

IV 期胃癌转化治疗中的外科问题及其思考

束翌俊 梅佳玮 董平

上海交通大学医学院附属新华医院普通外科 上海市胆道疾病研究所, 上海 200092

通信作者: 董平, Email: dongping@xinhumed.com.cn

【摘要】 IV 期胃癌的预后极差。由于治疗手段的多样化和多学科诊疗(MDT)的兴起与普及, IV 期胃癌的转化治疗得到了越来越多外科医生的认可, 给 IV 期胃癌患者带来了希望。但是 IV 期胃癌存在多种形式的转移, 转化治疗的效果和患者的预后取决于肿瘤转移的部位和全身的肿瘤负荷。笔者团队长期对 IV 期胃癌患者予以 MDT 诊疗模式, 对转化后肿瘤降期或远处转移控制的患者进行 R₀ 手术切除。本文分享笔者团队的经验并总结相关争议的热点、焦点及难点问题。

【关键词】 胃肿瘤, IV 期; 转化治疗; 外科

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82173081); 上海市卫生健康委员会卫生健康青年人才(2022YQ002)

Surgical problems and considerations in conversion treatment of stage IV gastric cancer

Shu Yijun, Mei Jiawei, Dong Ping

Department of General Surgery, the Affiliated Xinhua Hospital of Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai Institute of Biliary Tract Disease, Shanghai 200092, China

Corresponding author: Dong Ping, Email: dongping@xinhumed.com.cn

【Abstract】 The prognosis of stage IV gastric cancer is extremely poor. Due to the diversification of treatment methods and the rise and popularization of multidisciplinary treatment (MDT), the conversion therapy for stage IV gastric cancer has been recognized by more and more surgeons, which brings hope to patients with stage IV gastric cancer. However, stage IV gastric cancer has various forms of metastasis, and the effect of conversion therapy and the prognosis of patients depend on the site of tumor metastasis and the systemic tumor load. Our team has long applied MDT diagnosis and treatment mode to patients with stage IV gastric cancer, performing R₀ surgical resection for patients with tumor down staging or distant metastasis control after conversion. We would like to share our team's experiences and some controversial hot topics, focal points and difficult problems.

【Key words】 Stomach neoplasms, stage IV; Conversion Treatment; Surgical Problems

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (82173081); Shanghai Municipal Health Commission Youth Talent Program (2022YQ002)

胃癌是我国最常见的肿瘤之一, 其发病率和死亡率在全部恶性肿瘤中分别排名第 2 和第 3 位^[1-3]。根据权威统计报告, 进展期胃癌和 IV 期胃癌在我国患者就诊时占比高达 70%~80%^[4]。其中, 约 30% 的患者已达到不可切除的 IV 期^[5]。临床研究结果显示, IV 期胃癌患者的 5 年生存率仅为 10.2%^[6]。近年来, 随着药物和治疗理念的进步, 局部进展期胃癌的围手术期新辅助化疗已经得到临床医生的认可,

但是对于不可切除、并且已经发生远处转移的 IV 期胃癌, 治疗方案仍然难以让人满意。

IV 期胃癌指已发生远处转移、限于技术或肿瘤学因素无法根治性切除。IV 期胃癌最常见的远处转移包括广泛的淋巴结转移、融合成团块状的 N₂ 淋巴结转移(bulky N₂)、PANM 或锁骨上淋巴结转移、肝转移、腹膜转移、卵巢转移以及其他远处转移(肺转移、骨转移或脑转移等)^[7]。在临

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240818-00289

收稿日期 2024-08-18 本文编辑 卜建红

引用本文: 束翌俊, 梅佳玮, 董平. IV 期胃癌转化治疗中的外科问题及其思考[J]. 中华胃肠外科杂志, 2025, 28(3): 330-337. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240818-00289.



床实践中,越来越多无法进行根治性手术切除或勉强可予切除的Ⅳ期胃癌,在经过多学科讨论(multidisciplinary team, MDT)后,采用以静脉化疗(联合免疫和靶向治疗)为基础的转化治疗使肿瘤降期,从而达到肿瘤R₀切除的标准。这种以手术为核心、辅助术前转化治疗(conversion therapy)和术后辅助化疗的方案,可以使部分患者获得长期生存的机会。这类将胃原发灶与转移灶根治性切除的手术则被称为转化手术^[8-9]。转化手术与针对潜在可切除胃癌的新辅助治疗后的手术有很多不同,也有很多问题值得探讨。基于上述原因,Ⅳ期胃癌的转化手术受到越来越多临床外科医生的关注。本文对Ⅳ期胃癌的转化手术相关问题的争议和共识进行梳理,并结合笔者团队自身经验,对该领域的热点问题展开讨论。

一、转化手术在Ⅳ期胃癌治疗中的价值

目前,仍然缺乏高级别的循证医学证据来验证Ⅳ期胃癌先转化治疗后再行手术,能否使得肿瘤短期降期获益变成患者长期生存获益。2021年亚洲临床肿瘤学联合会召集开展的中国、日本和韩国55个临床研究中心纳入1902例Ⅳ期胃癌患者的回顾性队列研究(CONVO-GC-1临床研究)结果表明,接受转化手术达到R₀切除标准的患者,中位生存期(median survival time, MST)可达56.6个月,证实了转化手术的可行性^[10]。Yoshida等^[3]回顾性分析了259例接受综合治疗的Ⅳ期胃癌患者的临床数据,其中84例患者随后接受了手术治疗,接受R₀手术和R₁或R₂手术患者的MST值分别为41.3个月和21.2个月。德国的AIOFLOT3Ⅱ期试验招募了来自52个中心的238例Ⅳ期胃癌或食管胃结合部肿瘤局部转移患者,结果显示,接受转化手术患者的MST比未接受手术的患者长(31.3个月比15.9个月)^[11]。这些临床研究证实了转化治疗成功率和手术根治性与患者长期预后的相关性。西方一项GIRCG的回顾性研究结果提示,不可切除的Ⅳ期胃癌患者,可以在化疗后从根治性手术中受益,并实现长期生存^[12]。在我国,亦有比较转化后根治手术相比单纯化疗对患者的影响。该研究的所有患者均接受替吉奥+奥沙利铂或替吉奥+多西他赛化疗,其中42例患者化疗后有手术指征并接受根治性手术,另42例患者化疗后予以随访,两组患者3年总体生存率分别为35.7%(15/42)和9.5%(4/42),差异有统计学意义($P<0.05$)。该研究的问题在于对照组的病例不符合手术指征,所以结果存在偏倚^[13]。

