

胃癌肝转移的分子机制研究进展及综合治疗

熊清泉, 王道荣, 梁 勇

熊清泉, 中南大学湘雅二院普通外科 湖南省长沙市 410083

王道荣, 江苏省苏北人民医院普通外科 江苏省扬州市 225001

梁勇, 扬州大学 江苏省扬州市 225001

王道荣, 教授, 主任医师, 博士生导师, 从事胃肠道肿瘤诊治与基础研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81572343.

作者贡献分布: 本文由王道荣指导; 熊清泉完成; 梁勇文献检索.

通讯作者: 王道荣, 教授, 主任医师, 博士生导师, 225001, 江苏省扬州市南通西路98号, 江苏省苏北人民医院普通外科.
daorong666@sina.com
电话: 0514-87373195

收稿日期: 2016-04-29

修回日期: 2016-05-24

接受日期: 2016-05-31

在线出版日期: 2016-06-28

Liver metastases of gastric cancer: Molecular mechanisms and comprehensive therapy

Qing-Quan Xiong, Dao-Rong Wang, Yong Liang

Qing-Quan Xiong, Department of General Surgery, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410083, Hunan Province, China

Dao-Rong Wang, Department of General Surgery, Subei People's Hospital of Jiangsu Province, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Yong Liang, Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81572343.

Correspondence to: Dao-Rong Wang, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, Subei People's Hospital of Jiangsu Province, 98 Nantong West Road, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. daorong666@sina.com

Received: 2016-04-29

Revised: 2016-05-24

Accepted: 2016-05-31

Published online: 2016-06-28

Abstract

The liver is the main target organ of metastasis for gastric cancer. Gastric cancer with liver metastases (GCLM) has a poor prognosis and is a challenge for treatment of patients with gastric cancer. At present the mechanism of liver metastases of gastric cancer is unclear, and there have been no unified treatment guidelines. This paper mainly discusses the molecular mechanism and comprehensive therapy of liver metastases of gastric cancer.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Liver metastases; Molecular mechanisms; Comprehensive therapy

Xiong QQ, Wang DR, Liang Y. Liver metastases of gastric cancer: Molecular mechanisms and comprehensive therapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2823-2829 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2823.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2823>

摘要

肝脏是胃癌最主要的转移靶器官. 胃癌肝转移是导致胃癌患者预后差, 治疗困难的常见

背景资料

胃癌肝转移是导致胃癌患者预后差, 治疗困难的常见原因之一. 本文对近年来胃癌肝转移机制和治疗的进展进行简要综述, 希望能给广大临床和基础工作者带来启发.

同行评议者

邱江锋, 主任医师, 上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科

■ 研发前沿

目前对胃癌肝转移的研究取得一定进展, 对其机制研究和治疗方法的探索成为研究的热点。

原因之一。目前胃癌肝转移的发生机制尚不明确, 且没有形成统一治疗规范。本文就胃癌肝转移的分子机制的研究进展和胃癌肝转移的综合治疗情况进行简要综述。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌; 肝转移; 分子机制; 综合治疗

核心提示: 胃癌肝转移的分子机制研究为胃癌肝转移的治疗提供新方向, 综合治疗手段的创新提高胃癌肝转移患者生存率, 为胃癌肝转移患者带来新希望。

熊清泉, 王道荣, 梁勇. 胃癌肝转移的分子机制研究进展及综合治疗. 世界华人消化杂志 2016; 24(18): 2823-2829 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2823.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2823>

0 引言

根据2012年世界卫生组织全球肿瘤流行病学统计数据显示, 在全世界范围内, 胃癌在恶性肿瘤中发病率排名第五, 每年新发患者约952000例(占总数的6.8%)。同时, 也是死亡率排名第三的恶性肿瘤, 每年死亡约723000例(占总数的8.8%)^[1]。据统计在我国胃癌发病率和死亡率仅次于肺癌分别为每35.02/100000例和26.08/100000例^[2]。胃癌预后不佳, 5年生存率仅有40%左右, 主要原因包括局部复发和其他器官的转移^[3]。肝脏是胃癌转移的主要靶器官, 胃癌肝转移(gastric cancer with liver metastases, GCLM)发生率约为17%-29%^[4]。胃癌一旦出现肝转移, 绝大多数治疗手段均无明显效果, 也正是胃癌患者死亡的主要原因之一, 其5年生存率仅有15%-30%^[5]。尽管经过多年研究, 胃癌肝转移发生的分子机制尚未得到精确的证实, 也没有明确的规范化治疗方案, 胃癌肝转移一直是胃癌治疗的棘手问题。随着肿瘤分子生物学的进一步研究及多学科诊疗模式的深化, 胃癌肝转移的治疗困境将有所改善。

