

胃癌肝转移外科治疗的焦点与争鸣

王书昌, 徐佳, 邱江锋

■背景资料

我国胃癌发病率持续处于高位, 肝脏是晚期胃癌发生转移最常见的器官, 肝脏病灶处理成为改善晚期胃癌患者预后关键。最新的美国国立综合癌症网络指南及日本胃癌治疗指南均认为手术无法达到根治目的, 建议采取化疗为主的姑息性综合治疗。通过回顾近期临床研究, 认为积极的外科治疗可使部分胃癌肝转移(gastric cancer liver metastasis, GCLM)患者获益。

王书昌, 徐佳, 邱江锋, 上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科上海市 200127

邱江锋, 主任医师, 主要从事胃肠恶性肿瘤临床与基础及微创外科的临床与教学。

作者贡献分布: 王书昌与徐佳负责文献的收集; 王书昌负责论文初稿撰写; 徐佳与邱江锋负责文献的分析与文稿审核。

通讯作者: 邱江锋, 主任医师, 200127, 上海市浦建路160号, 上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科。
qjf0228@126.com
电话: 021-68383711

收稿日期: 2016-04-23
修回日期: 2016-05-24
接受日期: 2016-06-06
在线出版日期: 2016-11-28

Surgical treatment of gastric cancer liver metastasis: Focus on controversy

Shu-Chang Wang, Jia Xu, Jiang-Feng Qiu

Shu-Chang Wang, Jia Xu, Jiang-Feng Qiu, Department of Gastrointestinal Surgery, Renji Hospital, School of Medicine of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China

Correspondence to: Jiang-Feng Qiu, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, 160 Pujian Road, Shanghai 200127, China. qjf0228@126.com

Received: 2016-04-23
Revised: 2016-05-24
Accepted: 2016-06-06
Published online: 2016-11-28

Abstract

Gastric cancer is the third most common malignancy in China, and the liver is the most

common metastasis site which is responsible for poor prognosis in advanced gastric cancer. Gastric cancer liver metastasis (GCLM) has long been regarded as a systemic disease, and chemotherapy is still the main treatment, although the efficacy is unsatisfying. Recently, active surgical resection is reported to be practicable and beneficial in highly selected cases. In addition, either radiofrequency ablation or hepatic arterial infusion can be used for unresectable locally advanced tumors. Management of liver metastasis is the key to significantly improve the prognosis of patients. Further research is needed to establish individualized modalities for these particular patients. We herein discuss the surgical treatment of GCLM.

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

Key Words: Gastric cancer; Liver metastasis; Chemotherapy; Gastrectomy; Hepatectomy; Radiofrequency ablation; Hepatic arterial infusion

Wang SC, Xu J, Qiu JF. Surgical treatment of gastric cancer liver metastasis: Focus on controversy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(33): 4450-4457 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4450.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4450>

摘要

胃癌是最常见的消化系统恶性肿瘤之一, 肝脏是胃癌常见的转移器官。长期以来, 胃癌肝转移(gastric cancer liver metastasis, GCLM)被认为是全身系统疾病, 建议采取以化疗为主的治疗方式。但最近研究发现, 积极的外

■同行评议者

丁永斌, 主任医师, 南京医科大学第一附属医院普外科; 李云龙, 副教授, 哈尔滨医科大学附属二院普通外科; 王晓鹏, 副主任医师, 甘肃省人民医院普外科

科治疗可使部分GCLM患者获益. 严格把握治疗指征, 对原发及转移病灶选用个体化的外科治疗手段, 包括手术切除、射频消融、灌注化疗等, 并结合传统的综合治疗手段, 可以明显改善患者的预后.

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

关键词: 胃癌; 肝转移; 化疗; 胃切除术; 肝部分切除术; 射频消融; 肝动脉灌注

核心提要: 胃癌肝转移(gastric cancer liver metastasis, GCLM)长久以来被认为是晚期胃癌一部分, 建议采取化疗为主的姑息性综合治疗. 本文总结了手术切除、射频消融、灌注化疗等治疗对GCLM患者的效果, 我们认为积极的外科治疗可使部分GCLM患者获益, 但仍需严格把握治疗指征, 对原发及转移病灶需选用个体化的外科治疗手段.

王书昌, 徐佳, 邱江峰. 胃癌肝转移外科治疗的焦点与争鸣. 世界华人消化杂志 2016; 24(33): 4450-4457 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4450.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i33.4450>

0 引言

胃癌是严重影响我国国民身体健康的常见消化系恶性肿瘤, 据2012年国际癌症研究机构统计, 中国胃癌病例占全球胃癌新发病例数的47%, 其发病率和死亡率分别为22.7/10万和17.9/10万, 发病率居恶性肿瘤第2位, 死亡率位居第3^[1]. 虽然近年我国胃癌的诊疗水平取得长足进步, 但胃癌首诊分期较晚, 以及治疗后易发生复发、转移是目前胃癌的诊治难点, 也是影响胃癌生存率的重要因素. 其中肝脏是晚期胃癌发生转移最常见的器官. 据报道胃癌初诊肝转移的比例为2.1%-14.0%^[2-4], 胃癌根治术后肝转移发生率更高达13.5%-30.0%^[5]. 长期以来, 胃癌肝转移(gastric cancer liver metastasis, GCLM)一直作为晚期胃癌治疗, 最新的美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南及日本胃癌治疗指南均认为手术无法达到根治目的, 将GCLM列为非根治性手术适应证, 建议采取化疗为主的姑息性综合治疗. 但是单纯全身化疗难以达到理想的治疗效果, 即使接受规范一线化疗的进展期胃癌患者, 中位生存时间大都<1年, 仅

