腹膜转移患者样本中表达水平升高, 表明 DDR2 的表达水平可能是结直肠腹膜转移的一个潜在治疗靶点^[21]。

3. 肿瘤微环境: 与大多数实体癌一样, 腹膜转移癌的肿瘤上皮细胞被大量非上皮细胞和非细胞成分包围并与之交流。非上皮细胞成分包括免疫细胞、血管细胞和间质细胞, 而非细胞成分包括细胞外囊泡 (extracellular vesicle, EV), 含有脂质、蛋白质和核苷酸的纳米级细胞碎片; 细胞外基质蛋白如胶原蛋白、层黏连蛋白、纤维连接蛋白和糖蛋白; 可溶性元素包括代谢物、生长因子、细胞因子、趋化因子和蛋白酶等^[7]。对于某些元素, 如细胞外基质的组成, 在正常结直肠、原发性结直肠癌和肝转移癌之间已经发现了明显的差异^[22]。Ubink 等^[23]发现, 结直肠癌腹膜转移的原发灶组织与 I~III 期的结直肠癌患者组织比较, 含有更多的间质细胞成分, 而间质细胞已被报道与肿瘤转移及较差的临床预后成正相关。因此, 间质细胞可能是促进腹膜转移的关键细胞成分。而肿瘤周围间质细胞中含量最高的是肿瘤相关性成纤维细胞 (cancer-associated fibroblast, CAF)^[24]。CAF 的起源尚未完全阐明, 可以肯定的是, CAF 并不来自肿瘤细胞群体。CAF 的最大来源是常驻于腹膜下的成纤维细胞, 这些成纤维细胞被多种细胞因子调控, 包括转化生长因子 (transforming growth factor, TGF)- β 、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- β 和 IGF-I^[24]。肿瘤小鼠模型已经证明, 腹膜下成纤维细胞为结直肠癌细胞的腹膜侵袭和转移提供了一个开放的环境^[25]。

此外, 其他被视为 CAF 的前体细胞如内皮细胞、脂肪前体细胞以及周细胞, 也有可能和结直肠癌腹膜转移相关。最近, 卵巢癌腹膜转移研究发现, 间皮细胞 (mesothelial cell, MC) 可能经历了间皮-间质转化 (mesothelial-to-mesenchymal transition, MMT), 成为 CAF^[26]。胰腺癌相关研究发现了两种 CAF 亚型: 一种是 NF- κ B 信号通路激活和高表达炎性细胞因子或趋化因子的 CAF, 即炎性成纤维细胞 (inflammatory CAF, iCAF); 另一种是表达 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 和基质蛋白的 CAF, 即肌成纤维细胞 (myofibroblast CAF, myCAF)^[27]。在乳腺癌和肺

癌研究中, 也观察到上述 CAF 的两种类型^[28-29]。iCAF、myCAF 或其他 CAF 类型是否参与调控结直肠癌腹膜转移过程尚不清楚, 但 CAF 细胞功能的异质性可能是腹膜转移癌治疗抵抗和免疫逃逸的一个新特征。

三、结直肠癌腹膜转移的治疗策略

1. 结直肠癌腹膜转移的外科治疗和区域化疗: CRS+HIPEC 治疗手段的出现显著改善了结直肠癌腹膜转移患者的预后, CRS+HIPEC 治疗前需要进行全面的肿瘤负荷评估, 包括腹膜癌指数 (peritoneal cancer index, PCI)^[30]、腹膜表面疾病严重程度评分 (peritoneal surface disease severity score, PSDSS)^[31-32] 和结直肠癌腹膜转移生物学评分 (biological score of colorectal peritoneal metastasis, BIOSCOPE), 有助于挑选合适的患者进行 CRS+HIPEC 治疗^[33]。CRS 的治疗目的是尽可能切除所有肉眼可见的病灶及受累的器官, 联合 HIPEC 以杀灭少量残留、脱落的癌细胞^[34-35]。近年来, 临床上可切除的腹膜转移患者长期生存取得长足进步^[36]。

2. 腹腔加压气溶胶化疗: 腹腔加压气溶胶化疗 (pressurised intraperitoneal aerosol chemotherapy, PIPAC) 近年来被视为一种新的腹腔内给药方式, 具有药物分布均匀、组织吸收良好以及患者耐受性好等优势^[37]。结直肠癌腹膜转移 PIPAC 药物主要包括奥沙利铂^[38-39]。此外, 联合全身细胞毒化疗以及贝伐单抗也被证实可行, 但其生存获益有待证实^[40]。