GCLM是指原发灶来自胃癌的肝脏损害, 并需要影像学、组织学或手术探查证实。根据肝转移出现的时期与胃癌原发灶出现的关系, 可将GCLM分为同时性肝转移和异时性肝转移, 但对其具体的时间定义目前尚无统一意见^[6]。有报道显示: 约有2.0%-9.9%原发性胃癌

患者, 在术前诊断或在手术探查中发现存在肝转移, 同时, 约有13.5% -30.0%的转移发生原发胃癌治疗之后^[7]。血行播散、淋巴传播以及原发肿瘤的浆膜侵犯是胃癌转移到肝脏的主要方式。其过程包括胃癌细胞侵袭定植; 肝脏微环境及肝细胞板结构改变形成癌巢; 转移癌血管发生^[8]。这些过程中都离不开相关信号通路和分子的积极参与, 也为GCLM诊断治疗提供了新的研究方向。目前, 针对GCLM的治疗手段主要包括“根治性”手术、原发灶姑息性切除、全身化疗、转移灶消融治疗以及经肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)介入治疗等, 但尚未达成共识。本文就GCLM分子机制和综合治疗研究进展简要综述。

1 胃癌肝转移相关分子机制

GCLM即胃癌细胞同归淋巴回流、血行播散或直接侵犯的途径定植于肝脏组织并于肝脏机制建立通路继续增殖生长, 并重复此过程促进癌灶生长和转移。他不仅遵循肿瘤侵袭转移的一般规律, 又具有他的独特之处。因为肝脏具有独特的解剖学和生理学特征: (1)肝脏拥有两套血液供应系统, 血液供应80%来自门静脉而20%来自肝动脉; (2)肝脏组织结构致密, 80%的体积由肝细胞占据, 间质组织少, 缺少真正具有基膜的肝血窦网状内皮细胞, 同时含有一定的肝巨噬细胞(Kupffer细胞)。这些使转移性肝癌可以利用自身血管获取血液滋养, 导致肿瘤细胞和肝先天性免疫系统之间的相互作用具有双重效果: 一方面, 有效防御能消除一部分恶性细胞; 另一方面, 肝血窦内皮细胞和Kupffer细胞释放的NO、ILFN-g和活性氧引起炎症反应可以促进肿瘤细胞对内皮细胞黏附作用和增强其迁移能力。由此可见, GCLM的特殊微环境对肝转移的发生起到重要影响。其中的大量分子及基因的参与和相互作用, 促进着胃癌肝转移的发展^[8,9]。

1.1 趋化因子和趋化因子受体 趋化因子是一小分子细胞因子家族蛋白。趋化因子蛋白的共同结构特征包括: 分子量小(约8-10 kDa); 有4个位置保守的半胱氨酸残基以保证其三级结构^[10]。这些小蛋白因其具有定向细胞趋化作用而得名, 可通过结合G蛋白受体发挥生物学作用。趋化因子不仅参与免疫应答, 同时也参与肿瘤的发生发

展^[11]. 在胃癌中, 趋化因子和趋化因子受体能够调节肿瘤细胞与肿瘤微环境之间的迁移活动, 也能够通过调控肿瘤的发生、增长、侵袭和转移直接影响肿瘤的发展^[12].

很多研究发现趋化因子受体CXCR4表达与肿瘤侵袭行为密切相关, 比如恶性肿瘤的浸润和转移^[13,14]. CXCL12结合活化的CXCR4能具有上调胃癌细胞中MMP-2、MMP-7的表达作用, 同时胃癌组织中CXCR4的表达也与MMP-2、MMP-7的表达密切相关. 不仅如此, 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径也受CXCR4调控. CXCL12刺激CXCR4活化增加活化的蛋白酶激酶的分泌, 从而激活丝裂原活化蛋白激酶MAPK, 又称细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)^[15,16]. 还有研究^[17]发现用原位杂交技术检测肿瘤组织中胃癌细胞, 其中66%的肿瘤细胞CXCR7是阳性, 出现转移灶的淋巴结CXCR7呈强阳性, 而无转移灶的淋巴结CXCR7呈阴性, 表明决定胃癌淋巴结转移的重要因素是在于原位肿瘤细胞CXCR7的表达. Cheng等^[18]发现在胃癌中, 高表达CXCL1胃癌细胞表现出更强的迁徙和侵袭能力, 而沉默CXCL1或CXCL2表达能显著降低相同胃癌细胞的迁徙和侵袭能力. 综上可见趋化因子对胃癌肝转移起到了重要作用.