为9.2-10.5 mo^[6-10]. 近年来有研究发现根治性胃癌手术同时行一期肝转移灶切除, 或联合肝内病灶局部治疗技术均可显著提高患者生存期, 胃癌原发病灶及肝转移病灶的处理成为提高GCLM患者预后的重要因素. 但是由于缺少足够的大样本随机对照研究佐证, 目前对GCLM的治疗还存在较大争议. 本文将对GCLM外科治疗的相关问题进行论述.

1 影响GCLM预后的相关因素

根据转移发生的时相, 可将GCLM分为同时性转移和异时性转移. 但不同临床研究对同时性和异时性的定义尚不统一. Hwang等^[11]将同时性转移定义为术前或术中发现的转移, 或术后一年内发现的转移灶, 但Thelen等^[12]则将6 mo之内发生的肝转移定义为同时性转移. 参照结直肠癌及其他多数肿瘤转移时相的划分标准, 目前多数文献将6 mo作为异时性和同时性转移的分界线^[13]. 异时性肝转移患者的预后一般好于同时性肝转移患者. 此外, 根据肝内转移病灶分布情况, 可将GCLM分为: H1: 局限于一侧肝叶的转移; H2: 转移数量较少、散在两侧肝叶; H3: 转移数量多且分散在两侧肝叶^[14]. H1、H2可在综合治疗同时积极行转移病灶切除, 而H3患者不具备手术指征^[15-17]. 此外, 转移病灶的大小、数量以及是否合并腹膜转移等远处播散等因素, 也是影响GCLM患者治疗预后及远期生存的相关因素^[5,17].

2 GCLM与结直肠癌肝转移的比较

如行原发病灶根治手术同时完整切除肝转移灶, 结直肠癌肝脏转移(colorectal cancer liver metastasis, CCLM)患者的5年生存率可达30%-50%^[18]. 而对于GCLM, 无论是手术的根治性切除率, 还是术后的远期生存时间都远远低于CCLM^[19]. 同为肝转移, 造成二者预后巨大差异的主要因素有以下几方面:

肝脏往往是结直肠肿瘤远处转移的首发脏器, 转移灶大多较局限, 多为单侧肝叶的单一病灶, 而且肿瘤分化较好; 而GCLM原发病灶往往分化较差, 且呈局部浸润性生长, 容易侵犯周围脏器, 而且转移病灶往往较弥散, 播散至两侧肝叶, 并常同时合并有远处淋巴结、腹膜转移. 因此, 相比结直肠癌患者, 大部分胃癌患者在发现肝转移时已经失去手术机会, GCLM实际可切除的病例比例远低于预期. 在

■ 研究前沿

GCLM的外科治疗是目前研究热点, 但其治疗效果尚存争议. 手术切除在部分临床研究中显著改善预后, 但手术指征尚不强烈, 目前研究集中于筛选合适病例. 同时新兴的治疗措施, 如射频消融、灌注化疗, 虽有部分研究证明其有效性, 但是否可以常规用于控制转移灶, 仍需大样本临床研究. 如何为患者制定个体化的综合治疗, 是接下来研究的重点.

■ 相关报道

Liu等、Kerker等研究回顾GCLM经典的治疗理念和当前可用的治疗措施。何裕隆等、苏丹等系统回顾了国内GCLM外科治疗及化疗的现状与进展。Grimes等的回顾研究重新定义外科手术在GCLM中的地位。Sun等研究首次回顾姑息手术在GCLM中的作用。以上可以帮助研究者建立GCLM外科治疗的宏观认识。

Grimes等^[20]的系统回顾研究中, 3.5%-11.2%经胃癌根治术后的患者发生肝脏复发转移, 其中只有9.6%-25.4%的患者可进行肝脏病灶切除, 而且仅0.47%-2.35%的患者可达到手术根治。而CCLM病灶可切除比例较高, 通过转化治疗可将10%-30%首次诊断不可切除的转移病灶转为可切除, 成为提高结直肠癌患者预后的重要因素^[21]。其次, GCLM手术的有效性目前并无直接的循证医学证据支持, 仅有部分回顾性研究^[20,22]证明, 经过严格筛选的部分GCLM患者通过积极手术可获得生存获益。相比之下, 已有大量文献支持根治性手术可极大提高CCLM患者预后^[21,23], 且NCCN指南已将手术列为CCLM的首选治疗方案之一。最后, 晚期胃癌对化疗药物的敏感性也远不及结直肠癌, 日本JCOG研究^[24]中胃癌局限于肝内转移的患者单用全身化疗的中位生存期为7.7 mo, 5年生存率仅1.7%。此外, 西妥昔单抗、贝伐珠单抗等靶向药物已广泛应用于晚期结直肠癌患者, 其预后也明显优于胃癌患者。因此, 化疗敏感性因素也很大程度影响了转化治疗在GCLM患者中的应用。但是, 由于在结直肠癌肝转移中, 肝转移灶的积极处理成为提高患者生存期的重要因素, 参考CCLM病灶的综合治疗模式, 例如手术、靶向、介入治疗等, 可以为GCLM治疗提供借鉴。