2015年,美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)年会发表的REGATTA报告结果明确提示,对于Ⅳ期胃癌合并单一不可治愈因素(如腹膜转移、Krukenberg瘤、腹主动脉旁淋巴结转移或肝转移)的患者不建议行姑息性胃切除,应首选化疗^[14]。笔者认为,需要正确理解REGATTA研究的结果。首先,研究中的姑息性胃切除术仅进行了D₁淋巴结清扫,对转移灶未进行处理。笔者团队认为,姑息性手术只适用于治疗Ⅳ期胃癌的并发症,包括消化道大出血、穿孔和幽门梗阻等抢救生命的急诊手

术^[15]。在此要明确转化手术的定义,不同于新辅助治疗后的根治性手术,也不是姑息性手术,而是对于化疗获益的Ⅳ期胃癌患者的进一步根治性手术,才能最大程度地改善患者的生存。

在临床工作中不能完全抹杀姑息性手术的价值。日本发表的Ⅳ期胃癌腹膜转移转化治疗后手术的回顾性研究发现,单纯化疗的腹膜转移稳定患者,在多年后仍然会发生原发病灶短期内进展^[16]。所以,切除原发病灶以预防出现新的转移灶、以及控制一下急性并发症,仍然有其价值。而且转化手术的治疗时机很难把握,也经常会出现临床上发现转化治疗后的患者仍然无法获得R₀根治性切除,从而不得已行姑息性手术的情况。随机对照研究是评估转化手术的理想研究方法,但是Ⅳ期胃癌个体的异质性复杂,导致此类临床研究在临床上困难重重。所以,针对Ⅳ期胃癌的高级别循证医学证据较少。

二、Ⅳ期胃癌转化手术的适应证和手术时机选择

目前,对于Ⅳ期胃癌转化治疗后的手术适应证和时机选择存在较大争议。施行转化手术的目的是以肿瘤生物学上的根治为标准,即我们常说的R₀切除。从这个角度来说,转化治疗后的患者经过MDT多学科讨论后,影像学评估原发病灶和转移病灶缓解(完全缓解, complete remission; CR或部分缓解, partial remission, PR)或者病情稳定(stable disease, SD),从手术技术学角度可以达到肿瘤R₀切除并且可以耐受手术的患者,均可考虑进行转化手术。

合适的手术时机选择,也是影响转化手术成功和患者远期预后的重要因素。理论上讲,理想的手术时机是肿瘤负荷因化疗处于最低点、但尚未出现耐药,但是这一时机在临床工作中往往难以精确把握。目前,主流的转化治疗周期参考新辅助治疗策略。Yoshida等^[3]认为,最佳手术时机可能是4~6个化疗周期后,肿瘤评估为CR或者PR时。我国学者发起的一项纳入95例接受转化治疗患者的研究发现,术前接受6个周期以上转化治疗的患者,术后的MST比接受较少转化周期患者更长(55.0个月比21.7个月)^[17]。近年来,靶向和免疫药物的兴起也推动了转化治疗,给患者带来新的希望。有研究统计了Ⅳ期胃癌患者接受SOX方案联合阿帕替尼的术前转化治疗6个周期后,手术根治R₀切除率为63.6%,MST为21个月^[18]。Checkmate-649、KEYNOTE-811和ATTRACTION-2等关于免疫治疗的转化治疗研究结果还未公布,关于联合靶向或者免疫治疗的转化周期、药物对手术的影响、药物对不同亚组Ⅳ期胃癌的作用等问题,也一定会成为国内外学者研究和讨论的重点。

笔者所在中心倡导以外科医生为主导的MDT会诊模式。MDT会诊模式可以有效提高晚期肿瘤患者的预后^[19]。根据化疗方案的强弱,进行4~6个周期的术前转化治疗,其间每2~3周期进行一次影像学疗效、营养状态和术前体力储备状态的变化评价,以期尽可能地把握最佳手术时机。我国有研究团队发现,接受超过6个周期的诱导化疗患者的MST比接受3~5个周期或1~2个周期的患者更长(MST:

55.0 个月比 21.1 个月比 21.7 个月)^[17]。对于肿瘤负荷比较重、或者合并腹膜转移的患者,转化治疗周期应适当延长。同时,联合应用免疫和靶向治疗的转化治疗的等待周期也应相应延长,以减少组织水肿等不利于根治性手术的情况出现。术前转化治疗周期过短,可能使得肿瘤尚未降期达到最理想的转化治疗效果。我们团队早期偶有在手术台上出现与术前评估偏差而导致无法进行 R₀ 切除而不得不选择姑息切除的“骑虎难下”情况。所以,术前与患者家属充分沟通转化手术的必要性及其可能遇到的风险和情况,至关重要。术前转化周期时间过长可能会让患者产生耐药或者出现体力和营养状态等下降,从而延误了最佳手术时机。