1.2 基质金属蛋白酶 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是一组具有高度同源性的锌依赖内肽酶, 因其需要Ca²⁺、Zn²⁺等金属离子作为辅助因子而得名. 至今MMP家族发现至少有26个成员, 分别称作MMP1-26. MMPs几乎能降解细胞外基质中的各种蛋白成分, 破坏阻止肿瘤细胞侵袭的组织学屏障, 从而在肿瘤细胞的浸润、转移和血管生成过程中发挥重要作用, 促进胃癌肝转移发生^[19].

MMP-7是MMPs家族中最小的且是由肿瘤细胞特异性表达的酶类, 又称为机制溶解素. MMP-7还能够激活MMP-2、MMP-9在细胞外基质(包括IV型胶原蛋白)溶解中起到核心作用^[20,21]. Yonemura等^[22]发现MMP-7不仅与肿瘤浆膜侵犯正相关, 还能促进肿瘤淋巴转移、低分化、腹膜转移等. Liu等^[23]对214例胃癌切片免疫组织化学检测均观察到MMP-7的表达, 且癌巢深处肿瘤细胞MMP-7表达更明显. 侵入到固有肌层和II-IV期的胃癌组织中

MMP-7标记指数明显高于侵入黏膜层和I期胃癌组织. Chen等^[24]的研究也证实MMP-7与胃癌侵袭深度、CD44v6正相关, 且促进胃癌侵袭转移.

1.3 肝细胞生长因子 肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)是c-MET的配体. 在经典的HGF/c-MET信号通路中, HGF与c-MET结合, c-MET羧基端结构中酪氨酸残基磷酸化, 激活下游的MAPK、PI3K和Rac1-Cdc42通路, 参与细胞信号转导、细胞骨架重排的调控, 从而促使肿瘤的生长、侵袭及转移^[25]. 有报道^[26]c-MET表达与胃癌发展, 肝转移密切相关, 可能成为胃癌肝转移患者的实用检测指标. Li等^[27]对114例胃癌组织切片进行免疫组织化学检测发现HGF和c-MET的表达率分别为64%和82.4%. 其统计分析显示: c-MET的高表达与胃癌分期及淋巴结转移情况显著相关. 孙燕来等^[28]研究发现胃癌患者的淋巴结转移、HGF表达、c-MET表达与胃癌肝转移相关, 但其浸润深度、分化程度与胃癌肝转移并无明显关系. 同时, HGF在原发癌和肝转移癌中表达存在显著差异; c-MET在原发癌和肝转移癌中的表达无显著差异. 可以推断HGF和c-MET参与胃癌肝转移的发生, 并起重要作用.

1.4 黑色素瘤抗原A 黑色素瘤抗原A(melanoma antigen, MAGE-A)表达产物是一种肿瘤排斥抗原, 可在肿瘤细胞表面与人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)分子结合, 由细胞毒T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)特异性识别, 产生效应CTL, 杀伤肿瘤细胞^[29]. 早期MAGE-A只是在睾丸和胚胎组织中被发现, 近来越来越多的研究发现MAGE与胃癌的侵袭转移密切相关, Suzuki等^[30]在九个胃癌肝转移患者中发现有8个MAGE-A10 mRNA阳性, 且在肝转移肿瘤中MAGE-A10 mRNA和MAGE-A蛋白的表达明显高于无肝转移的肿瘤. 他们还发现MAGE-A10基因的表达与生存率降低明显相关, 同时在同时性胃癌肝转移中MAGE-A10 mRNA表达(87.0%)比异时性胃癌肝转移表达高(72.2%), 但不具有统计学意义. 还有研究^[31]发现, MAGE-A10特异于表达于胃癌肝转移中, 因为他只在2%的原发性结肠癌患者中发现表达, 而在结肠癌肝转移患者中并没有表达. 因此我们可以得出MAGE-A10基因可能是参与胃癌肝转移的特异性基因, 并可能

■ 相关报道

胃癌肝转移是晚期胃癌预后差的主要原因之一, 对其的机制研究和治疗方式进展报道层出不穷, 所以NCCN, JGCA等指南及各大临床研究每年都会有更新.