3. 腹腔 MOC31PE 抗毒素治疗: MOC31PE 抗毒素由靶向肿瘤上皮标记分子 EPCAM 的 MOC31 单克隆抗体和假单胞菌外毒素 A (PE) 组成, 可被靶向导入肿瘤上皮细胞, 通过抑制蛋白合成和诱导细胞凋亡导致肿瘤细胞死亡。Frøysnes 等^[41-42]开展联合 CRS+HIPEC 和 MOC31PE 抗毒素治疗的临床试验, 结果显示, 腹腔 MOC31PE 治疗安全性和耐受性好, 腹腔药物浓度高, 全身药物暴露量小。

4. 腹腔内免疫治疗: 腹腔内免疫治疗已经在结直肠癌腹膜转移的临床前动物模型中获得了成功。这些包括免疫细胞疗法、肿瘤疫苗和抗体。Katz 等^[43]在结肠癌的小鼠模型中, 往腹腔内递送抗癌胚抗原 (CEA) 嵌合抗原受体 T (chimeric antigen receptor modified T cell, CAR-T) 细胞, 结果显示, 与全身性使用 CAR-T 细胞治疗相比, 区域性治疗的抗肿瘤疗效更好; 此外, 当结合靶向髓系抑制性细胞

(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)和调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)时,抗 CEA 的 CAR-T 细胞的疗效得到了显著改善。腹腔内应用肿瘤疫苗在临床前结直肠癌模型中也展现出令人欣喜的结果,包括表达 IL-12 的病毒感染细胞疫苗,以及免疫检查点抑制剂与 IL-18 的组合。卡妥索单抗(catumaxomab)含有上皮细胞黏附分子和 CD3⁺T 细胞的结合位点,此抗体的 Fc 端与树突状细胞、自然杀伤细胞和巨噬细胞上的 I、II a 和 III 型 Fc γ 受体结合^[44-45]。该分子已被欧洲药品管理局批准用于缓解上皮细胞黏附分子阳性肿瘤的腹水。对临床腹水样本的分析表明,腹腔内卡妥索单抗治疗会增强 T 细胞、自然杀伤细胞和巨噬细胞中活化分子 CD69 和 CD38 的表达,同时 CD8⁺T 细胞在腹腔中的累积也会增强^[46]。然而,由于其狭窄的适应证,卡妥索单抗的商业销售在 2017 年已停止。综上,现有的数据揭示了腹腔内免疫治疗在结直肠癌腹膜转移患者中的潜在疗效。然而,目前可用的临床数据很少,并且由于目前对腹腔的免疫微环境缺乏了解,结直肠癌腹膜转移免疫治疗进展受到了阻碍。

