

一例胃低分化腺癌合并同时性多发性结直肠腺癌的 MDT 诊治

黄跃明, 彭建军, 廖冰, 沈冰奇, 张祥松, 任玉峰, 詹文华, 陈创奇(中山大学附属第一医院, 广东 广州 510080)

【摘要】 多学科综合治疗协作组(multi-disciplinary team, MDT)诊治模式符合精准医学和个体化治疗的准则, 目前逐渐成为一种主流模式。这一模式能够弥补不同学科对疾病认识上的不足, 提高医疗质量, 并且能使患者利益最大化。本文总结本院诊治的 1 例罕见胃低分化腺癌合并同时性多发性结直肠腺癌患者的资料, 通过治疗过程中多次 MDT 讨论, 制定适合该患者的最佳诊断和治疗方案, 体现出 MDT 诊治的优势, 最终使患者获益。

【关键词】 胃癌; 同时性多发性结直肠腺癌; 多学科综合治疗协作组; 化疗; 手术

Diagnosis and treatment of one case of poorly differentiated gastric adenocarcinoma with concurrent multiple colorectal adenocarcinoma by MDT HUANG Yue-ming, PENG Jian-jun, LIAO Bing, SHEN Bing-qi, ZHANG Xiang-song, REN Yu-feng, ZHAN Wen-hua, CHEN Chuang-qi. *The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangdong province Guangzhou 510080, China*

Corresponding author: CHEN Chuang-qi; E-mail: chenchi@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Multi-disciplinary team (MDT) mode is according with the criteria of precision medicine and individual treatment, and it has become a primary mode gradually. This model can overcome the defect of understanding of diseases in different disciplines, to ensure and improve the quality of health care, and to maximize the interests of patients. We had treated one rare case of poorly differentiated gastric adenocarcinoma patients with concurrent multiple colorectal adenocarcinoma. MDT discussion was carried out several times through the whole procedure of diagnosis and treatment and developed the best management for the patient, and finally benefited the patients.

【Key words】 Gastric Cancer; Concurrent multiple colorectal adenocarcinoma; Multi-disciplinary team (MDT); Chemotherapy; Surgery

随着精准医学的飞速发展, 目前胃癌的治疗已形成了以患者为中心、多学科综合治疗的模式。虽然外科手术始终是胃癌根治性治疗的主要方式, 但化疗、放疗、生物治疗、靶向药物治疗等也不不同程度地影响胃癌的治疗效果。胃癌规范化的综合治疗需要多学科协作 (multi-disciplinary team, MDT), 通过 MDT 讨论制定合理的、适合患者个体的最佳诊疗方案, 可以改进和完善现有治疗方式, 并促进新技术、新方法的应用, 进而提高医疗质量^[1]。本文通过 1 例罕见胃低分化腺癌病例 MDT 诊治过

程, 来展示其优势。

1 病历简介

黄跃明医生: 患者谢某, 男, 44 岁, 主因“左上腹胀痛不适 1 月余, 加重 10 天”于 2016 年 02 月 18 日收入我院, 患者近 1 月余开始无明显诱因出现左上腹胀, 伴反酸, 10 天前开始左上腹持续性疼痛, 程度较剧烈, 伴进食数小时后呕吐黑色黏液及胃内容物、解糊状黑便。既往有乙肝病史、“胃病”病史。入院查体: 生命体征平稳, 腹部平软, 无胃肠型及蠕动波, 左上腹及剑突下轻压痛, 无反跳痛, 其余腹部未见异常, 未触及肿物, 肛门指检直肠及盆底未及肿物或结节。入院时 Karnofsky 身体状况评分 (karnofsky performance scores, KPS) 为 80

基金项目: 广东省科技计划项目 (2009B030801144、2010B080701106、2013B021800131)

通信作者: 陈创奇, 电子邮箱: chenchi@mail.sysu.edu.cn

分。入院后完善相关检验和检查:消化系统肿瘤标志物 CEA:54.87 μg/L、CA125:41.30 U/ml、CA19-9:52.57 U/ml 均升高。全腹部 CT 平扫及增强提示:胃体-胃窦部胃壁不规则形增厚,局部与胰体部前缘分界欠清;升结肠中下段局部肠壁增厚。胃镜提示:胃小弯侧巨大溃疡,近侧累及距贲门约 2 cm,远侧近幽门处约 10 cm×10 cm,底覆大量污秽物,周缘肿胀,不规则,质硬,予活检,病理活检结果为低分化腺癌,部分呈印戒细胞。现就患者的病情和诊断进行讨论。