■ 创新盘点

目前胃癌肝转移基础研究和治疗都在进一步探索中, 对于其发生发展机制及有效治疗发展的总结不多。因此, 对相关靶点研究和各治疗手段疗效的综合分析十分必要。

成为胃癌肝转移诊疗的标志物。

1.5 *KAI1* *KAI1* 基因首次由Dong等^[32]在前列腺癌中发现, *KAI1* 表达并不影响肿瘤细胞的体外生长, 但可提高非钙依赖的细胞凝聚能力, 抑制细胞的运动能力和侵袭能力, 使细胞对纤黏连蛋白的结合力及细胞的迁移能力下降^[33]。此外, *KAI1* 基因表达还能明显降低肿瘤细胞在体内的吞噬活性, 减少静脉注射肿瘤细胞在肺部所形成的集落数^[34]。Guan-Zhen等^[35]通过免疫组织化学检测发现*KAI1* 基因主要表达在胃癌及胃癌肝转移灶中, 且胃癌肝转移灶*KAI1* 基因表达明显少于原发灶中。同一时期, Zheng等^[36]通过胃癌肝转移组织芯片发现*KAI1* 基因表达与肝转移呈负相关, 且与侵袭、血管侵入、淋巴转移不相关。因此, *KAI1* 基因很可能是胃癌肝转移的分子基础, 并可以作为标记来检测胃癌肝转移。

此外, 还有很多分子和基因与胃癌肝转移的发生密切相关。OPN、PRLs、HsP90AA1、CCNE1、BUBR1、Y box binding protein 1、HER2、KIT等可能与GCLM呈正相关, nm23-H1、KISS1、GRIM-19、NR4A2等可能与胃癌肝呈负相关。

2 胃癌肝转移的综合治疗

一般情况下GCLM因预后差, 被视为不可治愈的疾病, 对大多数GCLM患者仅给予姑息治疗^[1]。甚至, 美国国立综合癌症网胃癌指南和日本胃癌治疗指南均对M1期胃癌患者采取姑息治疗。但是也有学者不同意将胃癌肝转移早期(孤立转移病灶)作为手术的绝对禁忌证, 且把根治性切除胃癌原发灶和肝转移灶视为让GCLM患者获得潜在治愈效果的唯一治疗方法。目前缺乏针对GCLM的采取治疗手段的选择和对安全性及有效性准确评价, 特别是在多学科精准医疗的今天, 要求我们对GCLM患者制定个性化综合治疗。结合内镜、CT、MRI等检查完成患者的临床诊断, 特别是肝转移患者的早期诊断, 近期文献报道^[37]同时性GCLM早期诊断率为2.2%-4.8%; 做好充分的术前评估, 组织多学科团队(multidisciplinary team, MDT)讨论制定个体化治疗方案, 从而改善患者预后, 提高生存率。

2.1 根治性手术 尽管大多数GCLM均不宜行肝病灶切除, 且仅有约4%-31%GCLM患者肝转移

灶能切除, 可见GCLM的切除率并不乐观^[38,39]。但是根治性手术仍是GCLM的唯一治愈手段, 即对GCLM患者实施针对原发癌灶的D2胃癌切除联合肝转移灶切除。Thelen等^[40]的研究显示符合GCLM手术切除条件的患者行原发病灶和肝转移灶手术切除, 术后5年生存率为60%-80%。Ueda等^[41]报道, 对于未伴有腹膜等其他转移, 且转移灶局限于1个肝叶和2个肝叶可见孤立转移灶的同时性GCLM患者, 行根治性胃癌加肝病灶切除可以明显改善患者预后, 5年生存率可达60%, 而26例未行肝切除术的患者5年生存率为0%。Kerkar等^[42]回顾性分析19篇文献发现胃癌切除联合肝病灶切除改善患者预后, 5年生存率可达60%, 中位生存期为9-34 mo。Dittmar等^[43]报道15例手术治疗GCLM患者5年生存率达27%, 中位生存期为48 mo。近来, 日本胃癌协会指南委员会也决定重新制定对可切除M1期患者的治疗方案。Kodera等^[5]分析了近年来六十多篇GCLM手术治疗对患者生存有所改善, 但必须严格选择患者, 把握手术基本原则: (1)原发病灶的根治切除; (2)无其他肝外转移; (3)肝转移灶可切除并要保障残肝脏的功能储备。

