

# 胃癌腹膜转移研究之策略

戴冬秋

戴冬秋, 中国医科大学附属第一医院肿瘤科、辽宁省胃癌分子病理重点实验室 辽宁省沈阳市 110001

戴冬秋, 男, 1963-10-04 生, 辽宁省凤城市人, 蒙古族, 中国医科大学医学博士, 教授, 主任医师, 博士生导师. 2000-2002 年美国 M.D. 安德森癌症中心博士后研究员, 中国抗癌协会全国胃癌专业委员会委员, 《CMJ》及《世界华人消化杂志》等 5 刊编委及审稿人. 主要从事肿瘤外科、化疗及生物治疗等工作, 专于胃癌转移分子机制及早期预测与阻断的基础和临床研究.

国家自然科学基金项目, No. 30271477

教育部留学回国人员科研启动基金项目, No. 2002-247

辽宁省自然科学基金项目, No. 972273, No. 001037

通讯作者: 戴冬秋, 110001, 辽宁省沈阳市和平区南京北街 155 号, 中国医科大学附属第一医院肿瘤科、辽宁省胃癌分子病理重点实验室. daidq63@163.com

电话: 024-23256666-6227

收稿日期: 2005-03-01 接受日期: 2005-03-11

## 摘要

腹膜复发转移是胃癌根治术后复发的主要形式, 成为影响胃癌疗效的关键问题. 胃癌腹膜播散转移的形成是一个多因素参与、多阶段的复杂病理生理过程, 其中, 腹膜亚临床转移的早期预测与及时阻断尤为重要. 本文评述了胃癌腹膜转移机制、早诊、预防及治疗的研究进展和策略, 着重分析了进展期胃癌根治术后腹膜亚临床转移早期预测方法及预防措施的地位与存在问题.

**关键词:** 胃癌; 腹膜转移; 预测; 治疗

戴冬秋. 胃癌腹膜转移研究之策略. 世界华人消化杂志 2005;13(9):1049-1051  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/1049.asp>

## 0 引言

就我国而言, 胃癌仍是消化系统最常见的恶性肿瘤, 其死亡率仍居恶性肿瘤首位. 临床上诊治的多为进展期胃癌患者, 即使进行了根治性手术等治疗, 其术后 5 a 生存率仍徘徊不前, 究其原因主要是术后复发转移问题, 其中约 50% 左右的患者存在腹膜复发转移, 导致死亡<sup>[1]</sup>, 表明腹膜是胃癌的常见转移部位. 腹腔内脱落癌细胞的存在是进展期胃癌根治术后腹膜复发转移的前提, 因此, 进展期胃癌根治术的现代理念是必需充分切除原发癌肿, 彻底清除胃周淋巴结, 完全杀灭腹腔脱落癌细胞. 三者中任何一点处理不完善, 均可导致治疗失败. 检测与杀灭腹腔脱落癌细胞已成为外科医师的一项重要工作内容, 有效的预测与控制腹膜转移亦是当今提高进展期胃癌疗效的关键课题之一. 因此, 同道们应加强协作, 集中攻关, 针对进展期胃癌腹膜复发转移机制、预测方法及阻断措施等问题制定相应研究策略, 进而指导胃癌的合理治疗, 降低腹膜复发转移率, 改善预后.

## 1 胃癌腹膜转移机制的研究

尽管胃癌腹膜复发转移的机制目前尚未明了, 但已有的研究表明, 胃癌腹膜播散转移是一个多阶段、多因素参与的复杂过程. 其基本步骤包括: (1) 癌细胞脱落入腹腔, 主要源于浸透浆膜的胃癌原发灶, 当然亦包括来自于腹腔淋巴结或脏器转移灶. 此外, 部分因素为医源性播散, 如术中解剖分离、残留血块、切断端淋巴管癌细胞溢出等. (2) 脱落癌细胞保持活性, 在腹腔内游走并黏附于腹膜. (3) 癌细胞着床, 增殖侵袭, 新生血管形成, 发展成转移癌结节.