三、Ⅳ期胃癌的分型与转化手术的关系

目前,得到大家公认的Ⅳ期胃癌分型,是日本岐阜大学 Yoshida 等^[3]提出的。Ⅳ期胃癌根据有无腹膜转移分为两大类。无腹膜转移者定义为Ⅰ型:可切除的转移灶(笔者认为定义为技术上可切除),包括肝脏寡转移灶、局限性腹主动脉旁淋巴结(para-aortic lymph node, PALN)(局限于 No.16a2/16b1)或 CY(+)即腹腔游离癌细胞(+),对于此类患者,应予以积极的转化治疗,在患者可以耐受的情况下争取肿瘤降期(CR 或 PR)后实行转化手术;Ⅱ型:可行姑息切除的转移灶(技术上达不到 R₀ 切除),包括原发肿瘤过大侵犯腔静脉或者门静脉、肝脏转移灶直径>5 cm 或者涉及两个以上肝段的多发肝转移灶、或者伴其他远处转移(如肺转移、Virchow 淋巴结转移或 PALN 转移),此类患者如果基础情况耐受手术,也是转化治疗的主要对象。笔者认为,此类患者在身体储备可耐受的情况下,化疗需要更为积极(足量、足疗程),为转化手术争取机会;Ⅲ型:为有腹膜转移者,不可切除的转移灶,此类患者除存在腹膜种植转移外没有其他脏器转移,目前的治疗方式是腹腔转移灶细胞减灭术(cytoreductive surgery, CRS)、腹腔内灌注化疗(intraperitoneal chemotherapy, IPC)或全身化疗联合新辅助腹腔内化疗(neoadjuvant intraperitoneal-systemic chemotherapy, NIPS),若患者能取得腹腔内种植转移减少消失或游离癌细胞转阴(CY0),肿瘤原发灶取得 CR 或者 PR,仍有机会施行肿瘤减负荷手术(volume reduction surgery);Ⅳ型:不可治愈的转移灶,主要指存在其他脏器转移的腹膜弥漫性转移,此类患者从手术技术和肿瘤学角度来说,很难施行根治性切除,是非常值得进一步研究的亚型。

我国北京大学肿瘤医院李子禹等^[20]将Ⅳ期胃癌根据手术是否可切除,分为可切除型Ⅳ期胃癌和不可切除型Ⅳ期胃癌,前者依据转化手术的技术难度和风险,分为低风险组和高风险组,高风险组根据转化治疗效果分为转化成功组,部分转化成功组和未转化成功组。笔者认为,这种分型方法是以临床外科医生为主体,以转化治疗和转化手术为核心的分型方法。对于我国Ⅳ期胃癌患者种类较多,异质性强的特点,有实际的指导作用。

笔者团队认为,目前转化手术的主要对象是胃癌合并单一不可治愈因素,也就是前面提到的 Yoshida 分型Ⅰ型和

Ⅱ型患者,不可治愈因素经过转化治疗后达到胃原发灶降期,转移灶消失或明显缩小。转化手术可以同时根治性切除原发病灶和转移灶。但是在之前介绍的 CONVO-GC-1 临床研究中,按照 Yoshida 分型的各组间 MST 差异并无统计学意义,这提示我们,转化有效率(客观缓解率, objective response rate, ORR)和手术 R₀ 根治率与 Yoshida 分型的相关性还有待商榷,临床上单纯从影像学 and 手术探查角度进行的分型,不能完全反映肿瘤的生物学特征,未来治疗上的重大突破肯定是分子生物学层面的,为了获得更多有价值的循证医学证据,为分子生物学提供参考,我们需要进一步将胃癌分子分型应用于临床的转化研究,目的是获得更为精准的Ⅳ期胃癌分型。

四、Ⅳ期胃癌的几种特殊类型

1. 胃癌合并肝转移(liver metastasis from gastric cancer, LMGC):LMGC 是胃癌血行转移最常见的途径,发生率为 4%~14%,根据美国国立癌症研究所最新 SEER 数据库研究发现,确诊胃癌合并同时性肝转移的发生率为 16.9%(3 218/19 022),在这些患者中,70% 的 LMGC 患者仅仅表现为肝转移,剩余的患者同时合并其他远处转移;而手术后发生的异时性肝转移发生率为 37%,与腹膜转移一起成为根治性手术后的最常见复发模式^[21-23]。

LMGC 传统上选择姑息性化疗,但是由于处理结直肠癌肝转移和神经内分泌癌肝转移方面的经验,国外学者将 LMGC 的转化手术适应证归纳为:无肝外血行转移;无腹膜转移;充分的原发肿瘤控制,转化手术可以完全切除原发胃肿瘤和肝脏转移灶。我国 2024 年的大宗病例数据报告也证实,对于胃癌合并肝脏寡转移的患者,根治性切除原发肿瘤和转移灶可以使患者获益^[24]。2019 年发布的《胃癌肝转移诊断与综合治疗中国专家共识》将胃癌肝转移根据可切除性分为初始可切除型(C-GHCLMⅠ型)、潜在可切除型(C-GHCLMⅡ型)和不可切除型(C-GHCLMⅢ型)。可切除型指胃癌肝转移(Ⅰ型)是指胃癌原发灶<cT4a 期, N 分期不超过 N2 期转移、且不包括 Bulky 淋巴结,肝转移灶不超过 3 个,限于单侧叶不累及重要血管或胆管,这类患者是临床转化治疗的重点人群,应尽力争取 R₀ 切除机会,使患者获得最大收益;不可切除胃癌肝转移指胃癌原发灶侵及邻近器官,伴有肠系膜根部或 PALN 等处淋巴结转移,肝脏转移灶呈弥漫性累及多叶;潜在可切除型介于Ⅰ型和Ⅲ型之间^[9]。除此之外,笔者认为,LMGC 的转化手术还应该考虑患者的肝转移特征,包括位置、大小、分布、数量、时机和肝脏储备情况。

LMGC 的肿瘤生物学特性呈现高度异质化,对转化治疗有疗效的患者分子类型有待进一步研究。LMGC 应该被看作一个全身性疾病,而“寡转移”是肝脏弥漫性转移的初始阶段。尽管无论是肝脏“寡转移”还是弥漫性转移在 TNM 分期上都属于 M1,但是“寡转移”被认为对全身的侵袭性较少,这个阶段经过积极的转化治疗后,部分患者仍然可以获得根治性手术的机会。我们追求的是经过转化治疗后胃原

