

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20180823

多学科团队模式下腹腔脱落细胞学阳性晚期胃癌患者的诊疗策略

王妍¹, 崔越宏¹, 余一祎¹, 李伟¹, 刘凤林², 汪学非², 孙益红², 饶圣祥³, 梁亮³, 侯君⁴, 纪元⁴, 孙菁⁵, 刘天舒^{1*}

1. 复旦大学附属中山医院肿瘤内科, 上海 200032

2. 复旦大学附属中山医院普通外科, 上海 200032

3. 复旦大学附属中山医院放射诊断科, 上海 200032

4. 复旦大学附属中山医院病理科, 上海 200032

5. 复旦大学附属中山医院放射治疗科, 上海 200032

[摘要] **目的:**介绍1例多学科团队模式(multiple discipline team, MDT)下腹腔脱落细胞学阳性晚期胃癌患者的诊治经过,探讨同类患者的MDT诊疗策略。**方法:**患者入院后诊断为腹腔脱落细胞阳性晚期胃癌, cT₄N(+)₁M₁(CY₁),经MDT讨论后,考虑予以转化化疗联合根治手术治疗。**结果:**经积极全身治疗后,患者接受胃癌根治手术,术后予单药辅助化疗。患者随访期间出现腹腔转移,予姑息化疗,2018年6月仍生存。**结论:**该病例诊治经过提示,MDT模式有助于对胃癌患者制定最优治疗方案,获得最佳治疗效果。胃癌腹腔脱落细胞学阳性胃癌患者可通过外科手术联合化疗取得最大生存获益。

[关键词] 胃癌;腹腔脱落细胞;转化化疗;多学科诊治

[中图分类号] R 735.2 **[文献标志码]** A

Diagnosis and treatment strategy for advanced gastric cancer with positive peritoneal lavage cytology in multidisciplinary team model

WANG Yan¹, CUI Yue-hong¹, YU Yi-yi¹, LI Wei¹, LIU Feng-lin², WANG Xue-fei², SUN Yi-hong², RAO Sheng-xiang³, LIANG Liang³, HOU Jun⁴, JI Yuan⁴, SUN Jing⁵, LIU Tian-shu^{1*}

1. Department of Medical Oncology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

2. Department of General Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

3. Department of Radiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

4. Department of Pathology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

5. Department of Radiotherapy, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] **Objective:** To describe the multidisciplinary team(MDT) diagnosis and treatment process for one case of advanced gastric cancer with positive peritoneal lavage cytology, in order to explore the diagnosis and treatment strategies for advanced gastric cancer with positive peritoneal lavage cytology. **Methods:** The patient was newly diagnosed as gastric cancer with positive peritoneal lavage cytology. The patient was performed conversional chemotherapy and the following radical resection. **Results:** The patient underwent radical gastrectomy after successfully systematic chemotherapy and adjuvant single agent. The patient developed peritoneal metastasis in the follow-up but achieved long-term survival until now through palliative chemotherapy therapy. **Conclusions:** It is showed that MDT system can provide optimal treatment strategy to gastric cancer and help patients to acquired the best therapeutic effect. For gastric cancer patient with positive peritoneal lavage cytology, effective conversion chemotherapy with followed radical operation often leads to great survival benefit.

[Key Words] gastric cancer; peritoneal lavage cytology; conversional chemotherapy; multidisciplinary team

1 诊治经过

1.1 初诊情况 患者,男性,58岁。因上腹部不适

半年伴解不成形黑便1次于2015-01-30在外院行胃镜检查,结果示胃窦恶性肿瘤(MT),病理示中-低分化腺癌。外院腹盆腔CT(2015-02-03)示胃癌伴

[收稿日期] 2018-07-30

[接受日期] 2018-11-26

[作者简介] 王妍,硕士,主治医师。E-mail: wang.yan@zs-hospital.sh.cn

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990-2968; E-mail: liu.tianshu@zs-hospital.sh.cn