目前认为进展期胃癌术后腹膜复发转移的主要机制是“种子-土壤”学说. 前述脱落的具有活性的胃癌细胞即为“种子”, “种子”的活性可影响腹膜形态发生变化, 间皮细胞分离, 甚至脱落<sup>[2]</sup>, 而且手术造成的腹膜创伤, 使腹膜间皮下细胞外基质暴露, 即形成所谓的“土壤”. 此外, Hagiwara *et al* 于 1993 年提出乳斑学说, 认为大网膜乳斑为腹膜上的淋巴样组织. 此处间皮细胞排列并非连续, 有助于脱落胃癌细胞种植<sup>[3]</sup>. 成纤维细胞增生, 纤维蛋白将腹腔内癌栓截留于受创伤的腹膜表面亦是术后腹膜复发转移的原因之一.

关于胃癌腹膜转移的分子机制, 国内外学者从不同角度进行了大量研究, 认为黏附分子参与其中, 主要包括 E-钙黏附素,  $\beta_1$  整合素, CD44 及 CEA 等<sup>[4-10]</sup>. 此外,  $\beta$ -葡萄糖醛酸酶、基质金属蛋白酶(MMP)等蛋白水解酶, 细胞动力因子及新生血管形成与增殖亦是腹膜转移相关的重要因素<sup>[11-14]</sup>. 尽管国内学者在此领域做了许多工作, 所涉及的范围亦较广, 但许多文章为阶段性工作, 尚缺乏系统性与连续性, 多为跟踪性或重复性研究, 原创性内容并不多, 反映出目前的研究与国际水平尚有一定差距, 这些问题亟待解决.

## 2 胃癌腹膜转移的早诊与预测

腹膜转移的早期难于诊断, 为“亚临床”状态, 出现肠梗阻和腹水时即为晚期. 借助超声、CT 等影像学手段、腹腔镜及腹腔穿刺抽吸腹水查癌细胞等办法多可确诊, 在此不再赘述. 如何提高胃癌根治术后腹膜亚临床转移的早期预测水平是目前的热点和难点, 结合我们的系列研究工作与文献报道情况, 主要包

括以下问题: (1) 胃癌原发灶生物学行为与腹腔脱落癌细胞检测. 腹腔内大量具有活性的脱落癌细胞的存在是胃癌根治术后腹膜复发转移的先决条件, 1998年日本胃癌学会把胃癌腹腔脱落癌细胞列入分期的一项重要诊断指标<sup>[15]</sup>. 因此, 腹腔冲洗液细胞学检查仍是目前胃癌腹膜亚临床转移早期预测的最常用方法和金标准. 但并非所有浸透浆膜的进展期胃癌均能检测出腹腔脱落癌细胞, 80年代我们率先在国内开展此项研究发现, 胃癌浆膜类型及受浸面积与癌细胞脱落关系密切, 浆膜受浸时, 腹腔脱落胃癌细胞阳性率达43.2%; 受浸面积超过20 cm<sup>2</sup>者, 腹腔脱落癌细胞阳性率大于60%, 且脱落癌细胞阳性者90%以上为臃肿与多彩弥漫型<sup>[16-18]</sup>. 目前, 术前影像学、超声内镜判定浆膜受浸状态, 术中胃癌浆膜类型判定、腹腔冲洗液细胞学及相关因子检查已成为我们早期预测胃癌腹膜亚临床转移较为有效的常规手段. (2) 腹腔冲洗液的分子标志物检查. 据国内外文献报告, 目前常用的指标包括CEA、E-cadherin、CD44、整合素 $\alpha_2\beta_1$ 、 $\beta$ -葡萄糖醛酸酶、MMP-2、MMP-7、Survivin、L3-PP、Reg-IV、DCC、CK20、TGF- $\beta$ 、VEGF、IV型胶原和层粘连蛋白等<sup>[6-14, 19-23]</sup>, 最近有报道检测腹腔冲洗液中基因启动子甲基化水平对预测腹膜亚临床转移有一定意义. 腹腔冲洗液中肿瘤分子标志物检测除了常规手段外, 近年来RT-PCR方法检查基因mRNA表达水平得到广泛应用, 其敏感性较传统方法有所提高. 但总体上这些分子标志物尚存在特异性、敏感性、检查方法或技术的标准化程度及实用性等方面的不足, 其临床应用价值仍需进一步验证. 尽管目前国内外大量实验与临床研究表明, 进展期胃癌腹膜转移早期预测的分子标志物候选者众多, 但迄今国内外的基础研究尚未找到一种公认的进展期胃癌腹膜转移早期预测的分子标志物, 临床上更是如此, 仅能做辅助诊断参考指标之一, 即目前进展期胃癌腹膜转移预测尚缺乏有效的分子标志物. 因此, 在筛选胃癌腹膜转移早期预测的分子标志物方面, 应加强基础和临床研究的联系, 着眼于高起点, 鼓励原创性研究, 加强多中心合作, 使基础研究的新成果能尽快过渡到临床应用, 提高临床诊断水平, 指导胃癌亚临床转移的合理防治. 就目前而言, 术前、术中胃癌原发灶浆膜受浸程度、面积及类型的判定, 术中腹腔冲洗液脱落癌细胞检查及肿瘤分子标志物水平的联合检测, 仍是临床上早期预测进展期胃癌根治术后腹膜亚临床转移的有效策略.