2.2 全身化疗 转移性胃癌患者的化疗手段主要有: 新辅助化疗、术后辅助化疗和姑息化疗。大量临床试验表明系统化疗对转移性胃癌患者的生存有明显的改善。Miyagaki等^[44]研究表明姑息性胃癌切除联合全身化疗对于进展期胃癌患者预后有明显改善($P = 0.008$)。Ito等^[45]报道GCLM患者进行替吉奥(S-1)与顺铂联合化疗后, 肝脏肿瘤消失。Kumazu等^[46]报道S-1联合顺铂治疗后MGCLM达到临床完全缓解。尽管如此, 但由于患者耐受性不同, 至今国际上并没有统一的化疗标准方案。2015年NCCN胃癌指南对晚期胃癌推荐首选DCF方案(多西他赛+顺铂+5-氟尿嘧啶), 2015年JGES指南推荐首选替吉奥+顺铂方案, 而欧洲指南则推荐表柔比星+顺铂+5-氟尿嘧啶方案。因此, 要求我们在MDT理念指导下集合患者个人情况预期药物毒性, 优化应用抗癌药物, 选择最佳化疗方案。

2.3 介入消融治疗等 GCLM介入治疗是结合影像技术对肝转移肿瘤精确治疗, 主要包括经肝动脉灌注化疗、经肝动脉栓塞和经肝动脉栓塞化疗TACE等。Vogl等^[47]回顾性分析了52例

诊断为不可切除性GCLM患者TACE术后的生存期及疾病控制率, 结果显示1、2、3年生存率分别为58%、38%、23%, 其中丝裂霉素+吉西他滨+顺铂组的生存时间最长($P = 0.045$), 然而只有肝脏负荷<70%的患者才可以行TACE术。TACE术后并未出现疾病进展或全身化疗毒性。TACE的主要目的是减少肿瘤负荷, 维护肝功能, TACE常作为控制病情进展最后的手段。Wang等^[48]报道TACE减少异时性肝转移的发生, 延长术后肝转移发生的时间, 从而使异时性GCLM患者获益, 中位生存期达32 mo。

目前普遍认为经皮射频消融(radiofrequency ablation, RFA)是治疗原发性和转移性肝癌的有效方法。Kim等^[49]报道胃癌仅有肝转移患者接受“原发病灶切除+RFA”治疗效果明显高于“原发病灶切除+全身化疗”, 可推测RFA可结合或替代肝肿瘤切除来治疗GCLM。Chen等^[50]报道了21例GCLM经过RFA治疗后存活了14 mo, 非常适合孤立转移灶的GCLM患者。

此外, 针对患者不同情况, 还可采取放射治疗、靶向治疗、免疫治疗、基因治疗、补充四氢叶酸、镇痛等支持治疗。

3 结论

GCLM的发生是一个非常复杂的过程, 牵涉到多种基因表达、信号传递、分子介导, 同时还受到组织本身结构和人体动态平衡的内环境影响。并且, 目前GCLM临床研究均存在样本量小的不足且缺乏前瞻性研究。但随着基础医学研究的进步和我们对胃癌肝转移机制的深入研究, 我们将更深入了解GCLM的肿瘤细胞侵袭、血管生成、肿瘤细胞增殖转移等过程的发生, 探索发现到时GCLM的特异性基因或分子, 为GCLM的早期诊断和治疗提供有效靶点。同时, 多学科团队协作和新型辅助治疗的开发, 也将推动GCLM综合治疗的发展, 为GCLM患者提供更合理的个性化治疗方案, 进一步改善患者的预后。

4 参考文献

- 1 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386 [PMID: 25220842 DOI: 10.1002/ijc.29210]
- 2 Zhang S, Lei Z, Li G. A report of cancer incidence and mortality from 34 cancer registries in China,