发灶降期和肝转移灶同时控制,从而提高胃癌根治术联合肝内转移灶的联合切除。所以,患者如果是同时性肝转移不能有其他远处转移,而异质性肝转移不能有其他复发。笔者认为,对于“寡转移”应该尽量在转化治疗控制肿瘤活性后,进行胃原发病灶和肝转移灶的同时根治性切除。一例Ⅳ期胃癌肝转移患者经过转化治疗后肿瘤降期,肝功能灶明显缩小的影像图片见图1。

除了转化手术以外,射频消融(radiofrequency ablation, RFA)、微波消融(microwave ablation, MWA)、肝动脉灌注化疗(hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC)、经动脉化疗栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE)和立体定向放疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)也被用于LMGC的转化治疗中。

2. 胃癌合并腹主动脉旁淋巴结(PALN)转移:胃癌合并PALN转移目前被认为是远处转移,无论是个别或者是融合成团的淋巴结转移,都属于不可治愈的因素和转化治疗的对象。PALN转移率为28%,其中24%的患者不存在腹腔其他区域的任何转移^[25]。JCOG 9501 试验结果显示,根治性

D₂淋巴结清扫联合PALN淋巴结清扫患者没有明显的生存获益,其5年生存率仅为18.2%。日本学者Yonemura等^[26]的另一项临床研究,比较了在可切除的胃癌患者中进行预防性PALN切除,与单纯D₂淋巴结清扫相比,5年生存差异也没有统计学意义(D₂淋巴结清扫组52.6%比D₂+PALN清扫组55%)。这些临床研究的结果说明,预防性清扫PALN不能使患者生存获益^[27]。值得注意的是,这是针对术前影像学检查未发现PALN肿大患者的研究。而对于已知PALN转移的患者,Tokunaga等^[28]的研究评估了178例经影像学 and 病理确诊的PALN转移患者,接受根治性切除联合PALN淋巴结清扫患者的预后有明显改善。有学者报道,PALN转移患者接受术前转化治疗的临床和病理缓解率分别是68.8%和87.5%^[29]。接受术前转化治疗的患者预后明显好于未接受化疗的患者。所以,对于仅有PALN转移而没有其他远处转移的患者,经过积极转化治疗,可以使得部分患者施行R₀切除术,从而延长生存期。但是转移数目太多的患者,术后疗效也不太理想。笔者认为,术中可以先进行PALN的前哨活检,如果术中快速冰冻病理切片提示PALN

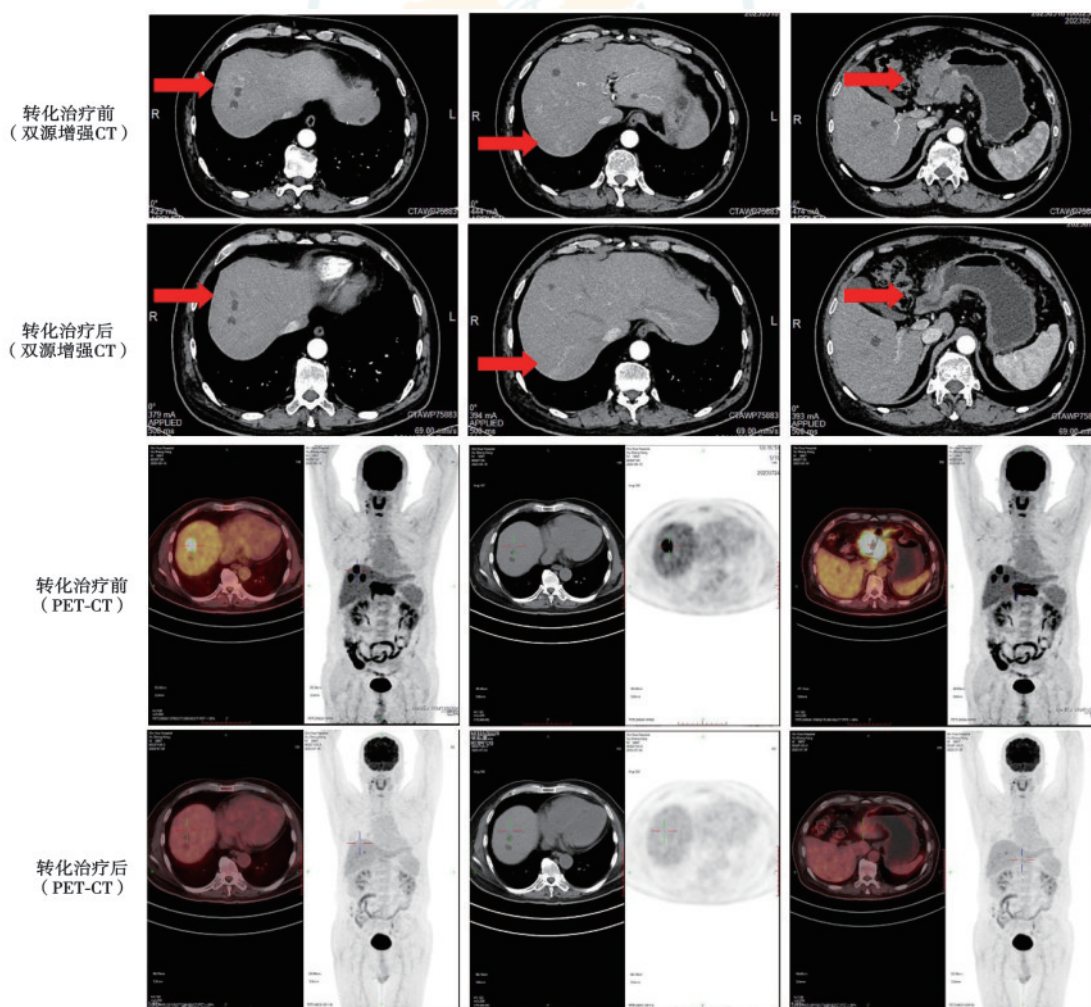


图1 一例Ⅳ期胃癌肝转移患者经过转化治疗后肿瘤降期、肝功能灶明显缩小的典型增强CT和PET-CT影像图片(作者团队供图;红箭示转化治疗前后肝脏转移灶)