腹腔淋巴结肿大。患者有高血压病史3年余,最高血压140/100 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),现服用缬沙坦氨氯地平(倍博特)40 mg(每日1次)治疗,血压控制可。否认糖尿病、冠心病等病史。婚育史、家族史和过敏史均无特殊。

患者于2015-02-04在我院就诊,入院时身高170 cm、体质量73 kg、体表面积1.89 m²。患者一般情况可,ECOG评分0分,轻度贫血貌;腹平软,肝脾肋下未触及,腹腔积液征(-),全腹未触及压痛、反跳痛;肛门指诊阴性。辅助检查示血红蛋白(Hb)73 g/L。我院病理科会诊结果:(胃窦)腺癌,分化Ⅱ级,Lauren分型肠型。腹盆腔CT(2015-02-06)示:胃窦壁肿瘤侵犯浆膜面,胃周多发淋巴结肿大;胸部CT未见转移。患者于2015-02-11行腹腔镜探查术+腹腔灌洗术:术中见胃窦部肿瘤,侵及浆膜,周围见明显肿大淋巴结;腹腔内注入300 mL 0.9%氯化钠液灌洗,灌洗液行脱落细胞检查。腹腔脱落细胞涂片见少量高度异型细胞。患者诊断为胃癌Ⅳ期cT_{4a}N(+)_M₁(CY₁)。

1.2 第1次多学科组(multidisciplinary team, MDT)讨论及治疗情况

1.2.1 第1次MDT讨论情况

放射诊断科(饶圣祥主任医师):患者腹盆腔增强CT示胃窦部胃壁增厚、僵硬,侵犯浆膜面,增强后明显强化,胰头上方及胃周围见多发淋巴结肿大,最大2 cm×1.5 cm;临床诊断分期为cT_{4a}N(+).患者影像学未见其他远处转移病灶。

病理科(侯君副主任医师):患者病理学明确为胃腺癌,Ⅱ级分化,Lauren分型肠型,建议进一步完善免疫组化及荧光原位杂交技术(FISH)检测,以明确HER2基因表达情况。

肿瘤内科(刘天舒主任医师):患者腹腔脱落细胞学阳性,分期为cT_{4a}N(+)_M₁,为晚期胃癌。患者目前暂无根治性手术机会,建议首先进行姑息化疗。患者目前有中度贫血,考虑化疗无法耐受,建议先通过静脉滴注少浆血纠正贫血后再考虑进一步化疗。

步化疗。

放射治疗科(孙菁副主任医师):患者胃癌伴腹腔脱落细胞阳性,为晚期胃癌;患者原发病灶位于胃窦,目前无疼痛、出血等局部症状,不适合姑息放疗。

普通外科(刘凤林副主任医师):患者为晚期胃癌,目前无根治性手术机会。患者有黑便史,考虑原发病灶有出血史,但目前并无出血、穿孔、梗阻表现,暂时无需手术干预。

总结:患者诊断明确为胃癌Ⅳ期cT_{4a}N(+)_M₁(CY₁),目前无根治手术机会,考虑以姑息化疗为主。患者原发病灶目前无出血、疼痛、梗阻等局部症状,无姑息手术及姑息放疗指征。患者目前有中度贫血,建议先通过静脉滴注少浆血改善贫血后再行姑息化疗。

1.2.2 第1次MDT治疗情况

患者于2015-02-20静脉滴注少浆血5 U后,Hb 116 g/L。患者于2015-02-27、2015-03-20分别接受XELOX方案化疗2次:奥沙利铂240 mg(130 mg/m²)d₁+卡培他滨早1 500 mg、晚2 000 mg(1 000 mg/m²)d_{1~14},每3周1次。化疗期间出现1级神经毒性及手足综合征,无胃肠道反应及骨髓抑制。

患者化疗后Hb稳定于110~120 g/L,未再解黑便,上腹部不适缓解。患者于2015-04-10行第1次疗效评估,腹部增强CT示:胃窦病灶及胃周多发淋巴结肿大较前改善;根据RECIST 1.1标准,评估为疾病部分缓解(partial response, PR)。