2006. *China Cancer* 2010; 6: 3
- 3 Thun MJ, DeLancey JO, Center MM, Jemal A, Ward EM. The global burden of cancer: priorities for prevention. *Carcinogenesis* 2010; 31: 100-110 [PMID: 19934210 DOI: 10.1093/carcin/bgp263]
- 4 Kobayashi H, Mochizuki H, Sugihara K, Morita T, Kotake K, Teramoto T, Kameoka S, Saito Y, Takahashi K, Hase K, Oya M, Maeda K, Hirai T, Kameyama M, Shirouzu K, Muto T. Characteristics of recurrence and surveillance tools after curative resection for colorectal cancer: a multicenter study. *Surgery* 2007; 141: 67-75 [PMID: 17188169 DOI: 10.1016/j.surg.2006.07.020]
- 5 Koder Y, Fujitani K, Fukushima N, Ito S, Muro K, Ohashi N, Yoshikawa T, Kobayashi D, Tanaka C, Fujiwara M. Surgical resection of hepatic metastasis from gastric cancer: a review and new recommendation in the Japanese gastric cancer treatment guidelines. *Gastric Cancer* 2014; 17: 206-212 [PMID: 24022130 DOI: 10.1007/s10120-013-0299-x]
- 6 杨洁, 李连顺, 武赞凯, 曹宏泰, 焦作义. 胃癌肝转移治疗进展. *兰州大学学报(医学版)* 2015; 41: 15-19
- 7 Liu J, Chen L. Current status and progress in gastric cancer with liver metastasis. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124: 445-456 [PMID: 21362349 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2011.03.023]
- 8 卫勃, 刘国晓. 胃癌肝转移的机制. *中华胃肠外科杂志* 2014; 17: 728-729
- 9 Jin X, Zhu Z, Shi Y. Metastasis mechanism and gene/protein expression in gastric cancer with distant organs metastasis. *Bull Cancer* 2014; 101: E1-12 [PMID: 24649494 DOI: 10.1684/bdc.2013.1882]
- 10 Balkwill FR. The chemokine system and cancer. *J Pathol* 2012; 226: 148-157 [PMID: 21989643 DOI: 10.1002/path.3029]
- 11 Proudfoot AE. Chemokine receptors: multifaceted therapeutic targets. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 106-115 [PMID: 11910892 DOI: 10.1038/nri722]
- 12 Lee HJ, Song IC, Yun HJ, Jo DY, Kim S. CXC chemokines and chemokine receptors in gastric cancer: from basic findings towards therapeutic targeting. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1681-1693 [PMID: 24587647 DOI: 10.3748/wjg.v20.i7.1681]
- 13 Lee HJ, Kim SW, Kim HY, Li S, Yun HJ, Song KS, Kim S, Jo DY. Chemokine receptor CXCR4 expression, function, and clinical implications in gastric cancer. *Int J Oncol* 2009; 34: 473-480 [PMID: 19148483 DOI: 10.3892/ijo.00000172]
- 14 Zhao BC, Wang ZJ, Mao WZ, Ma HC, Han JG, Zhao B, Xu HM. CXCR4/SDF-1 axis is involved in lymph node metastasis of gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2389-2396 [PMID: 21633638 DOI: 10.3748/wjg.v17.i19.2389]
- 15 Lee HJ, Jo DY. The role of the CXCR4/CXCL12 axis and its clinical implications in gastric cancer. *Histol Histopathol* 2012; 27: 1155-1161 [PMID: 22806902]
- 16 Luker KE, Luker GD. Functions of CXCL12 and CXCR4 in breast cancer. *Cancer Lett* 2006; 238: 30-41 [PMID: 16046252 DOI: 10.1016/j.canlet.2005.06.021]
- 17 Mashino K, Sadanaga N, Yamaguchi H, Tanaka F, Ohta M, Shibuta K, Inoue H, Mori M. Expression of chemokine receptor CCR7 is associated with lymph node metastasis of gastric carcinoma. *Cancer Res* 2002; 62: 2937-2941 [PMID: 12019175]
- 18 Cheng WL, Wang CS, Huang YH, Tsai MM, Liang

应用要点

本文对于胃癌肝转移的研究进展, 对于胃癌肝转移的基础研究和综合诊治有一定指导意义。

■名词解释

精准医疗: 是一种将个人基因、环境与生活习惯差异考虑在内的疾病预防与处置的新兴方法。2015-01-20, 美国总统奥巴马在国情咨文中提出“精准医学计划”, 希望精准医学可以引领一个医学新时代。