3 原发病灶外科治疗

GCLM长期以来被认为是晚期胃癌一部分, 在NCCN指南及日本胃癌指南中, 肝转移患者仅在胃癌合并出血、梗阻、穿孔、减轻肿瘤负荷可改善全身症状或提高化疗敏感性时, 推荐进行原发病灶姑息性手术。早期研究^[25,26]结果提示胃姑息性手术的生存期不高于甚至低于单用化疗。Kunisaki等^[27]认为只有存在单一的非治愈因素, 如仅存在腹腔转移灶、血行转移灶、远处淋巴转移、切缘阳性时, 姑息性切除原发病灶可提高预后。但Sun等^[28]系统性回顾行姑息全胃切除的晚期胃癌患者后发现: 姑息胃切除手术可显著提高M1胃癌患者生存期(HR = 0.56, 95%CI: 0.39-0.80)。近期研究^[29-32]发现姑息性胃切除联合一线化疗治疗晚期胃癌可取得显著生存获益, 中位生存期可达11.7-28.0 mo。其中, He等^[30]研究认为, 对于无症状的晚期胃癌患者, 姑息性胃切除对比一

线化疗具有显著获益(中位生存期28.00 mo vs 10.37 mo), 并且在>70岁的患者亚组中仍可得出同样结果。值得注意的是, 在Kunisaki等^[27]的研究中, 是否行原发病灶D2淋巴结清扫是影响手术预后的重要因素。同时有研究^[33]提示肝转移患者行原发病灶R0切除的患者, 其生存率远高于R1切除。因此在行胃癌病灶手术时, 术中是否需强调行原发灶D2淋巴结清扫及保证切缘阴性, 同样值得思考。

对于GCLM患者, 原发病灶的切除是后续治疗肝转移病灶的前提。Sun等^[28]的研究中, 肝转移组行全胃姑息性切除对GCLM患者的预后显著提高, 肝转移手术组相对于非手术组HR为0.41(95%CI: 0.30-0.55), 且同时性肝转移患者行原发病灶切除同时行联合肝内病灶切除可使患者获得更长生存期。Li等^[29]对49例胃癌合并同时性肝转移患者的回顾性研究中, 姑息性胃切除组相比单纯化疗组, 前者可显著提高患者中位生存期(20.5 mo vs 9.1 mo)。即使一线化疗失败后, 姑息性胃切除也可作为提高生存期的积极治疗方式之一。同时越来越多的临床研究认为对晚期胃癌患者, 姑息性全胃切除可提高后续系统治疗效果从而改善患者生存期^[34]。

虽然晚期胃癌行姑息性全胃切除在临床治疗中尚有争议, 但根据上述结果, 我们认为应该重新评估全胃切除在GCLM治疗中的意义。尤其对于转移病灶局限于肝脏的患者, 切除原发病灶可以为后续肝转移病灶的治疗创造有利条件。

4 肝转移灶治疗

4.1 手术治疗 作为潜在可治愈转移病灶的唯一治疗措施, 外科手术在处理GCLM病灶中的意义尚存巨大争议。但手术治疗在CCLM治疗中取得的满意疗效^[18,21,23], 也激发外科医生对联合肝脏切除治疗GCLM的进一步探索。

近年的系统回顾研究^[20,22,35]结果提示, GCLM患者行转移灶切除术后1年生存率36%-88%, 3年生存率14%-56%, 5年生存率10%-60%, 中位生存期9-48 mo, 对比其他治疗, 患者有显著获益。而且, 文献报道^[19]GCLM行肝病灶切除术后30 d内死亡率3.5%, 与同时期因肝肿瘤行肝叶切除死亡率相仿(为4%)。因此, 肝脏病灶切除可作为治疗GCLM的一项常规

手术操作. 目前的研究^[36]主要关注手术患者的筛选和手术指征的把握. 单个肝叶累及, 异时性转移, 单一病灶, 转移灶直径 <5 cm, 无腹膜等远处播散, 被认为是预后良好的因素^[5,20,37-40], 但并非所有回顾性研究均支持上述结果, 例如并非所有研究中异时性转移以后均优于同时性转移^[20,39], 有研究^[40]认为 >3 个转移灶是预后不佳的独立危险因素. 不同研究中, 手术病例的选择、围手术期化疗方案的不同都可导致结论不一致. 传统意义上的单个病灶、单一肝叶累及、转移的时相并不能决定生存期及预后, 同时病灶的多少和分布也不作为手术的绝对指征或者绝对禁忌证.