转移数目>5个,则应该谨慎考虑是否进行PALN廓清。

3. 胃癌腹膜转移(peritoneal metastasis from gastric cancer, PMGC):PMGC被认为是Ⅳ期胃癌临床上最常见的转移形式,也是最为棘手的,PMGC尤其是弥漫性腹膜转移引起的不良并发症包括恶性腹水、恶性肠梗阻和营养不良,预后极差。目前公认的MGC高危因素包括肿瘤突破浆膜面、皮革胃(BorrmannⅣ型)、印戒细胞癌、淋巴结广泛转移等^[30]。近年来随着对MGC的认识加深,治疗手段也逐渐多样化,最早出现的旨在切除肉眼可见的腹膜转移灶的细胞减灭术、使用高浓度的化疗药物以清除腹腔手术后可能残留的肿瘤细胞即IPC、高温IPC即腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC),均有患者从中获益^[31-32]。日本学者Yonemura等^[33]最早对83例PMGC患者进行根治手术(原发灶、淋巴结和腹膜转移切除)联合HIPEC,患者的1年生存率为43%,5年生存率为11%。这为在PMGC中选择CRS加HIPEC提供了新的思路。与LMGC的经验一样,合适患者的选择是CRS联合HIPEC收益最大化的关键。达到腹膜转移灶完全消失、或最小残留转移灶,对于患者预后至关重要。

日本的PHOENIX-GC随机对照Ⅱ期和Ⅲ期临床研究发现,Ⅳ期胃癌合并腹膜转移患者,腹腔+全身联合化疗(NIPS方案)可以使得部分患者腹腔转移灶呈纤维化改变,或病理活检未见肿瘤细胞,腹腔镜内游离癌细胞转阴性,胃原发病灶缩小,从而可以施行转化手术,这类转化治疗有效的患者如果成功实行转化手术,相比于单纯全身化疗组,有更长的生存获益^[34-35]。笔者团队在临床工作中也发现,部分初诊时伴有腹膜转移的Ⅳ期胃癌患者,在经过MDT讨论后使用NIPS方案治疗,能够获得腹膜转移灶明显缓解的效果。胃癌合并腹膜转移患者经过NIPS转化治疗后腹膜转移灶减少及消失的典型影像图片见图2。初诊时腹水的量是转化成功与否的一个独立影响因素,而对此类患者进行了根治性转化手术,其长期的预后随访工作还在进行中。

另外一部分年轻胃癌患者,特别是年轻女性,就诊时往往伴有Krukenberg肿瘤。《胃癌卵巢转移诊断和治疗中国专家共识(2021版)》^[36]总结了胃癌卵巢转移的临床分型和转

化治疗指征,胃癌卵巢转移Ⅰ型患者,即除卵巢转移外无其他远处转移,可采用全身化疗联合原发病灶和转移卵巢同时切除的治疗方案,这类患者需经过MDT讨论后,评估为可R₀根治性切除的患者是转化治疗的重点对象;Ⅱ型患者被定义为除胃癌卵巢转移外同时合并Bulky N2淋巴结、腹腔灌洗脱落细胞阳性(CY+)、局限腹膜转移(PC评分<6分)以及其他单个脏器受累。一项西方的多中心临床研究结果显示,Ⅳ期胃癌合并卵巢转移的患者,接受了手术(包括输卵管卵巢切除术、全子宫切除术+腹膜切除术等)联合HIPEC、辅助化疗等治疗方案发现:(1)异时转移的患者相比同时转移的患者拥有更长的生存时间;(2)手术切除的范围和辅助化疗是否使用,是影响患者预后的独立危险因素(R₀切除的患者中位生存期为34个月);(3)HIPEC的使用也是影响患者预后的关键因素^[37]。我国田艳涛团队的一项回顾性研究表明,合并卵巢转移的Ⅳ期胃癌患者经过转化治疗后,行胃癌根治术联合大网膜和子宫双附件切除,可以明显改善患者预后^[38]。

五、胃癌转化治疗后行腹腔镜手术的争议

随着微创理念的兴起和微创外科技术的发展和推广,微创手术已经成为整个外科领域的热点。腹腔镜技术应用早期胃癌已经得到大家的认可和共识^[39]。我国学者引领的CLASS-01临床研究证明了腹腔镜胃癌根治术应用于局部进展期胃癌的疗效和患者预后不劣于开放手术^[40]。但是,腹腔镜手术在Ⅳ期胃癌转化治疗后患者中的应用,是目前的研究热点和争议话题。目前,缺乏高级别的循证医学证据。有多项临床研究对其安全性和可行性进行了初步探索。

腹腔镜手术的优势明显,可以更好地显露血管和神经,使手术更精细。此外,微创手术不是转化手术后总生存期的负面预后因素。但是,在转化治疗后的胃癌中,组织水肿明显,甚至纤维化严重,血管脆性增加,正常解剖层面消失,造成术中渗血渗液严重。尤其是初诊时为T4b期的患者,周围脏器受到侵犯,转化治疗后可能会增加腹腔镜手术操作难度。BorrmannⅣ型癌细胞广泛浸润导致的胃壁增厚和变硬,也会大大增加腹腔镜操作难度。有学者认为,对于