### 3 胃癌腹膜转移的防治策略

迄今为止, 关于进展期胃癌腹膜转移的防治尚无一套标准方案. 进展期胃癌腹膜转移者的5 a生存率低

于20%, 对于已经发生腹膜转移者, 若转移性病灶分布较局限, 可采用腹膜切除术(Peritonectomy)治疗, 辅以术前、术中和术后腹腔化疗. 对转移广泛者, 除了对症处理外, 可适当进行腹腔化疗及生物治疗. 典型的胃癌腹膜转移是疾病的晚期表现, 目前的治疗效果仍不十分理想, 因此, 在胃癌腹膜转移亚临床阶段即给予及时有效的阻断显得尤为重要. 首先, 就外科医生而言, 术中的严格无瘤操作观念和技术是预防胃癌细胞在腹腔医源性播散的重要环节; 其次, 术中封闭癌细胞露出面, 尽量防止血液流入腹腔, 不用纱布擦拭手术野外脏器, 以避免增加癌细胞黏附腹膜的因素; 最后, 术中关腹前的大量液体腹腔冲洗和腹腔温热灌注化疗(CHPP)亦是目前常用的比较有效的腹膜亚临床转移预防办法. 我们经过20 a的基础和临床系列研究表明, 关腹前用含表面活性剂的温热低渗液4 000 mL进行腹腔灌注, 可明显提高进展期胃癌根治术后患者的5 a生存率, 降低腹膜复发率, 无明显毒副作用, 方法简便, 具有较强的可操作性, 易于推广<sup>[24-29]</sup>. 国外文献报道, 术中腹腔温热灌注化疗防治胃癌腹膜亚临床或临床微转移有一定效果<sup>[30]</sup>, 但该方法操作稍复杂, 有一定副作用, 不宜于临床上广泛应用. 此外, 胃癌根治术后早期腹腔化疗已成为目前防治进展期胃癌根治术后腹膜亚临床转移的常规手段, 腹腔化疗的药代动力学研究表明, 腹腔内用药具有作用时间长和维持药物高浓度的明显特点<sup>[31]</sup>. 在延长药物腹腔作用时间及药效学等方面, 许多学者进行了探索, 如开发缓释剂型、增敏剂等. 近年来, 随着新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy)的兴起, 胃癌术前腹腔化疗亦成为胃癌腹膜亚临床转移防治的一种尝试, Yano *et al*最新研究报告认为, 以铂类药物为主的胃癌术前腹腔化疗是安全的, 对浆膜受浸的进展期胃癌腹膜亚临床转移有一定防治作用<sup>[32-33]</sup>, 但其疗效尚需多中心大样本研究验证, 而且严格掌握应用标准和适应证.

总之, 胃癌术后腹膜亚临床转移早诊和防治研究任重而道远, 目前亟待加强基础与临床研究相结合, 注重系统性和连续性, 加强地区间、国内外的多中心协作, 以期建立一整套规范的、实用的胃癌腹膜亚临床及临床转移诊治体系, 提高胃癌腹膜转移预测与防治水平.