2 疾病诊断和病情评估

影像科沈冰奇教授:患者腹盆部 CT(图 1)提示:胃体-胃窦部胃壁不规则形增厚,局部与胰体部前缘分界欠清,局部胃腔稍狭窄,黏膜皱襞破坏中断,增强扫描后见增厚的胃壁不均匀性强化,胃小弯侧胃周可见多个大小不等的淋巴结,密度欠均匀,增强扫描后可见不均匀性强化;腹膜后可见多个大小不等的小淋巴结,未见明确增大的淋巴结;升结肠中下段局部肠壁增厚,增强扫描后可见

较明显强化。CT 结果符合:①胃癌合并胃周淋巴结转移,局部与胰体部前缘分界欠清,腹膜后多个小淋巴结;②升结肠中下段局部肠壁增厚,不能够排除同时性结肠癌或胃癌转移的可能。查新文献发现胃癌转移到大肠的特点包括:①胃癌大体形态主要为 Borrmann 型和型,两者占 89.4%;②组织学类型为低分化腺癌和印戒细胞癌以及含有这两种成份者为主,占 88.5%;③胃癌大肠转移灶的最常侵犯的部位为横结肠,其次为直肠,再次为降结肠、乙状结肠和升结肠、盲肠受累者少见;④胃癌大肠转移的 CT 扫描肠壁的改变表现为肠壁增厚和肠壁环形增强。推测是由于发生大肠转移的胃癌多数为弥漫浸润型胃癌,癌细胞趋向于弥散分布于间质中,受累的肠段由于大量的胶原纤维组织形成而引起管壁异常增厚,还可保留肠壁的分层结构,且动脉期在增厚的内层呈明显的强化;⑤直肠肠壁的增厚除可表现为弥漫性肠壁增厚和靶征外,还可表现为不对称性增厚和强化,这种增厚和强化的部位多在前壁和侧壁;⑥此外 CT 可以显示腹膜腔积液、腹膜增厚的位置与分