四、结语

结直肠癌肿瘤细胞如何选择转移途径,以及转移灶增殖的潜在生物学机制,特别是有关结直肠癌腹膜转移的分子机制,近年来才逐渐被揭示。更多的基础实验和临床研究,有助于进一步理解和阐明结直肠癌腹膜转移机制的基本机制,更好地了解这些机制可以为未来的干预治疗提供具体靶点。CRS+HIPEC 以及新型疗法 PIPAC、腹腔 MOC31PE 抗毒素治疗,可使结直肠癌腹膜转移患者获益。此外,腹膜微环境在结直肠癌腹膜转移的发病机制和治疗抵抗中的作用日益得到认可,未来的结直肠癌腹膜转移治疗方法应考虑对腹膜微环境的干预治疗的新策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022,72(1):7-33. DOI: 10.3322/caac.21708.
- [2] van Gestel YR, de Hingh IH, van Herk-Sukel MP, et al. Patterns of metachronous metastases after curative treatment of colorectal cancer[J]. Cancer Epidemiol, 2014, 38(4):448-454. DOI: 10.1016/j.canep.2014.04.004.
- [3] Desch CE, Benson AB, Somerfield MR, et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline[J]. J Clin Oncol, 2005,23(33):8512-8519. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.0063.
- [4] Segelman J, Granath F, Holm T, et al. Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer[J]. Br J Surg, 2012,99(5):699-705. DOI: 10.1002/bjs.8679.
- [5] Mo S, Cai G. Multidisciplinary treatment for colorectal peritoneal metastases: review of the literature [J]. Gastroenterol Res Pract, 2016, 2016: 1516259. DOI: 10.1155/2016/1516259.
- [6] van Stein RM, Aalbers A, Sonke GS, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for ovarian and colorectal cancer: a review[J]. JAMA Oncol, 2021, 7(8): 1231-1238. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.0580.
- [7] Ceelen W, Ramsay RG, Narasimhan V, et al. Targeting the tumor microenvironment in colorectal peritoneal metastases[J]. Trends Cancer, 2020, 6(3): 236-246. DOI: 10.1016/j.trecan.2019.12.008.
- [8] Feingold PL, Kwong ML, Sabesan A, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer and other less common disease histologies: Is it time? [J]. J Gastrointest Oncol, 2016,7(1): 87-98. DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.098.
- [9] 中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会并发症管理委员会, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会. 胃肿瘤腹腔灌注化疗并发症防治中国专家共识(2022 版)[J]. 中华胃肠外科杂志, 2022, 25(11): 947-954. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20220928-00396.
- [10] van Gestel YR, Thomassen I, Lemmens VE, et al. Metachronous peritoneal carcinomatosis after curative treatment of colorectal cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2014, 40(8):963-969. DOI: 10.1016/j.ejso.2013.10.001.
- [11] Fidler IJ, Poste G. The "seed and soil" hypothesis revisited [J]. Lancet Oncol, 2008, 9(8): 808. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70201-8.
- [12] Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, et al. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy [J]. Cancer Res, 1980,40(2):256-260.
- [13] Weichselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2011,8(6):378-382. DOI: 10.1038/nrclinonc.2011.44.
- [14] Sluiter N, de Cuba E, Kwakman R, et al. Adhesion molecules in peritoneal dissemination: function, prognostic relevance and therapeutic options[J]. Clin Exp Metastasis, 2016, 33(5): 401-416. DOI: 10.1007/s10585-016-9791-0.
- [15] Lemoine L, Sugarbaker P, Van der Speeten K. Pathophysiology of colorectal peritoneal carcinomatosis: role of the peritoneum[J]. World J Gastroenterol, 2016,22(34):7692-7707. DOI: 10.3748/wjg.v22.i34.7692.
- [16] Marcuello M, Mayol X, Felipe-Fumero E, et al. Modulation of the colon cancer cell phenotype by pro-inflammatory associated inflammation and tumor recurrence[J]. PLoS One, 2018, 13(2):e0192958. DOI: 10.1371/journal.pone.0192958.
- [17] Lesley J, Hyman R, Kincade PW. CD44 and its interaction with extracellular matrix[J]. Adv Immunol, 1993,54: 271-335. DOI: 10.1016/s0065-2776(08)60537-4.
- [18] Sakuma K, Aoki M, Kannagi R. Transcription factors c-Myc and CDX2 mediate E-selectin ligand expression in colon