患者于2015-04-11至2015-05-05接受原XELOX方案继续化疗2个周期。腹部增强CT(2015-06-05)示:胃窦MT伴胃周多发淋巴结肿大,与2015-04-10评估结果相仿;PET/CT(2015-06-23)示:胃窦MT化疗后,胃窦部胃壁增厚伴糖代谢轻度增高,胃周淋巴结不伴糖代谢增高,提示肿瘤活性受到明显抑制。第2次疗效评估为持续PR。治疗前后CT检查结果见图1。

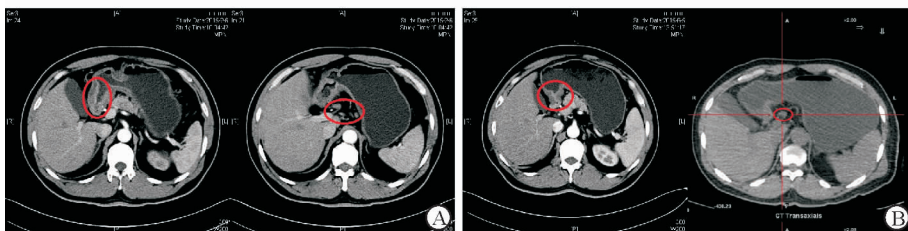


图1 患者治疗前(A)后(B)病灶及淋巴结CT检查结果

1.3 第2次MDT讨论及治疗情况

1.3.1 第2次MDT讨论情况 放射诊断科(饶圣祥主任医师):4个周期的化疗后,胃窦病灶较前缩小,胃窦部胃壁总体较前变薄;胃周淋巴结较前缩小,目前最大1.5 cm×1.0 cm,总体评估达PR。

肿瘤内科(刘天舒主任医师):患者化疗后症状改善,影像学评估为PR;患者初诊时为腹腔脱落细胞阳性,目前缓解,若腹腔灌洗液体腹腔脱落细胞也转阴考虑手术。

放射治疗科(孙菁副主任医师):患者原发病灶较前缩小,症状缓解,目前无姑息放疗指征。

普通外科(刘凤林副主任医师):患者4个周期化疗后评估疗效为PR,疾病部分缓解,有手术指征。建议先行腹腔镜探查,未见腹腔种植转移可考虑行胃癌根治术联合D₂淋巴结清扫术。

总结:患者4个周期XELOX方案化疗后,疾病PR,可考虑进一步行手术治疗。建议先行腹腔镜探查及腹腔灌洗术,若患者无腹膜转移及脱落细胞阴性,则可行胃癌根治术。

1.3.2 第2次MDT治疗情况 患者2015-07-02行腹腔镜探查+腹腔灌洗术+根治性远端胃切除术(毕2式);腹腔灌洗液阴性。术中探查:无腹腔积液,肝脏、腹盆腔大网膜无异常。胃窦小弯侧增厚,可见原病灶呈退缩改变,已突破浆膜;胃周淋巴结可及肿大,幽门下淋巴结融合、质地硬。术后病理检查(2015-07-03)结果:远端胃标本经过多次充分取材,病变区表面胃黏膜呈修复性改变,胃壁黏膜肌层至黏膜下层结构紊乱,代之以增生的纤维组织伴局部胶原变性,局部间质水肿伴少量炎症细胞浸润,符合治疗后改变。苏木精-伊红(H-E)染色及免疫组化检查未见明确肿瘤组织残留。两切缘未见特殊病变。小弯侧淋巴结(0/2),大弯侧淋巴结(0/11);11组淋巴结(0/1);5组淋巴结(0/1);6组淋巴结(0/5),另见纤维组织增生、胶原化结节,符合治疗后改变;7组淋巴结(0/3);8组淋巴结(0/2);9组淋巴结(0/1);11P组淋巴结(0/1);12a组淋巴结(0/3)。患者术后反复发热,腹腔引流管引出浑浊液体。2015-07-24腹腔CT显示,术区及腹腔渗出积液。患者诊断为腹腔感染,十二指肠残端瘘可能,予以禁食、充分引流、抗炎及加强营养支持治疗。患者经积极治疗后体温恢复、感染控制、腹腔引流液减少,予以拔管后出院。