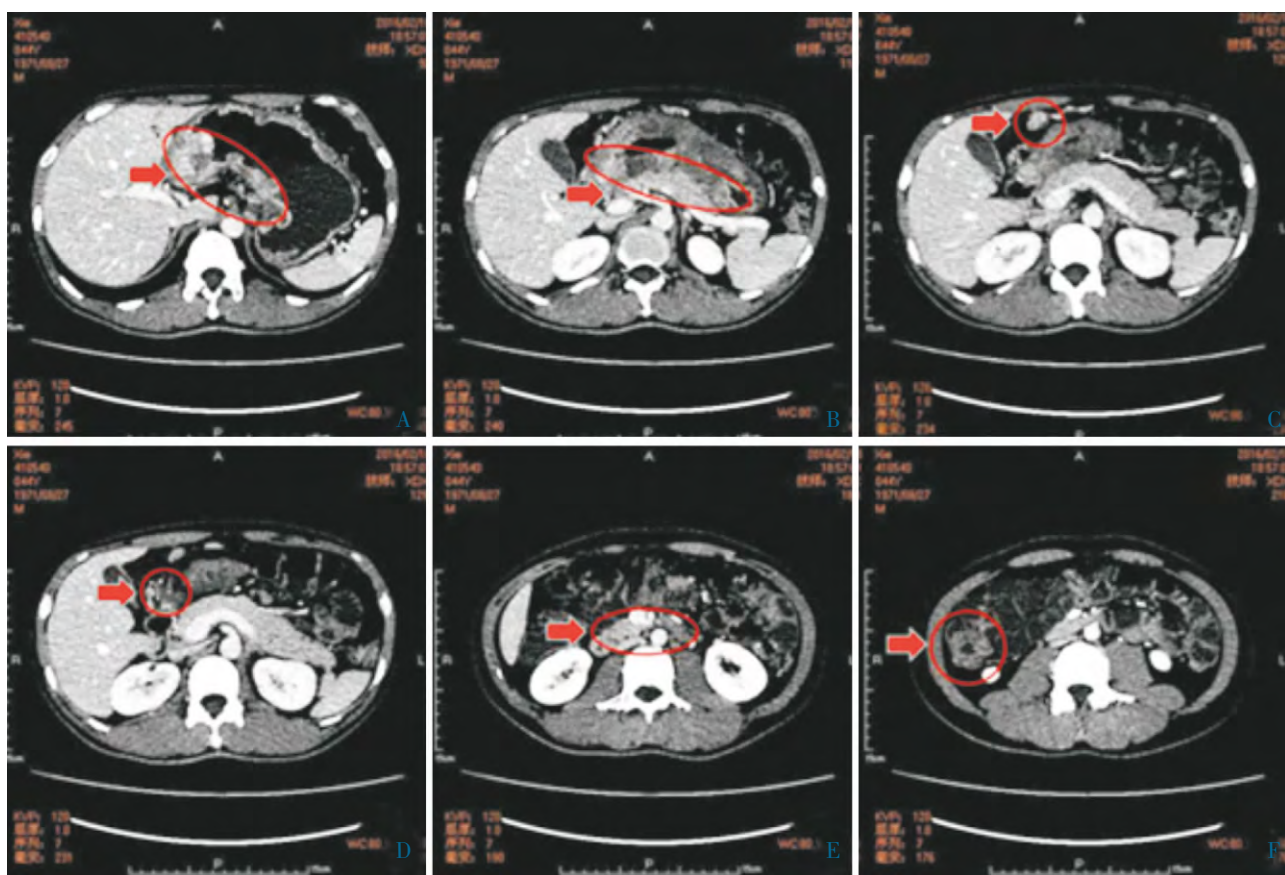


图 1 治疗前腹盆腔 CT 结果:A、B 箭头与圆圈所指处:胃体-窦部胃壁不规则形增厚,局部与胰体部前缘分界欠清;C-E 箭头与圆圈所指处:胃周、腹膜后淋巴结肿大;F 箭头与圆圈所指处:升结肠增厚占位

布。腹膜腔积液是胃癌腹膜腔转移的重要征象,本例患者的腹膜增厚、网膜结节和腹腔肿块征象并不明显;⑦弥漫浸润型胃癌的癌细胞沿腹膜后组织间质中扩散可能是肾盂输尿管的不完全梗阻,CT显示为轻度肾盂输尿管积水征象^[2-3]。此例患者升结肠部位的CT表现并不典型,无法准确判断,需要肠镜等检查来明确。

胃肠外科陈创奇教授:患者查消化系统肿瘤标志物:CEA,CA125,CA19-9均增高。胃镜(图2)示胃小弯侧巨大溃疡,近侧缘距齿状线约2cm,远侧缘累及幽门,底覆大量污秽物,周缘肿胀,不规则,质硬;病理活检示胃小弯低分化腺癌并部分印

戒细胞癌。根据患者CT检查结果提示,进一步做结肠镜检查(图3):提示升结肠、横结肠、降结肠及直肠部位见多发宽蒂息肉,直径最大2cm,分别予以活检,活检结果均为腺癌。根据上述检查结果,患者诊断上考虑胃癌基本明确,需要鉴别胃癌转移到结直肠和胃癌合并同时性的结直肠癌,这两种情况对以后的治疗方案制定会有所不同,前者为胃癌晚期,只能采取以化疗为主的综合性治疗;后者先进行新辅助化疗,后视化疗效果再决定是否针对胃癌合并同时性结直肠癌的扩大根治性手术。通过查阅最新文献发现印戒细胞癌类型占结直肠癌的0.1%~2.4%^[4],比较罕见。我院于2009