参考以上预后因素, 可以取得潜在获益的手术患者需经严格选择, 手术方式需精确把握. 目前对于肝脏转移病灶的手术并无严格指征, 主要取决于术者主观判断以及手术团队的技术水平, 同时考虑大部分患者围手术期需行辅助化疗以获得更长的生存期, 保留足够大小的肝脏以保证术后肝功能, 也是术前要考虑的问题. Shirabe等^[41]的研究中, 将单一病灶或病灶局限于单个肝叶或确保肝脏可得到R0切除, 同时保证正常的肝脏功能作为肝转移病灶切除的手术指征. 目前公认的晚期胃癌患者肝转移病灶的手术指征为: (1)原发病灶得到控制; (2)局限于肝内病灶, 无肝外及远处淋巴结转移, 可完整切除; (3)切除部分肝脏后能保证术后正常的肝功能.

需要注意的是, 目前的系统回顾研究及Meta分析所列出的案例多为回顾性研究, 尚无大样本RCT研究进行参考, 同时考虑到进行手术的患者均经严格筛选, 疾病分期较早, 在预后比较中不能排除选择偏倚, 因此这些研究^[19,20,35]也指出肝转移病灶手术指征并不强烈. 肝病灶切除术后仍有相当一部分患者发生肝内复发, GCLM病灶切除后复发概率为63.6%-91.0%, 肝内复发概率47%-76%^[5]. 因此GCLM患者手术治疗仍需谨慎, 需选择合适的病例, 进行全面的术前评估和术后监测, 才能更好地发挥手术优势提高患者生存期.

4.2 肝脏病灶局部治疗 对于局限于肝脏的转移病灶, 除了手术治疗, 局部消融治疗, 如射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)、微波消融术、冷冻消融也可考虑用来进行术后辅助治疗, 或处理不可切除的肝转移病灶. RFA是

目前临床常用较为安全的局部治疗技术. 基于RFA处理CCLM病灶取得良好结果^[42], 消融技术也开始尝试应用于GCLM. 目前认为, RFA可应用于: (1)转移灶局限于肝内, 无其他器官转移; (2)转移灶 <5 cm; (3)病灶远离肝内大血管及胆管. 虽然单用RFA效果不甚理想^[43], 但RFA联合系统化疗处理肝转移灶中位生存期可达14.0-30.7 mo^[44-46], 达到与手术切除相似的预后. 由此认为, 局部治疗指征与肝部分切除指征类似, 同时RFA具有安全性高, 创伤小, 可反复多次施行, 减少住院时间等优势, 适用范围更广, 使得RFA可能成为替代手术切除成为处理肝转移病灶的标准治疗.

另一方面, 通过介入手段: 肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)、动脉栓塞也可用于控制局部转移病灶. HAIC因其特殊的给药方式, 局部药物浓度高于全身用药, 并且全身性药物不良反应低, 降低首过消除效应, 可选用作为围手术期辅助化疗的一部分, 并且在结肠癌肝转移相关研究^[47]中HAIC取得显著生存获益. Ojima等^[48]利用500 mg 5-氟尿嘧啶(5-fluorouridine, 5-Fu)介入肝转移病灶, 其反应率可达83%^[48], Wu等^[49]研究中采用EOX方案, 结果也支持HAIC相比全身化疗可显著提高病灶反应度, 在国内一项研究^[50]中, 在全身化疗失败后, 用相同化疗方案进行HAIC仍可使肝内病灶获得控制. 在进展期胃癌中, FLEEOX动静脉联合用药相比XELOX静脉化疗可提高病灶控制率并取得显著生存获益, 说明通过联合用药、加大剂量、多途径给药等方式, 较传统化疗方案可以提高患者预后^[51]. 因此与传统静脉化疗比较, HAIC对于局部病灶的控制具有优势. 但是, 在Ojima等^[48]和Wu等^[49]的研究中, 相同方案的HAIC对比静脉化疗总生存率并无显著差异, 可能的解释是治疗期间发生的其他器官广泛转移有关, 而HAIC对于远处转移灶收效甚微. 总之, HAIC在控制局部病灶方面具有巨大的潜力, 虽然不能完全取代全身化疗, 但是多途径给药所具有的潜力, 仍值得进一步研究.

肝内局部治疗拥有其治疗方面的优势, 虽然尚无大样本研究支持, 但具有广阔的前景. Yamakado等^[52]对7例局限于肝内转移的患者行HAIC后联合RAF治疗, 中位生存期达16.5 mo. 国内一项小样本指出, H1类转移患者行外科手

创新盘点

本文回顾GCLM患者行胃姑息切除的相关文献, 建议关注原发病灶控制在治疗中的意义. 同时肝转移并非严格手术禁忌证, 肝脏病灶切除在严格筛选的病例中可取的显著获益. 射频消融、灌注化疗等局部治疗具有广阔的前景, 但仍需大样本研究. 未来治疗中需为患者制定个体化的综合治疗方案.