1.4 第3次MDT讨论及治疗情况

1.4.1 第3次MDT讨论情况 此次会诊目的为明确术后治疗方案:(1)原方案化疗;(2)不做治疗;(3)其他方案化疗。MDT讨论后认为,患者目前术后分期为PT₀N₀M₀,原方案化疗疗效较好,且术前仅应用4个周期,疗程较短,需补充术后辅助化疗。但患者术后出现腹腔感染,术后辅助化疗耐受性较差,可对化疗方案进行调整。

1.4.2 第3次MDT治疗情况 患者2015-09-15至2015-12-16予以单药卡培他滨1500 mg(每日2次)口服4个周期。随后进入随访阶段。患者2017年9月复查癌胚抗原(CEA),为32 ng/mL。PET/CT(2017-09-05)示:胃癌根治术后,右上腹腔转移;腹部CT(2017-09-07)示:右上腹腔内胰头右后方结节灶,转移灶可能性大。

1.5 第4次MDT讨论及治疗情况

1.5.1 第4次MDT讨论情况 本次MDT会诊认为,患者出现腹腔复发、转移,且范围较大,建议全身化疗。鉴于患者第1次XELOX方案化疗疗效较好,且末次化疗至2017年9月疾病复发达21个月,可考虑原方案继续化疗。

1.5.2 第4次MDT治疗情况 患者2017-09-16至2017-11-20予以姑息一线SOX方案化疗:奥沙利铂240 mg(130 mg/m²)d₁+替吉奥60 mg(每日2次)d₁₋₁₄,每3周1次。化疗4个周期后,疗效评估为PR,患者出现2级神经毒性不能耐受,改为替吉奥单药维持治疗。

2 讨论

胃癌是世界范围内严重影响人类健康的重大疾病,其发病人数居恶性肿瘤的第5位,而死亡人数居第1位^[1]。我国是胃癌高发国家,全世界约有47%的胃癌发生在我国^[1]。由于早期症状不典型且胃镜常规检查没有普及,60%~80%的患者就诊时已近晚期。腹膜转移为晚期胃癌最常见的转移途径,40%~50%的胃癌患者会发生腹膜转移^[2]。腹膜转移是胃癌预后不良的主要原因,发生腹膜转移的胃癌患者预后较差^[3]。胃癌腹膜转移可分为2类:第1类患者仅表现为腹腔游离癌细胞阳性,无肉眼可见的转移病灶,将其划分为P₀CY₁;第2类患者腹腔可见肉眼转移病灶,属于P₁范畴。

关于胃癌腹腔脱落细胞阳性的治疗目前尚缺乏大样本的前瞻性随机对照临床研究数据。对于

胃癌 CY₁ 的患者,目前主要观点认为虽然其分期为 IV 期,但仍有部分患者能从手术联合围手术期化疗中获益。

回顾性研究^[4]显示,125 例接受胃切除术的胃癌 CY₁ 患者总体中位生存期为 15.9 个月,其中接受术后化疗的患者中位生存期为 11.8 个月,而未接受术后化疗者中位生存期为 22.3 个月($P < 0.001$),提示手术联合序贯化疗可能给胃癌 CY₁ 患者带来生存获益。CCOG0301 研究^[5]结果提示,对于胃癌 CY₁ 患者,进行根治手术后可予以替吉奥辅助化疗。但 CCOG0301 研究是一项 II 期非随机临床研究,样本量较小,证据等级不高,结论仍需要进一步验证。

术前化疗也可能为胃癌 CY₁ 患者带来获益^[6]。已有相关研究^[7]提示,根治性手术可使术前化疗疗效好的患者的中位生存期从 12.6 个月延长至 43.2 个月。术前化疗后腹腔脱落细胞转阴的患者生存获益则更为明显。研究^[8]显示,胃癌 CY₁ 接受新辅助化疗后转化为 CY₀ 患者的生存明显优于仍为 CY₁ 的患者,中位生存期可从 13.6 个月延长至 26.5 个月。