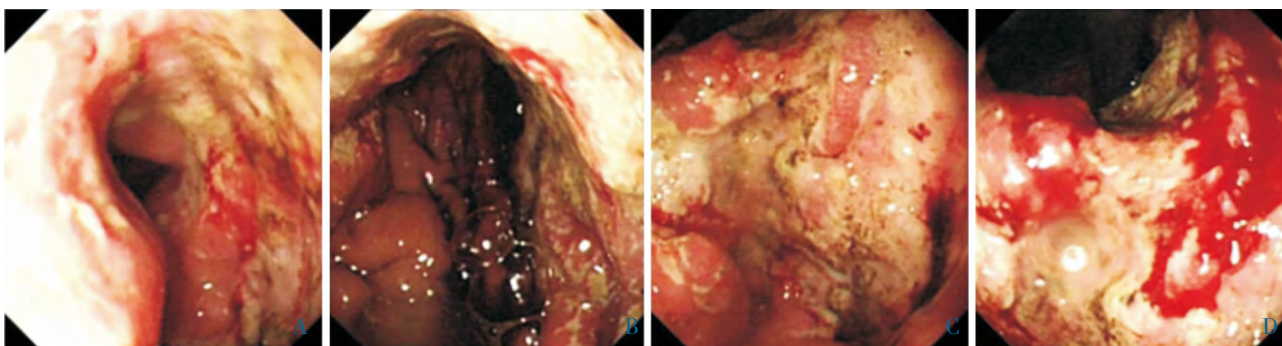


图2 治疗前胃镜检查结果:胃小弯侧巨大溃疡型肿物,病理活检为低分化腺癌并部分印戒细胞癌

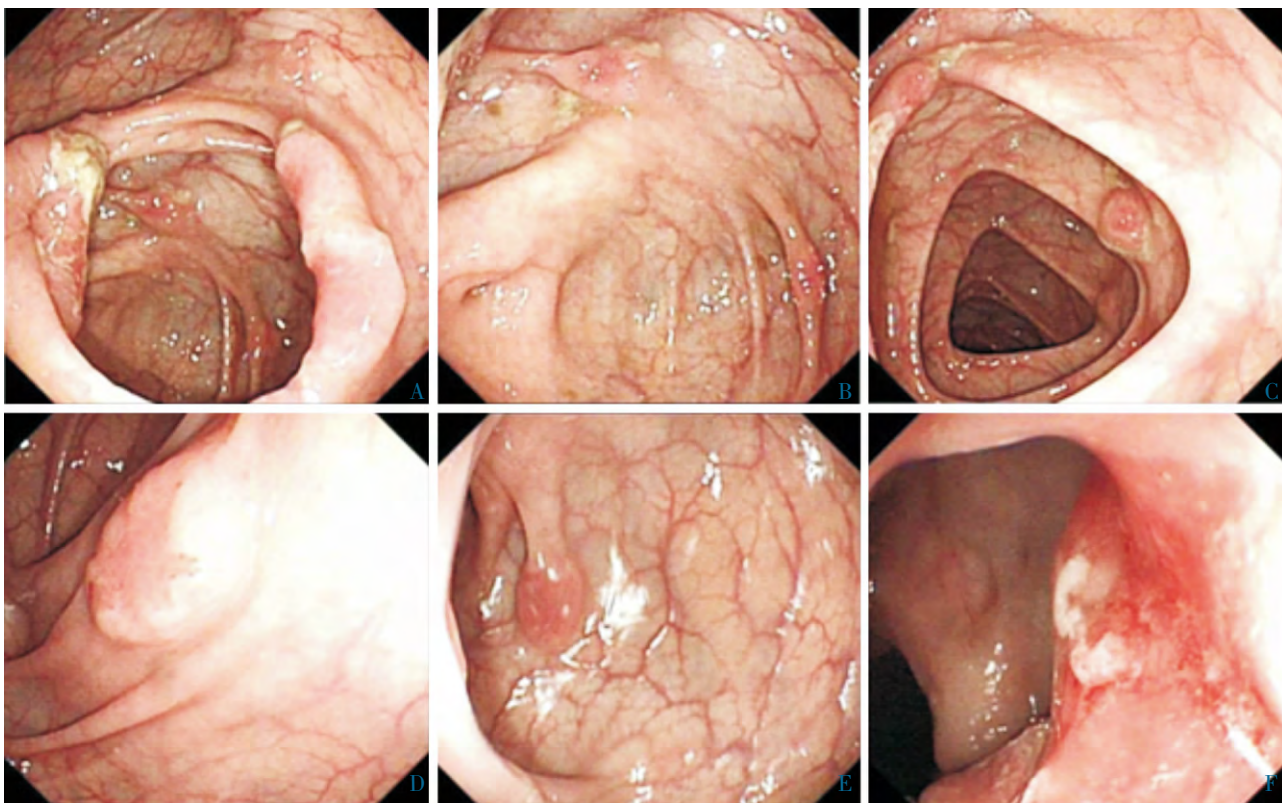


图3 治疗前肠镜检查结果:A盲肠息肉;B盲肠息肉;C横结肠息肉;D和E为降结肠;F直肠息肉

年总结 1994~2007 年收治的 2089 例原发性结直肠癌中的黏液腺癌 (5.45%), 印戒细胞癌 25 例 (1.19%), 印戒细胞癌发病年龄更年轻, 平均年龄为 40 岁, 女性易发病, 印戒细胞癌好发于直肠^[5]。国内曾经报道一例胃印戒细胞癌肠道转移的患者, 生存 5 个月^[6]。文献报道胃癌肠道转移的常见部位主要为升结肠与直肠。胃癌肠道转移的发生机制可能与血行播散和直接种植有关。如何鉴别胃癌转移到肠道和胃癌同时合并原发性结直肠癌, 对于判断患者预后以及指导治疗非常重要。请病理科廖冰教授解答此患者的病理特点。