应用要点

作者认为GCLM并非手术禁忌证, 积极地外科干预可以改善这类患者的预后。有研究表明姑息性手术也可以改善无症状患者的预后。射频消融、灌注化疗等局部治疗因其创伤小、恢复快、可重复等优势, 将来或许可以取代传统手术治疗。系统化疗在治疗中仍具有不可撼动的地位, 但并非唯一有效手段。

术治疗生存期显著优于HAIC, 而H2、H3类患者行HAIC疗效优于手术切除^[53]。这些结果提示, 随着技术的发展, 局部治疗或许可替代传统的手术联合化疗的成为标准治疗模式。

5 GCLM的化疗

虽然外科手术、消融治疗、介入治疗在GCLM诊治中取得较快进展, 但目前尚无法取代系统化疗在综合治疗中的地位。因GCLM更多地表现为全身系统疾病^[54], 适合手术患者比例低, 即使可施行根治手术, 术后依然有较高复发率, 因此指南中仍推荐以化疗为主的综合治疗。在GCLM这一特殊类别患者中, 尚无特异有效的化疗方案可供选择, 目前仍参考经典的晚期胃癌化疗方案。Wagner等^[55]回顾研究提示, 晚期胃癌中姑息化疗患者生存期和生活质量显著优于最佳支持治疗, 并且联合用药较单药更优, 奠定了联合化疗在晚期胃癌治疗中的地位。目前晚期胃癌推荐以5-Fu联合铂类为基础的两药联合方案作为一线化疗首选, 对于一般情况较好的患者, 推荐联合蒽环类或紫杉醇类三药联合方案, 同时伊立替康联合5-Fu也在2015年NCCN指南中列为晚期胃癌一线方案^[56,57]。Zhang等^[58]的回顾性研究中, 单纯肝转移患者最佳支持治疗中位生存时间仅2.8 mo, 显著低于化疗患者(中位生存期12.0 mo)。H3肝转移患者化疗生存率显著优于最佳支持治疗(9.4 mo vs 2.8 mo), 同时多线化疗较单线化疗取得明显生存获益。同时该研究中提示, 单用化疗的晚期胃癌患者, 其中位生存期与手术联合化疗组无显著差异, 由此验证全身化疗对于GCLM的积极意义。

晚期胃癌靶向治疗发展迅速, 但仅有ToGA临床研究给出阳性结果, IHC HER2(3+)或IHC2+/FISH+亚组中, 赫赛汀联用XP或CP方案较单用XP或CP方案可显著提高患者预后。然而, 同期其他靶向药物的临床研究均未得到阳性结果。并且有研究指出, GCLM患者中, HER2阳性表达率高^[59,60], 但赫赛汀是否能局限于肝转移的晚期胃癌患者获益, 目前尚无相关文献报道。同时, GCLM根治手术后靶向药物治疗是否仍能延长生存期, 还需进一步研究。

同时全身化疗在GCLM手术治疗的患者中也具有重要意义。一项回顾性临床研究^[61]中, 非化疗组患者5年生存率仅11%。Kerker等^[19]回

顾研究中, 化疗对围手术期患者收效甚微, 但仍优于无术后化疗。Kodera等^[39]回顾性研究中, 所有5年生存率>30%的研究中, 围手术期均施行化疗。在施行姑息手术患者中, 是否行化疗是决定预后的重要因素^[28,29]。因此在目前的临床工作中, GCLM围手术期均建议行辅助化疗。同时系统化疗可以提高转移灶局部治疗的效果, 研究中RFA后未进行化疗的OS低于行化疗患者^[43,46]。HAIC如无系统静脉化疗对于预后无显著获益^[49]。上述结果均可说明, 手术或局部治疗控制肝内病灶后, 仍有必要联合化疗以控制全身转移病灶、延缓复发时间。

值得注意的是, 围手术期化疗的意义目前尚存争议。虽然晚期胃癌有多种可提供明确生存获益的化疗方案可供参考, 但是Grimes等^[20]系统回顾所列入的临床研究中, 无论术前化疗还是术后化疗, 均未取得显著生存获益。同时临床研究中行手术治疗的患者对比单用化疗患者, 其病灶更局限、数量少、病情进展程度较早, 因此无法将化疗组和手术联合化疗的患者的生存期直接进行比较。同时现阶段胃癌化疗尚无金标准方案, 不同研究中化疗方案有较大差异, 因此很难比较同一化疗方案对GCLM预后提高程度。此外, 考虑到晚期胃癌对化疗敏感度较差, 术前化疗的患者可能无法获得手术“窗口期”, 因此术前化疗可行性仍值得商榷。同时联合器官切除术后患者恢复较慢, 肝叶切除术后肝功能储备因人而异, 对于化疗的耐受性在术后也要重新评估。所以围手术期化疗方案和化疗时机的选择, 仍需进一步探索。

不可忽视的是, 单用化疗在局限于肝内的胃癌转移患者效果尚不尽如人意, 日本一项研究^[24]中, 单用化疗5年生存率1.7%。因此, 虽然化疗可作为晚期胃癌治疗的主体, 但仍需积极的外科措施, 力求根据患者不同病情制定个体化治疗方案。

6 结论

GCLM的患者中符合目前手术指征的比例远低于预期, 对临床研究造成困难。根据传统观点, 异时性转移、肿瘤较小、单发、局限于单一肝叶是术后预后较好的因素。但从目前GCLM的研究进展来看, 肝转移并非手术禁忌证, 肿瘤的大小及分布也不再是限制手术的绝对指征, 对于经严格筛选后的部分GCLM患者,

行原发及肝脏病灶切除可使患者获益. 同时结合全身化疗, 及肝内局灶治疗仍有望延长患者的生存期. 因此, 外科医生应全面评估病情, 通过多学科讨论, 密切掌握疾病变化, 制定个体化治疗, 充分发挥技术优势, 为患者争取更长的生存期和更好的生活质量.