- cancer cells undergoing EGF/bFGF-induced epithelial-mesenchymal transition[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(20):7776-7781. DOI: 10.1073/pnas.1111135109.
- [19] de Cuba EM, Kwakman R, van Egmond M, et al. Understanding molecular mechanisms in peritoneal dissemination of colorectal cancer : future possibilities for personalised treatment by use of biomarkers[J]. *Virchows Arch*, 2012, 461(3): 231-243. DOI: 10.1007/s00428-012-1287-y.
- [20] Lemoine L, Sugarbaker P, Van der Speeten K. Pathophysiology of colorectal peritoneal carcinomatosis: role of the peritoneum[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(34): 7692-7707. DOI: 10.3748/wjg.v22.i34.7692.
- [21] Sasaki S, Ueda M, Iguchi T, et al. DDR2 expression is associated with a high frequency of peritoneal dissemination and poor prognosis in colorectal cancer[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(5): 2587-2591. DOI: 10.21873/anticancer.11603.
- [22] Romero-López M, Trinh AL, Sobrino A, et al. Recapitulating the human tumor microenvironment: colon tumor-derived extracellular matrix promotes angiogenesis and tumor cell growth[J]. *Biomaterials*, 2017, 116: 118-129. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.11.034.
- [23] Ubink I, van Eden WJ, Snaebjornsson P, et al. Histopathological and molecular classification of colorectal cancer and corresponding peritoneal metastases[J]. *Br J Surg*, 2018,105(2):e204-e211. DOI: 10.1002/bjs.10788.
- [24] Koliarakis V, Pallangyo CK, Greten FR, et al. Mesenchymal cells in colon cancer[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(5): 964-979. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.11.049.
- [25] Kojima M, Higuchi Y, Yokota M, et al. Human subperitoneal fibroblast and cancer cell interaction creates microenvironment that enhances tumor progression and metastasis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88018. DOI: 10.1371/journal.pone.0088018.
- [26] Rynne-Vidal A, Jiménez-Heffernan JA, Fernández-Chacón C, et al. The mesothelial origin of carcinoma associated-fibroblasts in peritoneal metastasis[J]. *Cancers (Basel)*, 2015, 7(4): 1994-2011. DOI: 10.3390/cancers7040872.
- [27] Biffi G, Oni TE, Spielman B, et al. IL1-induced JAK/STAT signaling is antagonized by TGFβ to shape CAF heterogeneity in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(2): 282-301. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-0710.
- [28] Bartoschek M, Oskolkov N, Bocci M, et al. Spatially and functionally distinct subclasses of breast cancer-associated fibroblasts revealed by single cell RNA sequencing[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 5150. DOI: 10.1038/s41467-018-07582-3.
- [29] Lambrechts D, Wauters E, Boeckx B, et al. Phenotype molding of stromal cells in the lung tumor microenvironment[J]. *Nat Med*, 2018,24(8):1277-1289. DOI: 10.1038/s41591-018-0096-5.
- [30] Goéré D, Sourrouille I, Gelli M, et al. Peritoneal metastases from colorectal cancer: treatment principles and perspectives[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2018, 27(3): 563-583. DOI: 10.1016/j.soc.2018.02.011.
- [31] Baratti D, Kusamura S, Azmi N, et al. Colorectal peritoneal metastases treated by perioperative systemic chemotherapy and cytoreductive surgery with or without mitomycin C-based HIPEC: a comparative study using the peritoneal surface disease severity score (PSDSS) [J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(1): 98-106. DOI: 10.1245/s10434-019-07935-2.
- [32] Esquivel J, Lowy AM, Markman M, et al. The American Society of peritoneal surface malignancies (ASPSM) multiinstitution evaluation of the peritoneal surface disease severity score (PSDSS) in 1,013 patients with colorectal cancer with peritoneal carcinomatosis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014,21(13):4195-4201. DOI: 10.1245/s10434-014-3798-z.
- [33] Schneider MA, Eden J, Pache B, et al. Mutations of RAS/RAF proto-oncogenes impair survival after cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal metastasis of colorectal origin[J]. *Ann Surg*, 2018,268(5):845-853. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002899.
- [34] Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2003,21(20):3737-3743. DOI: 10.1200/JCO.2003.04.187.
- [35] Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures[J]. *Ann Surg*, 1995,221(1):29-42. DOI: 10.1097/00000658-199501000-00004.
- [36] Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(5): 681-685. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.7160.
- [37] Alyami M, Hübner M, Grass F, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy: rationale, evidence, and potential indications[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(7): e368-e377. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30318-3.
- [38] Kim G, Tan HL, Sundar R, et al. PIPAC-OX: A phase I study of Oxaliplatin-based pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy in patients with peritoneal metastases[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(7): 1875-1881. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2152.
- [39] Sgarbura O, Hübner M, Alyami M, et al. Oxaliplatin use in pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) is safe and effective: a multicenter study[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2019,45(12):2386-2391. DOI: 10.1016/j.ejso.2019.05.007.
- [40] Siebert M, Alyami M, Mercier F, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in association with systemic chemotherapy and bevacizumab, evaluation of safety and feasibility. A single center comparative study [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2021,47(1):139-142. DOI: 10.1016/j.ejso.2019.03.021.
- [41] Frøysnes IS, Andersson Y, Larsen SG, et al. ImmunoPeCa trial: long-term outcome following intraperitoneal MOC31PE immunotoxin treatment in colorectal peritoneal metastasis[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2021, 47(1): 134-138. DOI: 10.1016/j.ejso.2019.04.014.
- [42] Frøysnes IS, Andersson Y, Larsen SG, et al. Novel treatment with intraperitoneal MOC31PE immunotoxin in colorectal peritoneal metastasis: results from the ImmunoPeCa phase 1 trial[J]. *Ann Surg Oncol*, 2017,24(7): 1916-1922. DOI: 10.1245/s10434-017-5814-6.