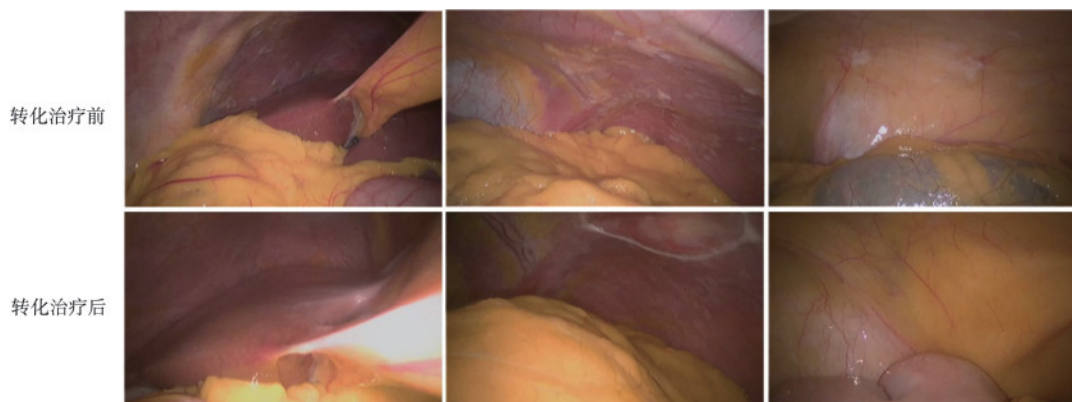


图2 胃癌合并腹膜转移患者经全身化疗联合腹膜内化疗转化治疗后腹膜转移灶减少及消失的典型腹腔镜探查图片(作者团队供图)

T4期的胃癌,有10%~20%的患者在初次手术时已经存在微小的腹膜转移灶,腹腔镜手术是否可能增加癌细胞术中播散导致腹膜转移风险增高,目前不得而知。至于转化治疗后腹腔镜手术能否为IV期胃癌患者带来生存获益目前也缺乏高级别的循证医学证据。笔者认为,筛选IV期胃癌转化治疗后行腹腔镜手术的适宜对象是关键。腹腔镜手术在转化后患者是否具有可行性,需综合考虑患者转化后分期和疗效等因素,谨慎选择。

但是,不可否认腹腔镜探查在胃癌转化治疗后的作用。腹腔镜探查可以发现隐匿的腹膜转移,对腹膜转移的诊断有较高的准确性。一项国外的荟萃分析结果显示,腹腔镜探查发现微小腹膜转移的灵敏度为84.6%^[41]。日本癌症研究所对Borrmann IV型胃癌、Bulky淋巴结或PANM肿大患者行腹腔镜探查,诊断准确率为92%^[42]。但是,关于腹腔镜探查在转化手术中的价值报道不多。笔者认为,对于IV期胃癌转化治疗后建议分期腹腔镜探查和腹腔细胞学冲洗,尤其是转化手术前和初次腹膜转移的患者,腹腔镜探查可以评估腹膜转移的转化效果,结合影像学检查,可以更准确地决定转化手术的时机。

六、胃癌转化治疗后手术的R₀切除问题

转化治疗的目的是使患者的肿瘤降期,达到根治性切除(R₀切除)包括完全切除转移灶,并减少手术并发症,使患者术后按计划进行后续化疗。Yoshida等^[3]的研究也表明,4种分型的IV期胃癌患者其R₀切除率不尽相同,即I型的R₀切除率为85.7%,II型为52.4%,III型为50%,IV型为36.8%。目前,临床外科医生仍然没有对转化治疗后的根治性手术标准达成共识,有争议的问题包括如下。

1. 淋巴结清扫:淋巴结清扫站数是否要扩大到D₂甚至于D₃,包括侵犯十二指肠的胃癌切除No.13和No.6淋巴结转移需要切除No.14v淋巴结等。《日本胃癌治疗指南》建议,对淋巴结多发转移的患者行No.16淋巴结清扫,既往研究表明,进展期胃癌行No.16淋巴结清扫,对患者的远期预后没

有帮助^[43]。美国癌症联合委员会(AJCC)第六版胃癌治疗指南规定,胃癌D₂手术应至少清扫16枚淋巴结,有助于更准确的术后N分期^[44]。大量国外国内报道,胃癌淋巴结清扫总数>29枚与更好的预后有关^[45-46]。但是更广的清扫范围意味着更高的并发症发生率及更长的住院时间。对于转化治疗后的手术是否应该行扩大淋巴结清扫,仍有待进一步研究。

2. 肿瘤退缩后的手术切缘:肿瘤退缩后给切缘问题带来了新的挑战。转化治疗后,胃癌患者手术切除范围往往根据治疗前肿瘤位置和侵犯范围决定。笔者认为,术前的影像学评估,术前或术中的胃镜检查和本切缘的快速冰冻检查可以帮助术中手术范围和切缘的界定。进展期胃癌,尤其是小弯侧肿瘤经过转化治疗后退缩,远端胃切除切缘是否足够。

3. 转化治疗后胃癌合并腹膜转移的治疗:胃癌合并腹膜转移经转化治疗后,腹膜转移肉眼不可见,是否代表转移灶完全缓解?仅仅切除原发灶是否足够?是否应该行腹膜活检?有学者采用腹膜组织活检和腹水脱落细胞检测的方法进行评估,发现66.7%的患者转化治疗后腹水脱落细胞转阴,进而施行胃癌D₂淋巴结清扫^[47]。也有学者发现,预防性HIPEC应用于转化治疗后腹膜转移患者,可以获得明显的生存获益^[48]。转化治疗后术中的肿瘤安全性评估是转化治疗成功后手术最需要妥善解决的重要问题。

4. 胃癌转化治疗后手术前的评估:如何在术前更加准确地评估是否可以R₀切除,提高R₀切除率,仍然依赖于MDT讨论与既往影像学的对比。

总结 笔者团队对于IV期胃癌治疗体会的流程图见图3。胃癌本质上属于高度异质性肿瘤,晚期肿瘤本质上属于全身性疾病,标准治疗是全身化疗。不得不承认,近年来药物的进步、尤其是化疗联合免疫治疗的兴起,将IV期胃癌的转化治疗带到了大众面前。IV期胃癌的转化治疗是一个极具挑战性的议题,而转化手术作为一个新概念也会被外科医生越