7 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 Shin A, Kim J, Park S. Gastric cancer epidemiology in Korea. *J Gastric Cancer* 2011; 11: 135-140 [PMID: 22076217 DOI: 10.5230/jgc.2011.11.3.135]
- 3 Qiu MZ, Wang ZQ, Zhang DS, Liu Q, Luo HY, Zhou ZW, Li YH, Jiang WQ, Xu RH. Comparison of 6th and 7th AJCC TNM staging classification for carcinoma of the stomach in China. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1869-1876 [PMID: 21246404 DOI: 10.1245/s10434-010-1542-x]
- 4 Schlansky B, Sonnenberg A. Epidemiology of noncardia gastric adenocarcinoma in the United States. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1978-1985 [PMID: 22008896 DOI: 10.1038/ajg.2011.213]
- 5 Liu J, Chen L. Current status and progress in gastric cancer with liver metastasis. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124: 445-456 [PMID: 21362349]
- 6 Ross P, Nicolson M, Cunningham D, Valle J, Seymour M, Harper P, Price T, Anderson H, Iveson T, Hickish T, Lofts F, Norman A. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) With epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1996-2004 [PMID: 11956258]
- 7 Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, Middleton G, Daniel F, Oates J, Norman AR. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 36-46 [PMID: 18172173 DOI: 10.1056/NEJMoa073149]
- 8 Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, Lichinitser M, Guan Z, Khasanov R, Zheng L, Philco-Salas M, Suarez T, Santamaria J, Forster G, McCloud PI. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009; 20: 666-673 [PMID: 19153121 DOI: 10.1093/annonc/mdn717]
- 9 Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, Rodrigues A, Fodor M, Chao Y, Voznyi E, Risse ML, Ajani JA. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4991-4997 [PMID: 17075117 DOI: 10.1200/jco.2006.06.8429]
- 10 Guimbaud R, Louvet C, Ries P, Ychou M, Maillard E, André T, Gornet JM, Aparicio T, Nguyen S, Azzedine A, Etienne PL, Boucher E, Rebischung C, Hammel P, Rougier P, Bedenne L, Bouché O. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3520-3526 [PMID: 25287828 DOI: 10.1200/jco.2013.54.1011]
- 11 Hwang SE, Yang DH, Kim CY. Prognostic factors for survival in patients with hepatic recurrence after curative resection of gastric cancer. *World J Surg* 2009; 33: 1468-1472 [PMID: 19381718 DOI: 10.1007/s00268-009-0034-2]
- 12 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]
- 13 MOERTEL CG, BARGEN JA, DOCKERTY MB. Multiple carcinomas of the large intestine: a review of the literature and a study of 261 cases. *Gastroenterology* 1958; 34: 85-98 [PMID: 13501357]
- 14 Japanese Research Society for Gastric Cancer. Japanese classification of gastric carcinoma. 1st English edition. Tokyo: Kane-hara, 1995: 5
- 15 何裕隆. 胃癌肝转移的外科治疗. *中华胃肠外科杂志* 2014; 17: 105-107
- 16 张雯, 余一祎, 王妍, 崔越宏, 刘天舒. 133例胃癌肝转移患者的预后分析. *复旦学报(医学版)* 2015; 42: 355-361
- 17 胡祥. 胃癌肝转移的高危因素和预后. *中华胃肠外科杂志* 2014; 17: 108-111
- 18 Xu J, Qin X, Wang J, Zhang S, Zhong Y, Ren L, Wei Y, Zeng S, Wan D, Zheng S. Chinese guidelines for the diagnosis and comprehensive treatment of hepatic metastasis of colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137: 1379-1396 [PMID: 21796415 DOI: 10.1007/s00432-011-0999-8]
- 19 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]
- 20 Grimes N, Devlin J, Dunne DF, Poston G, Fenwick S, Malik H. The role of hepatectomy in the management of metastatic gastric adenocarcinoma: a systematic review. *Surg Oncol* 2014; 23: 177-185 [PMID: 25263794 DOI: 10.1016/j.suronc.2014.08.001]
- 21 Lykoudis PM, O'Reilly D, Nastos K, Fusai G. Systematic review of surgical management of synchronous colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2014; 101: 605-612 [PMID: 24652674 DOI: 10.1002/bjs.9449]
- 22 Martella L, Bertozzi S, Londero AP, Steffan A, De Paoli P, Bertola G. Surgery for Liver Metastases From Gastric Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1113 [PMID: 26252272 DOI: 10.1097/

同行评价

GCLM的治疗是目前医学领域有争议的研究热点, 本文总结了GCLM的诊治现状, 对比较全面了解GCLM的现状有比较好的帮助, 对于目前GCLM的治疗模式具有一定的指导意义, 为GCLM的治疗指出了方向.