- [43] Katz SC, Point GR, Cunetta M, et al. Regional CAR-T cell infusions for peritoneal carcinomatosis are superior to systemic delivery[J]. *Cancer Gene Ther*, 2016, 23(5): 142-148. DOI: 10.1038/cgt.2016.14.
- [44] Chelius D, Ruf P, Gruber P, et al. Structural and functional characterization of the trifunctional antibody catumaxomab[J]. *MAbs*, 2010, 2(3): 309-319. DOI: 10.4161/mabs.2.3.11791.
- [45] Heiss MM, Murawa P, Koralewski P, et al. The trifunctional antibody catumaxomab for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer: results of a prospective randomized phase II/III trial[J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(9): 2209-2221. DOI: 10.1002/ijc.25423.
- [46] Jäger M, Schoberth A, Ruf P, et al. Immunomonitoring results of a phase II/III study of malignant ascites patients treated with the trifunctional antibody catumaxomab (anti-EpCAM x anti-CD3) [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(1): 24-32. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-2235.

· 胃肠新视野 ·

腹腔镜胃腔内手术联合胃镜治疗贲门杜氏溃疡出血

赵发宽 杨家成 梁伟纲 吴春波

德宏州人民医院普通外二科, 芒市 678400

通信作者: 赵发宽, Email: 513940827@qq.com

杜氏溃疡是指原本正常走行的小动脉在某一部位出现管径持续、异常增粗(为1~3 mm)且迂曲走行的病理情况, 这些病变动脉通常从黏膜的小溃疡(2~5 mm)中凸出。胃小弯侧(距贲门6 cm以内)是杜氏溃疡的最高发部位。杜氏溃疡出血是一种罕见的急性消化道出血, 占消化道急性出血的1%~2%。笔者分享1例位于食管齿状线附近的贲门杜氏溃疡出血手术视频, 该例位置特殊的患者以腹腔镜胃内手术联合胃镜成功止血。

患者为75岁老年男性, 因“右侧输尿管结石术后1个月, 返院拔除输尿管导管”入院, 在泌尿外科拔除输尿管导管后因“中度贫血”转至血液内科治疗。在血液内科住院期间无明显诱因出现多次呕血、并低血容量性休克。患者4年前曾患“脑梗死”, 有“冠心病”史3年, 长期口服抗凝药物。症状: 患者在血液内科住院期间反复呕吐鲜血。体征: 急性痛苦病容、大汗淋漓、贫血貌; 血压: 70/50 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa), 心率: 141次/min; 腹部软, 无压痛。术中胃镜提示: 贲门溃疡并出血(怀疑杜氏溃疡)。经内科止血、护胃、输血、补液治疗后仍有呕血, 遂急诊胃镜检查, 钛夹止血后仍有活动性出血。遂中转剖腹探查。

患者取仰卧位, 麻醉成功后, 主刀及扶镜手位于患者右侧。取上腹部切口约10 cm, 逐层进腹。自胃体部前壁穿刺置入10 mm Trocar进入胃腔做为观察孔, 自观察孔

Trocar向胃腔内充气并维持胃腔内压力为12 mmHg, 于观察孔右侧(与观察孔距离约5 cm)置入10 mm Trocar做为操作孔, 左侧(与观察孔距离约5 cm)置入5 mm Trocar作为副操作孔。腹腔镜进入胃腔后见胃底积血, 吸引器吸除积血后生理盐水冲洗胃腔, 胃小弯侧齿状线附近见一小溃疡面, 溃疡处活动性出血。取出钛夹, 以3-0可吸收线连续缝合溃疡, 止血成功。以直线切割闭合器关闭Trocar孔处胃壁, 关腹结束手术。术后患者恢复顺利, 术后未放置胃管, 无切口感染、再出血及胃瘫发生, 也未发生术后吞咽困难, 术后10 d拆线出院。术后第8个月在当地医院复查胃镜, 未见明显溃疡复发, 随访2年未再出血。

本例病灶位于食管胃结合部小弯侧, 内镜下止血困难, 建议外科手术治疗。但是该区域血供丰富, 行溃疡切除亦有出血风险, 对手术医师要求较高。食管胃结合部与齿状线距离过近, 若行胃楔形切除, 则有术后贲门狭窄的风险。且该区域处于腹腔深部, 开放手术处理显露困难, 切口大, 在牵拉暴露过程中易导致周围脏器损伤、出血, 因此在内镜定位明确溃疡位置的基础上, 我们选择腹腔镜胃腔内手术。为了防止术后贲门狭窄, 我们以可吸收线连续缝合进行止血, 术后胃镜随访未发现贲门狭窄或变形。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20221130-00501

收稿日期 2022-11-30 本文编辑 朱雯洁

引用本文: 赵发宽, 杨家成, 梁伟纲, 等. 腹腔镜胃腔内手术联合胃镜治疗贲门杜氏溃疡出血[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2023, 26(5): 428. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20221130-00501.



扫码阅读电子版



扫码“胃肠新视野”栏目观看视频