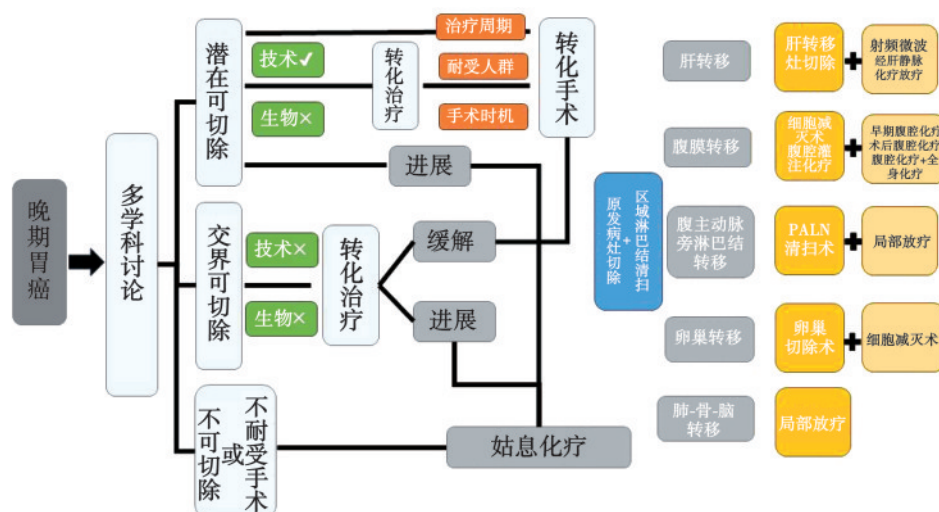


图3 笔者团队对于IV期胃癌治疗体会的流程图(束翌俊绘制)

来越多地讨论和研究。但是,如何将转化手术和Ⅳ期胃癌患者的预后联系起来,我们还有很长的路要走,尤其是更深入地认识Ⅳ期胃癌的生物学特性才是改善患者预后的“密钥”。

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, 2021[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1):7-33. DOI: 10.3322/caac.21654.
- [2] Qiu H, Cao S, Xu R. Cancer incidence, mortality, and burden in China: a time-trend analysis and comparison with the United States and United Kingdom based on the global epidemiological data released in 2020 [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41(10):1037-1048. DOI: 10.1002/cac2.12197.
- [3] 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.
- [4] Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, et al. Gastric cancer [J]. *Lancet*, 2020, 396(10251): 635-648. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31288-5.
- [5] 李斌, 梁寒. Ⅳ期胃癌转化治疗的研究现状[J]. *广东医学*, 2023, 44(6):672-678. DOI:10.13820/j.cnki.gdyx.20225312.
- [6] 曹毛毛, 陈万青. 中国恶性肿瘤流行情况及防控现状[J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(3):145-149. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2019.03.246.
- [7] 朱正纲. 依据临床循证医学研究探讨晚期胃癌的转化治疗[J]. *中国实用外科杂志*, 2023, 43(1):71-76. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2023.01.09.
- [8] 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.
- [9] 中国研究型医院学会消化道肿瘤专业委员会, 中国医师协会外科医师分会上消化道外科医师委员会, 中国抗癌协会胃癌专业委员会, 等. 胃癌肝转移诊断与综合治疗中国专家共识(2019版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2019, 39(5):405-411. DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2019.05.01.
- [10] Yoshida K, Yasufuku I, Terashima M, et al. International retrospective cohort study of conversion therapy for stage IV gastric cancer 1 (CONVO-GC-1) [J]. *Ann Gastroenterol Surg*, 2022, 6(2): 227-240. DOI: 10.1002/ags3.12515.
- [11] Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection on survival in patients with limited metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: the AIO-FL0T3 trial [J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(9):1237-1244. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0515.
- [12] Solaini L, Ministrini S, Bencivenga M, et al. Conversion gastrectomy for stage IV unresectable gastric cancer: a GIRCG retrospective cohort study[J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(6):1285-1293. DOI: 10.1007/s10120-019-00968-2.
- [13] Zhao Z, Fan Y, Sun Y, et al. Efficacy of conversion surgery on stage IV gastric cancer and its prognosis analysis[J]. *Panminerva Med*, 2023, 65(4):499-505. DOI: 10.23736/S0031-0808.20.03931-2.
- [14] 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.
- [15] 束翌俊, 杨自逸, 刘颖斌, 等. 胃癌合并急性消化道大出血的处理和手术策略探讨[J/CD]. *中华普外科手术学杂志(电子版)*, 2021, 15(2):224-227. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3946.2021.02.029.
- [16] Ishigami H, Yamaguchi H, Yamashita H, et al. Surgery after intraperitoneal and systemic chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis or positive peritoneal cytology findings[J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(Suppl 1): 128-134. DOI: 10.1007/s10120-016-0684-3.
- [17] Chen GM, Yuan SQ, Nie RC, et al. Surgical outcome and long-term survival of conversion surgery for advanced gastric cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(11): 4250-4260. DOI: 10.1245/s10434-020-08559-7.
- [18] Ye Z, Zeng Y, Wei S, et al. Short-term survival and safety of apatinib combined with oxaliplatin and S-1 in the conversion therapy of unresectable gastric cancer [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1):702. DOI: 10.1186/s12885-021-08459-3.
- [19] Abdulrahman GO. The effect of multidisciplinary team care on cancer management [J]. *Pan Afr Med J*, 2011, 9:20. DOI: 10.4314/pamj.v9i1.71195.
- [20] 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.
- [21] Shinohara T, Maeda Y, Hamada T, et al. Survival benefit of surgical treatment for liver metastases from gastric cancer[J]. *J Gastrointest Surg*, 2015, 19(6): 1043-1051. DOI: 10.1007/s11605-015-2775-6.
- [22] 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.
- [23] Qiu MZ, Shi SM, Chen ZH, et al. Frequency and clinicopathological features of metastasis to liver, lung, bone, and brain from gastric cancer: a SEER-based study [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(8): 3662-3672. DOI: 10.1002/cam4.1661.
- [24] 高云鹤, 郝洪庆, 商亮, 等. 基于真实世界数据的胃癌肝转移全国多中心回顾性队列研究(RECORD研究)年度报告[J]. *中国实用外科杂志*, 2024, 44(1):89-97. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2024.01.15.
- [25] Baba M, Hokita S, Natsugoe S, et al. Paraaortic lymphadenectomy in patients with advanced carcinoma of the upper-third of the stomach [J]. *Hepatogastroenterology*, 2000, 47(33):893-896.
- [26] Yonemura Y, Wu CC, Fukushima N, et al. Randomized clinical trial of D2 and extended paraaortic lymphadenectomy in patients with gastric cancer [J]. *Int J Clin Oncol*, 2008, 13(2): 132-137. DOI: 10.1007/s10147-007-0727-1.
- [27] Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(5):453-462. DOI: 10.1056/NEJMoa.0707035.