- Y, Lin KH. Overexpression of CXCL1 and its receptor CXCR2 promote tumor invasion in gastric cancer. *Ann Oncol* 2011; 22: 2267-2276 [PMID: 21343381 DOI: 10.1093/annonc/mdq739]
- 19 Malemud CJ. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview. *Front Biosci* 2006; 11: 1696-1701 [PMID: 16368548 DOI: 10.2741/1915]
- 20 Fanelli MF, Chinen LT, Begnami MD, Costa WL, Fregnani JH, Soares FA, Montagnini AL. The influence of transforming growth factor- α , cyclooxygenase-2, matrix metalloproteinase (MMP)-7, MMP-9 and CXCR4 proteins involved in epithelial-mesenchymal transition on overall survival of patients with gastric cancer. *Histopathology* 2012; 61: 153-161 [PMID: 22582975 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2011.04139.x]
- 21 Shim KN, Jung SA, Joo YH, Yoo K. Clinical significance of tissue levels of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in gastric cancer. *J Gastroenterol* 2007; 42: 120-128 [PMID: 17351800 DOI: 10.1007/s00535-006-1975-y]
- 22 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 [PMID: 11984713 DOI: 10.1007/PL00011698]
- 23 Liu XP, Kawauchi S, Oga A, Tsushimi K, Tsushimi M, Furuya T, Sasaki K. Prognostic significance of matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) expression at the invasive front in gastric carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 2002; 93: 291-295 [PMID: 11927011 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2002.tb02171.x]
- 24 Chen JQ, Zhan WH, He YL, Peng JS, Wang JP, Cai SR, Ma JP. Expression of heparanase gene, CD44v6, MMP-7 and nm23 protein and their relationship with the invasion and metastasis of gastric carcinomas. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 776-782 [PMID: 15040016 DOI: 10.3748/wjg.v10.i6.776]
- 25 Gherardi E, Birchmeier W, Birchmeier C, Vande Woude G. Targeting MET in cancer: rationale and progress. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 89-103 [PMID: 22270953 DOI: 10.1038/nrc3205]
- 26 Amemiya H, Kono K, Itakura J, Tang RF, Takahashi A, An FQ, Kamei S, Iizuka H, Fujii H, Matsumoto Y. c-Met expression in gastric cancer with liver metastasis. *Oncology* 2002; 63: 286-296 [PMID: 12381909 DOI: 10.1159/000065477]
- 27 Li Y, Chen CQ, He YL, Cai SR, Yang DJ, He WL, Xu JB, Zan WH. Abnormal expression of E-cadherin in tumor cells is associated with poor prognosis of gastric carcinoma. *J Surg Oncol* 2012; 106: 304-310 [PMID: 22231933 DOI: 10.1002/jso.23008]
- 28 孙燕来, 李增军. 肝细胞生长因子及其受体c-Met表达与胃癌肝转移的相关性. *实用医学杂志* 2015; 31: 2634-2637
- 29 Weon JL, Potts PR. The MAGE protein family and cancer. *Curr Opin Cell Biol* 2015; 37: 1-8 [PMID: 26342994 DOI: 10.1016/j.ceb.2015.08.002]
- 30 Suzuki S, Sasajima K, Sato Y, Watanabe H, Matsutani T, Iida S, Hosone M, Tsukui T, Maeda S, Shimizu K, Tajiri T. MAGE-A protein and MAGE-A10 gene expressions in liver metastasis in patients with stomach cancer. *Br J Cancer* 2008; 99: 350-356 [PMID: 18594524 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604476]
- 31 Alves PM, Lévy N, Bouzourene H, Viatte S, Bricard G, Ayyoub M, Vuilleumier H, Givel JC, Halkic N, Speiser DE, Romero P, Lévy F. Molecular and immunological evaluation of the expression of cancer/testis gene products in human colorectal cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2007; 56: 839-847 [PMID: 16960690 DOI: 10.1007/s00262-006-0228-5]
- 32 Dong JT, Lamb PW, Rinker-Schaeffer CW, Vukanovic J, Ichikawa T, Isaacs JT, Barrett JC. KAI1, a metastasis suppressor gene for prostate cancer on human chromosome 11p11.2. *Science* 1995; 268: 884-886 [PMID: 7754374 DOI: 10.1126/science.7754374]
- 33 Takaoka A, Hinoda Y, Satoh S, Adachi Y, Itoh F, Adachi M, Imai K. Suppression of invasive properties of colon cancer cells by a metastasis suppressor KAI1 gene. *Oncogene* 1998; 16: 1443-1453 [PMID: 9525743 DOI: 10.1038/sj.onc.1201648]
- 34 Takaoka A, Hinoda Y, Sato S, Itoh F, Adachi M, Hareyama M, Imai K. Reduced invasive and metastatic potentials of KAI1-transfected melanoma cells. *Jpn J Cancer Res* 1998; 89: 397-404 [PMID: 9617345 DOI: 10.1111/j.1349-7006.1998.tb00577.x]
- 35 Guan-Zhen Y, Ying C, Can-Rong N, Guo-Dong W, Jian-Xin Q, Jie-Jun W. Reduced protein expression of metastasis-related genes (nm23, KISS1, KAI1 and p53) in lymph node and liver metastases of gastric cancer. *Int J Exp Pathol* 2007; 88: 175-183 [PMID: 17504447 DOI: 10.1111/j.1365-2613.2006.00510.x]
- 36 Zheng H, Tsuneyama K, Cheng C, Takahashi H, Cui Z, Nomoto K, Murai Y, Takano Y. Expression of KAI1 and tenascin, and microvessel density are closely correlated with liver metastasis of gastrointestinal adenocarcinoma. *J Clin Pathol* 2007; 60: 50-56 [PMID: 16698949 DOI: 10.1136/jcp.2006.036699]
- 37 Saiura A. Liver Metastases from Stomach Cancer. Noncolorectal, Nonneuroendocrine Liver Metastases. Springer International Publishing, 2015: 131-146
- 38 D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, Turnbull AD, Bains M, Karpeh MS. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 2004; 240: 808-816 [PMID: 15492562 DOI: 10.1097/01.sla.0000143245.28656.15]
- 39 Cheon SH, Rha SY, Jeung HC, Im CK, Kim SH, Kim HR, Ahn JB, Roh JK, Noh SH, Chung HC. Survival benefit of combined curative resection of the stomach (D2 resection) and liver in gastric cancer patients with liver metastases. *Ann Oncol* 2008; 19: 1146-1153 [PMID: 18304963 DOI: 10.1093/annonc/mdn026]
- 40 Thelen A, Jonas S, Benckert C, Lopez-Hänninen E, Neumann U, Rudolph B, Schumacher G, Neuhaus P. Liver resection for metastatic gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 1328-1334 [PMID: 18329229 DOI: 10.1016/j.ejso.2008.01.022]
- 41 Ueda K, Iwahashi M, Nakamori M, Nakamura M, Naka T, Ishida K, Ojima T, Yamaue H. Analysis of the prognostic factors and evaluation of surgical treatment for synchronous liver metastases