- md.0000000000001113]
- 23 Spolverato G, Ejaz A, Azad N, Pawlik TM. Surgery for colorectal liver metastases: The evolution of determining prognosis. *World J Gastrointest Oncol* 2013; 5: 207-221 [PMID: 24363829 DOI: 10.4251/wjgo.v5.i12.207]
- 24 Yoshida M, Ohtsu A, Boku N, Miyata Y, Shirao K, Shimada Y, Hyodo I, Koizumi W, Kurihara M, Yoshida S, Yamamoto S. Long-term survival and prognostic factors in patients with metastatic gastric cancers treated with chemotherapy in the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) study. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34: 654-659 [PMID: 15613554 DOI: 10.1093/jco/hyh120]
- 25 Amaral L, Mendes J, Martins P, Bernardo L, Quintanilha R, Santos V, Melo AS. Survival benefits of palliative gastric cancer resection - a regional center experience. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 1651-1656 [PMID: 22683985 DOI: 10.5754/hge10201]
- 26 Li C, Yan M, Chen J, Xiang M, Zhu ZG, Yin HR, Lin YZ. Survival benefit of non-curative gastrectomy for gastric cancer patients with synchronous distant metastasis. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 282-288 [PMID: 19937478 DOI: 10.1007/s11605-009-1095-0]
- 27 Kunisaki C, Makino H, Takagawa R, Oshima T, Nagano Y, Fujii S, Otsuka Y, Akiyama H, Ono HA, Kosaka T, Ichikawa Y, Shimada H. Impact of palliative gastrectomy in patients with incurable advanced gastric cancer. *Anticancer Res* 2008; 28: 1309-1315 [PMID: 18505071]
- 28 Sun J, Song Y, Wang Z, Chen X, Gao P, Xu Y, Zhou B, Xu H. Clinical significance of palliative gastrectomy on the survival of patients with incurable advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2013; 13: 577 [PMID: 24304886 DOI: 10.1186/1471-2407-13-577]
- 29 Li Z, Fan B, Shan F, Tang L, Bu Z, Wu A, Zhang L, Wu X, Zong X, Li S, Ren H, Ji J. Gastrectomy in comprehensive treatment of advanced gastric cancer with synchronous liver metastasis: a prospectively comparative study. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 212 [PMID: 26126412 DOI: 10.1186/s12957-015-0627-1]
- 30 He MM, Zhang DS, Wang F, Wang ZQ, Luo HY, Jin Y, Wei XL, Xu RH. The role of non-curative surgery in incurable, asymptomatic advanced gastric cancer. *PLoS One* 2013; 8: e83921 [PMID: 24358318 DOI: 10.1371/journal.pone.0083921]
- 31 Huang KH, Wu CW, Fang WL, Chen JH, Lo SS, Wang RF, Li AF. Palliative resection in noncurative gastric cancer patients. *World J Surg* 2010; 34: 1015-1021 [PMID: 20145923 DOI: 10.1007/s00268-010-0467-7]
- 32 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]
- 33 曹亮, 胡祥. 胃癌同时性肝转移手术患者的预后分析. *中华胃肠外科杂志* 2014; 17: 124-127
- 34 Shin HB, Lee SH, Son YG, Ryu SW, Sohn SS. Chemoresponse after non-curative gastrectomy for M1 gastric cancer. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 13 [PMID: 25634223 DOI: 10.1186/s12957-015-0447-3]
- 35 Petrelli F, Coinu A, Cabiddu M, Ghilardi M, Borgonovo K, Lonati V, Barni S. Hepatic resection for gastric cancer liver metastases: A systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol* 2015; 111: 1021-1027 [PMID: 26082326 DOI: 10.1002/jso.23920]
- 36 苏丹, 白莉. 胃癌肝转移的化疗和靶向治疗. *中华胃肠外科杂志* 2014; 17: 112-116
- 37 朱婷, 王琦, 武希润, 刘春亮, 申慧琴. 胃癌肝转移手术治疗远期疗效及预后因素的Meta分析. *中华消化外科杂志* 2016; 15: 257-265
- 38 周健国, 赵东兵, 赵建军, 毕新宇, 蔡建强. 胃癌肝转移的肝切除治疗及预后分析. *中华普通外科杂志* 2010; 25: 785-288
- 39 Koderä 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]
- 40 Kinoshita T, Kinoshita T, Saiura A, Esaki M, Sakamoto H, Yamanaka T. Multicentre analysis of long-term outcome after surgical resection for gastric cancer liver metastases. *Br J Surg* 2015; 102: 102-107 [PMID: 25389030 DOI: 10.1002/bjs.9684]
- 41 Shirabe K, Wakiyama S, Gion T, Watanabe M, Miyazaki M, Yoshinaga K, Tokunaga M, Nagaie T. Hepatic resection for the treatment of liver metastases in gastric carcinoma: review of the literature. *HPB (Oxford)* 2006; 8: 89-92 [PMID: 18333252 DOI: 10.1080/13651820500472168]
- 42 Hammill CW, Billingsley KG, Cassera MA, Wolf RF, Ujiki MB, Hansen PD. Outcome after laparoscopic radiofrequency ablation of technically resectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1947-1954 [PMID: 21399885 DOI: 10.1245/s10434-010-1535-9]
- 43 Kim HO, Hwang SI, Hong HP, Yoo CH. Radiofrequency ablation for metachronous hepatic metastases from gastric cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2009; 19: 208-212 [PMID: 19542847 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3181a033d7]
- 44 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]
- 45 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]
- 46 Hwang JE, Kim SH, Jin J, Hong JY, Kim MJ, Jung SH, Shim HJ, Bae WK, Hwang EC, Kim JW, Shin SS, Jeong O, Park YK, Cho SH, Chung IJ. Combination of percutaneous radiofrequency ablation and systemic chemotherapy are effective treatment modalities for metachronous liver metastases from gastric cancer. *Clin Exp Metastasis* 2014; 31: 25-32 [PMID: 23975154 DOI: 10.1007/