### 4 参考文献

- 1 Maehara Y, Hasuda S, Koga T, Tokunaga E, Kakeji Y, Sugimachi K. Postoperative outcome and sites of recurrence in patients following curative resection of gastric cancer. *Br J Surg* 2000;87:353-357
- 2 Kiyasu Y, Kaneshima S, Koga S. Morphogenesis of peritoneal metastasis in human gastric cancer. *Cancer Res* 1981;41:1236-1239

- 3 Hagiwara A, Takahashi T, Sawai K, Taniguchi H, Shimotsu M, Okano S, Sakakura C, Tsujimoto H, Osaki K, Sasaki S. Milky spots as the implantation site for malignant cells in peritoneal dissemination in mice. *Cancer Res* 1993;53:687-692
- 4 戴冬秋, 陈峻青, 徐蕾, 赵凤凯, 吴东瑛. 胃癌组织中 E-钙黏附素表达的定量检测及临床病理学评价. *中华医学杂志* 1997;77:668-671
- 5 戴冬秋, 陈峻青, 徐惠绵, 王舒宝, 赵凤凯, 王梅先. E-钙黏附素及  $\alpha$ -连接素的表达与胃癌生物学行为及淋巴结转移规律的关系. *中华肿瘤杂志* 2001;23:35-38
- 6 杨军, 戴冬秋. 胃癌原发灶与转移灶 E-钙黏附素 mRNA 表达水平的比较研究. *中华肿瘤杂志* 2005;27:25-28
- 7 Matsuoka T, Yashiro M, Nishimura S, Inoue T, Fujihara T, Sawada T, Kato Y, Seki S, Hirakawa-Ys Chung K. Increased expression of  $\alpha$ 2 $\beta$ 1-integrin in the peritoneal dissemination of human gastric carcinoma. *Int J Mol Med* 2000;5:21-25
- 8 Nishimura S, Chung YS, Yashiro M, Inoue T, Sowa M. CD44H plays an important role in peritoneal dissemination of scirrhous gastric cancer cells. *Jpn J Cancer Res* 1996;87:1235-1244
- 9 戴冬秋, 陈峻青, 赵凤凯, 吴东瑛, 王梅先. 细胞黏附分子 CD44S、CD44V6 在胃癌组织中的表达及其意义. *中华肿瘤杂志* 1998;20:376-379
- 10 徐惠绵, 王剑峰, 王振宁. CEA mRNA、CEA 蛋白及细胞学检测胃癌腹腔液中游离癌细胞的初步评价. *中华肿瘤杂志* 2000;22:45-47
- 11 戴冬秋, 陈峻青, 任常山, 张文范.  $\beta$ -葡萄糖苷酶对胃癌诊断及分型意义的研究. *中华肿瘤杂志* 1992;14:316-317
- 12 Yonemura Y, Endou Y, Fujita H, Fushida S, Bandou E, Taniguchi K, Miwa K, Sugiyama K, Sasaki T. Role of MMP-7 in the formation of peritoneal dissemination in gastric cancer. *Gastric Cancer* 2000;3:63-70
- 13 Fondevila C, Metges JP, Fuster J, Grau JJ, Palacin A, Gastells A, Volant A, Pera M. p53 and VEGF expression are independent predictors of recurrence and survival following curative resection gastric cancer. *Br J Cancer* 2004;90:206-215
- 14 Maeda K, Chung YS, Ogawa Y, Takatsuka S, Kang SM, Ogawa M, Sawada T, Sowa M. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in gastric carcinoma. *Cancer* 1996;77:858-863
- 15 Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma- 2nd English Edition. *Gastric Cancer* 1998;1:10-24
- 16 陈峻青. 胃癌浆膜的分型及其意义. *中华医学杂志* 1986;66:736-738
- 17 刘庆华, 陈峻青. 胃癌浆膜类型、病理特点与腹腔内游离癌细胞关系的临床研究. *中华肿瘤杂志* 1988;10:430-433
- 18 Chen JQ, Liu QH. Identification and classification of serosal invasion, as it relates to cancer cells shedding and surgical treatment in gastric cancer. *Semin Surg Oncol* 1994;10:107-110
- 19 Wang ZN, Xu HM, Jiang L, Zhou X, Lu C, Zhang X. Expression of survivin mRNA in peritoneal lavage fluid from patients with gastric carcinoma. *Chin Med J (Engl)* 2004;117:1210-1217