胃癌 CY₁ 患者的术前化疗包括全身治疗、腹腔灌洗和腹腔化疗。在 100 例(P₁ 90 例、P₀CY₁ 10 例)接受口服替吉奥、静脉注射紫杉醇和腹腔灌注化疗的胃癌患者中,对腹腔脱落细胞转阴及腹膜转移病灶消失或明显缩小的患者进行后续手术,结果显示:64 例(P₁ 56 例、P₀CY₁ 8 例)患者接受了胃切除术,其中 44 例(69%)患者接受了 R₀ 根治术;接受手术的 64 例患者的中位生存期为 34.6 个月,而未接受手术患者的中位生存期仅为 14.3 个月^[9]。经高度选择的胃癌 P₀CY₁ 患者常可以通过外科治疗联合系统化疗获益,但此类患者转化治疗后的手术时机、适应证及手术方法等尚无定论。同时,术前化疗疗效及淋巴结累及范围是影响该类患者总生存的重要因素^[10-11]。

综上所述,本例胃癌 CY₁ 患者目前无病生存期为 31 个月,至 2018 年 6 月生存期达 41 个月。通过多次 MDT 会诊,患者采用全身治疗联合根治手术方式后获得较好的治疗效果及预后。在胃癌的诊治过程中,MDT 多学科会诊可为患者提供最优治疗方案,获得更好的治疗效果。

参考文献

- [1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] CHO J M, JANG Y J, KIM J H, et al. Pattern, timing and survival in patients with recurrent gastric cancer [J]. Hepatogastroenterology, 2014, 61 (132): 1148-1153.
- [3] THOMASSEN I, VAN GESTEL Y R, VAN RAMSHORST B, et al. Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: a population-based study on incidence, survival and risk factors [J]. Int J Cancer, 2014, 134 (3):622-628.
- [4] KANO K, AOYAMA T, MAEZAWA Y, et al. The survival and prognosticators of peritoneal cytology-positive gastric cancer patients who received upfront gastrectomy and subsequent S-1 chemotherapy[J]. Int J Clin Oncol, 2017, 22 (5) :887-896.
- [5] KODERA Y, ITO S, MOCHIZUKI Y, et al. Long-term follow up of patients who were positive for peritoneal lavage cytology: final report from the CCOG0301 study[J]. Gastric Cancer, 2012, 15(3) :335-337.
- [6] BADGWELL B, CORMIER J N, KRISHNAN S, et al. Does neoadjuvant treatment for gastric cancer patients with positive peritoneal cytology at staging laparoscopy improve survival? [J]. Ann Surg Oncol, 2008, 15(10) :2684-2691.
- [7] OKABE H, UEDA S, OBAMA K, et al. Induction chemotherapy with S-1 plus cisplatin followed by surgery for treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination[J]. Ann Surg Oncol, 2009, 16(12) :3227-3236.
- [8] LORENZEN S, PANZRAM B, ROSENBERG R, et al. Prognostic significance of free peritoneal tumor cells in the peritoneal cavity before and after neoadjuvant chemotherapy in patients with gastric carcinoma undergoing potentially curative resection[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(10) : 2733-2739.
- [9] 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.
- [10] YAMAMOTO M, KAWANO H, YAMAGUCHI S, et al. Comparison of neoadjuvant chemotherapy to surgery followed by adjuvant chemotherapy in Japanese patients with peritoneal lavage cytology positive for gastric carcinoma[J]. Anticancer Res, 2015, 35(9) :4859-4863.
- [11] MASUDA T, KURAMOTO M, SHIMADA S, et al. The effect of extensive intraoperative peritoneal lavage therapy (EIPL) on stage III B+C and cytology-positive gastric cancer patients[J]. Int J Clin Oncol, 2016, 21(2) :289-294.