- from gastric cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2009; 394: 647-653 [PMID: 18343941 DOI: 10.1007/s00423-008-0311-9]
- 42 Kerkar SP, Kemp CD, Avital I. Liver resections in metastatic gastric cancer. *HPB (Oxford)* 2010; 12: 589-596 [PMID: 20961366 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2010.00224.x]
- 43 Dittmar Y, Altendorf-Hofmann A, Rauchfuss F, Götz M, Scheuerlein H, Jandt K, Settmacher U. Resection of liver metastases is beneficial in patients with gastric cancer: report on 15 cases and review of literature. *Gastric Cancer* 2012; 15: 131-136 [PMID: 21892617 DOI: 10.1007/s10120-011-0080-y]
- 44 Miyagaki H, Fujitani K, Tsujinaka T, Hirao M, Yasui M, Kashiwazaki M, Ikenaga M, Miyazaki M, Mishima H, Nakamori S. The significance of gastrectomy in advanced gastric cancer patients with non-curative factors. *Anticancer Res* 2008; 28: 2379-2384 [PMID: 18751422]
- 45 Ito G, Kubo N, Tanaka H, Muguruma K, Sakurai K, Kimura K, Nagahara H, Noda E, Amano R, Yamada N, Yashiro M, Maeda K, Sawada T, Nakata B, Ohira M, Hirakawa K. [A case of long-term survival after undergoing S-1 based multidisciplinary therapy for liver metastasis of gastric cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2011; 38: 2348-2350 [PMID: 22202378]
- 46 Kumazu Y, Aoyama T, Yamada T, Wada H, Kitani Y, Yamamoto N, Yukawa N, Yoshikawa T, Rino Y, Ozawa Y, Masuda M. [A case of gastric cancer with liver metastases achieving a clinical complete response after S-1 plus CDDP therapy]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2014; 41: 2337-2339 [PMID: 25731515]
- 47 Vogl TJ, Gruber-Rouh T, Eichler K, Nour-Eldin NE, Trojan J, Zangos S, Naguib NN. Repetitive transarterial chemoembolization (TACE) of liver metastases from gastric cancer: local control and survival results. *Eur J Radiol* 2013; 82: 258-263 [PMID: 23127803 DOI: 10.1016/j.ejrad.2012.10.006]
- 48 Wang YY, Zhang W, Qian S, Liu R, Kan ZX, Wang JH. The effect of locoregional transarterial infusion chemotherapy on liver metastasis after gastric cancer resection. *J Int Med Res* 2012; 40: 1141-1148 [PMID: 22906288 DOI: 10.1177/147323001204000334]
- 49 Kim HR, Cheon SH, Lee KH, Ahn JR, Jeung HC, Lee SS, Chung HC, Noh SH, Rha SY. Efficacy and feasibility of radiofrequency ablation for liver metastases from gastric adenocarcinoma. *Int J Hyperthermia* 2010; 26: 305-315 [PMID: 20210605 DOI: 10.3109/02656730903555696]
- 50 Chen J, Tang Z, Dong X, Gao S, Fang H, Wu D, Xiang D, Zhang S. Radiofrequency ablation for liver metastasis from gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 701-706 [PMID: 23597495 DOI: 10.1016/j.ejso.2013.03.023]

同行评价

本文对于胃癌肝转移的分子机制研究和综合治疗做了较全面的综述, 内容新颖, 值得广大基础研究人员和临床医师阅读。

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