- s10585-013-9606-5]
- 47 Kemeny NE, Niedzwiecki D, Hollis DR, Lenz HJ, Warren RS, Naughton MJ, Weeks JC, Sigurdson ER, Herndon JE, Zhang C, Mayer RJ. Hepatic arterial infusion versus systemic therapy for hepatic metastases from colorectal cancer: a randomized trial of efficacy, quality of life, and molecular markers (CALGB 9481). *J Clin Oncol* 2006; 24: 1395-1403 [PMID: 16505413 DOI: 10.1200/jco.2005.03.8166]
 - 48 Ojima H, Ootake S, Yokobori T, Mochida Y, Hosouchi Y, Nishida Y, Kuwano H. Treatment of multiple liver metastasis from gastric carcinoma. *World J Surg Oncol* 2007; 5: 70 [PMID: 17584926 DOI: 10.1186/1477-7819-5-70]
 - 49 Wu ZF, Cao QH, Wu XY, Chen C, Xu Z, Li WS, Yao XQ, Liu FK. Regional Arterial Infusion Chemotherapy improves the Pathological Response rate for advanced gastric cancer with Short-term Neoadjuvant Chemotherapy. *Sci Rep* 2015; 5: 17516 [PMID: 26620627 DOI: 10.1038/srep17516]
 - 50 刘鹏, 朱旭, 杨仁杰, 陈辉, 徐海峰, 高嵩, 朱林忠, 王晓东. 72例胃癌肝转移化疗后进展的介入治疗的回顾性分析. *介入放射学杂志* 2013; 22: 742-746
 - 51 Zhang C, Li G, Fan C, Xu J, Cao J, Liu S, Li N. Comparison of efficacy of different route of administration of chemotherapy on unresectable, advanced gastric cancer. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 162 [PMID: 22891660 DOI: 10.1186/1477-7819-10-162]
 - 52 Yamakado K, Nakatsuka A, Takaki H, Mori Y, Tonouchi H, Kusunoki M, Kida H, Takeda K. Prospective study of arterial infusion chemotherapy followed by radiofrequency ablation for the treatment of liver metastasis of gastric cancer. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16: 1747-1751 [PMID: 16371545 DOI: 10.1097/01.rvi.0000188738.84911.3b]
 - 53 陆进, 王卫东, 徐平, 范晨. 胃癌肝转移的治疗方法探讨与疗效比较. *介入放射学杂志* 2010; 19: 814-816
 - 54 Oguro S, Imamura H, Yoshimoto J, Ishizaki Y, Kawasaki S. Liver metastases from gastric cancer represent systemic disease in comparison with those from colorectal cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2016 Mar 4. [Epub ahead of print] [PMID: 26946472 DOI: 10.1002/jhbp.343]
 - 55 Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2903-2909 [PMID: 16782930 DOI: 10.1200/jco.2005.05.0245]
 - 56 Davidson M, Okines AF, Starling N. Current and Future Therapies for Advanced Gastric Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2015; 14: 239-250 [PMID: 26524924 DOI: 10.1016/j.clcc.2015.05.013]
 - 57 Galdy S, Cella CA, Spada F, Murgioni S, Frezza AM, Ravenda SP, Zampino MG, Fazio N. Systemic therapy beyond first-line in advanced gastric cancer: An overview of the main randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 99: 1-12 [PMID: 26697987 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.09.004]
 - 58 Zhang W, Yu Y, Fang Y, Wang Y, Cui Y, Shen K, Liu T. Systemic chemotherapy as a main strategy for liver metastases from gastric cancer. *Clin Transl Oncol* 2015; 17: 888-894 [PMID: 26108406 DOI: 10.1007/s12094-015-1321-z]
 - 59 Yokoyama H, Ikehara Y, Kodera Y, Ikehara S, Yatabe Y, Mochizuki Y, Koike M, Fujiwara M, Nakao A, Tatematsu M, Nakanishi H. Molecular basis for sensitivity and acquired resistance to gefitinib in HER2-overexpressing human gastric cancer cell lines derived from liver metastasis. *Br J Cancer* 2006; 95: 1504-1513 [PMID: 17088902 DOI: 10.1038/sj.bjc.6603459]
 - 60 Dang HZ, Yu Y, Jiao SC. Prognosis of HER2 over-expressing gastric cancer patients with liver metastasis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2402-2407 [PMID: 22654433 DOI: 10.3748/wjg.v18.i19.2402]
 - 61 Sakamoto Y, Sano T, Shimada K, Esaki M, Saka M, Fukagawa T, Katai H, Kosuge T, Sasako M. Favorable indications for hepatectomy in patients with liver metastasis from gastric cancer. *J Surg Oncol* 2007; 95: 534-539 [PMID: 17219383 DOI: 10.1002/jso.20739]

编辑: 郭鹏 电编: 李瑞芳





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