- [28] Tokunaga M, Ohyama S, Hiki N, et al. Can superextended lymph node dissection be justified for gastric cancer with pathologically positive para-aortic lymph nodes? [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(8): 2031-2036. DOI: 10.1245/s10434-010-0969-4.
- [29] Oyama K, Fushida S, Kinoshita J, et al. Efficacy of pre-operative chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 (DCS therapy) and curative resection for gastric cancer with pathologically positive para-aortic lymph nodes[J]. *J Surg Oncol*, 2012, 105(6): 535-541. DOI: 10.1002/jso.22125.
- [30] 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.
- [31] Guner A, Yildirim R. Surgical management of metastatic gastric cancer: moving beyond the guidelines [J]. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4: 58. DOI: 10.21037/tgh.2019.08.03.
- [32] Khan H, Johnston FM. Current role for cytoreduction and HIPEC for gastric cancer with peritoneal disease [J]. *J Surg Oncol*, 2022, 125(7):1176-1182. DOI: 10.1002/jso.26894.
- [33] Yonemura Y, Fujimura T, Nishimura G, et al. Effects of intraoperative chemohyperthermia in patients with gastric cancer with peritoneal dissemination [J]. *Surgery*, 1996, 119(4): 437-444. DOI: 10.1016/s0039-6060(96)80145-0.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] 程向东,季加孚. 胃癌卵巢转移诊断和治疗中国专家共识 (2021 版)[J]. *中国肿瘤*, 2022,31(2):81-87. DOI:10.11735/j.issn.1004-0242.2022.02.A001.
- [37] Rosa F, Marrelli D, Morgagni P, et al. Krukenberg tumors of gastric origin: the rationale of surgical resection and perioperative treatments in a multicenter western experience [J]. *World J Surg*, 2016, 40(4): 921-928. DOI: 10.1007/s00268-015-3326-8.
- [38] Okamoto K, Yamamura A, Tanaka N, et al. A case of multiple gastric GIST with lymph nodes metastases in a young woman [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2022, 49(13): 1850-1852.
- [39] Kim HH, Han SU, Kim MC, et al. Prospective randomized controlled trial (phase III) to comparing laparoscopic distal gastrectomy with open distal gastrectomy for gastric adenocarcinoma (KLASS 01)[J]. *J Korean Surg Soc*, 2013, 84(2):123-130. DOI: 10.4174/jkss.2013.84.2.123.
- [40] Huang C, Liu H, Hu Y, et al. Laparoscopic vs open distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer: five-year outcomes from the CLASS-01 randomized clinical trial [J]. *JAMA Surg*, 2022, 157(1): 9-17. DOI: 10.1001/jamasurg.2021.5104.
- [41] Ramos RF, Scaloni FM, Scaloni MM, et al. Staging laparoscopy in gastric cancer to detect peritoneal metastases: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2016, 42(9):1315-1321. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.06.401.
- [42] Irino T, Sano T, Hiki N, et al. Diagnostic staging laparoscopy in gastric cancer: a prospective cohort at a cancer institute in Japan [J]. *Surg Endosc*, 2018, 32(1): 268-275. DOI: 10.1007/s00464-017-5673-z.
- [43] Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(11):2069-2077. DOI: 10.1200/JCO.2004.08.026.
- [44] Son T, Sun J, Choi S, et al. Multi-institutional validation of the 8th AJCC TNM staging system for gastric cancer: analysis of survival data from high-volume Eastern centers and the SEER database [J]. *J Surg Oncol*, 2019, 120(4):676-684. DOI: 10.1002/jso.25639.
- [45] 黄昌明,林建贤,郑朝辉,等. 淋巴结清扫总数和阴性淋巴结数对根治性远端胃大部切除胃癌患者预后的影响[J]. *中华外科杂志*, 2010,48(15):1125-1129. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2010.15.002.
- [46] Schwarz RE, Smith DD. Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable gastric cancer of advanced stage [J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(2):317-328. DOI: 10.1245/s10434-006-9218-2.
- [47] Nakamura M, Ojima T, Nakamori M, et al. Conversion surgery for gastric cancer with peritoneal metastasis based on the diagnosis of second-look staging laparoscopy [J]. *J Gastrointest Surg*, 2019, 23(9):1758-1766. DOI: 10.1007/s11605-018-3983-7.
- [48] Jin S, Wei Y, Wang Q, et al. Prediction of surgical benefit in gastric cancer patients with peritoneal metastasis treated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy [J]. *Updates Surg*, 2024, 76(7):2663-2674. DOI:10.1007/s13304-024-01989-y