- 20 Shimomura K, Sakakura C, Takemura M, Takagi T, Fukuda K, Kin S, Nakase Y, Miyagawa K, Ohgaki M, Fujiyama J, Fujita Y, Nakanishi M, Hagiwara A, Shirane M, Okazaki Y, Hayashizaki Y, Yamagishi H. Combination of L-3-phosphoserine phosphatase and CEA using real-time RT-PCR improves accuracy in detection of peritoneal micrometastasis of gastric cancer. *Anticancer Res* 2004;24:1113-1120
- 21 Sakakura C, Takemura M, Hagiwara A, Shimomura K, Miyagawa K, Nakashima S, Yoshikawa T, Takagi T, Kin S, Nakase Y, Fujiyama J, Hayashizaki Y, Okazaki Y, Yamagishi H. Overexpression of dopa decarboxylase in peritoneal dissemination of gastric cancer and its potential as a novel marker for the detection of peritoneal micrometastases with real-time RT-PCR. *Br J Cancer* 2004;90:665-671
- 22 Mori K, Aoyagi K, Ueda T, Danjoh I, Tsubosa Y, Yanagihara K, Matsuno Y, Sasako M, Sakamoto H, Mafune K, Kaminishi M, Yoshida T, Terada M, Sasaki H. Highly specific marker genes for detecting minimal gastric cancer cells in cytology negative peritoneal washings. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;313:931-937
- 23 Miyagawa K, Sakakura C, Kin S, Nakase Y, Fukuda K, Hagiwara A, Okazaki Y, Hayashizaki Y, Yamagishi H. Over expression of Reg IV in peritoneal dissemination of gastric cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2004;31:1909-1911
- 24 陈峻青, 张忠彪, 宫伟, 董明, 杨广育, 李宏. 低渗液、温热对体外培养胃癌细胞系 MGC-803 杀伤效应的研究. *中华肿瘤杂志* 1991;13:97-99
- 25 董怡民, 陈峻青. 表面活性剂加强双蒸馏水对体外培养胃癌细胞系 MGC-803 杀伤效应的实验研究. *中华肿瘤杂志* 1994;16:318
- 26 Dai DQ, Chen JQ, Yuan Y, Dong M, Wang MX, Wang SB, Qi CL, Liang HW. The effect of hypo-osmolar solutions with hibitane on shed cancer cells in peritoneal cavity of patients with gastric cancer. *Chin J Cancer Res* 1995;7:148-152
- 27 徐惠绵, 陈峻青, 何三光. 温热低渗液、洗必泰、卡铂对胃癌腹膜移植瘤增殖活性的影响. *中华肿瘤杂志* 1997;19:270-273
- 28 陈峻青, 王舒宝, 徐惠绵, 刘庆华, 戴冬秋, 单吉贤, 梁洪伟. 胃癌根治切除并温热低渗液腹腔灌洗的疗效分析. *中华医学杂志* 2001;81:730-732
- 29 Chen JQ, Xu HM, Dai DQ, Liu QH, Dong YM, Wang SB. The effect of thermal double distilled water on gastric cancer cell line and its effect in peritoneal lavage during radical gastrectomy. *Chine German J Clin Oncol* 2002;1:185-189
- 30 Yonemura Y, Bandou E, Kinoshita K, Kawamura T, Takahashi S, Endou Y, Sasaki T. Effective therapy for peritoneal dissemination in gastric cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:635-648
- 31 王娟, 陈峻青. 卡铂腹腔化疗药代动力学实验研究. *中华肿瘤杂志* 1994;16:196-198
- 32 Yano M, Yasuda T, Fujiwara Y, Takiguchi S, Miyata H, Monden M. Preoperative intraperitoneal chemotherapy for patients with serosa-infiltrating gastric cancer. *J Surg Oncol* 2004;88:39-43
- 33 Yonemura Y, Kawamura T, Bando E, Takahashi S, Sawa T, Yoshimitsu Y, Obata T, Endo Y, Sasaki T, Sugarbaker PH. Treatment results of peritoneal dissemination from gastric cancer by neoadjuvant intraperitoneal-systemic chemotherapy. *Gan To Kagaku Ryoho* 2004;31:1723-1726