病理科廖冰副教授: 患者的胃镜及肠镜活检组织病理检查: ①胃镜活检病理结果示(图 4): 胃低分化腺癌, 部分呈印戒细胞癌, 免疫组化提示异型细胞 CK(+)、M-CEA(+)、CK7(+)、CD20(-); ②肠镜活检病理结果示(图 5): 升结肠炎性息肉; 直肠、降结肠、横结肠黏膜可见呈片状分布的肿瘤细胞, 部分呈印戒状, 高度疑为腺癌; 完善免疫组化提示: 横结肠、降结肠、直肠黏膜癌细胞 CK(+)、M-CEA(+)、CK7(+)、CD20(-), 支持腺癌诊断。结合临床病史, 考虑胃癌转移到结直肠可能性大。理由如下: ①从病理特点看, 原发性胃癌为低分化腺癌, 部分为印戒细胞癌, 与结直肠各病灶具有印戒细胞的特点是一样的; ②两者具有相同的免疫组化特点, 两者的 CK、M-CEA、CK7 均为阳性, 提示具有同一来源; ③原发性结肠的印戒细胞癌发生率很低, 刚才陈创奇教授已经讲到, 只占结肠癌的 1.19%, 且多原发的结肠印戒细胞癌更是罕见, 目前未曾见报道, 从概率上讲同时性原发性的结直肠癌不易成立; ④从患者肠镜报告中可以看到这些病灶大体特点与原发性结肠癌的特点不同, 表现为片状的黏膜病变, 故推测是因为肿瘤侵犯浆膜后继续向黏膜面侵犯导致的。综上所述, 此例患者考虑胃低分化腺癌并印戒细胞癌转移到结直肠癌可能性大。

3 如何制定首次治疗方案?

陈创奇教授: 根据患者目前的检查结果, 患者诊断考虑为胃癌并结直肠种植性转移。因患者目前胃癌局部分期较晚, 虽可排除肝、肺等远处转移情况, 但有合并结直肠转移及腹腔内广泛种植转移可能, 如行手术无法达到根治性效果, 建议先行新辅助化疗, 后根据疗效决定下一步治疗方案。另

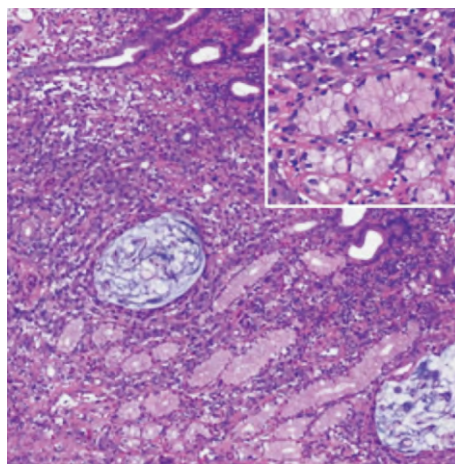


图 4 胃镜活检病理结果(HE 10×及 40×)

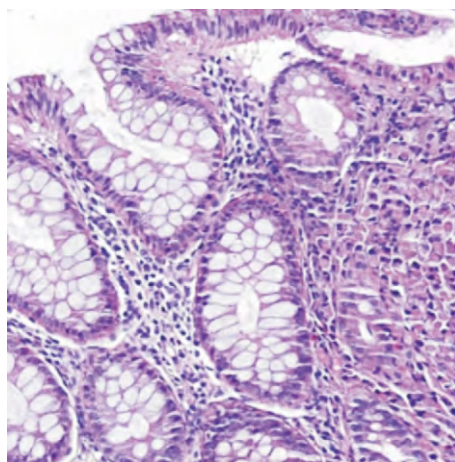


图 5 肠镜活检病理结果(HE 40×)

外, 该病例没有腹水或盆腔积液、盆底转移结节或腹膜种植性转移的临床证据, 也不能完全排除合并同时性多源性的原发性结直肠癌, 对胃癌来说也应该先行新辅助化疗, 再根据疗效决定是否手术治疗等方案^[7]。

消化肿瘤化疗专科彭建军主治医师: 同意陈创奇教授意见, 患者诊断不论为同时性消化道多源发癌还是胃癌并结直肠转移, 目前无法行根治性手术, 建议行新辅助化疗, 视化疗效果决定后续治疗方案。根据最新研究结果, 适合患者病情的化疗方案建议予以行 SOX 方案化疗 (奥沙利铂 130 mg/m², D1 + 替吉奥 60 mg Bid, D1-D14), 化疗前需与患者及患者家属充分沟通病情后, 并征得患方同意。目前新辅助化疗的价值已在多种实体肿瘤的 I 期临床随机对照试验(RCT)中得到证实, 现总结其优点如下: ①降低肿瘤分期, 提高手术 R0 切除率; ②杀灭循环中的游离癌细胞, 减少血行转移; ③杀灭微小转移灶, 防止术后复发和转

移;④减少耐药株的产生,增强化疗效果;⑤可缓解肿瘤因压迫或侵犯所引起的相关症;⑥可明确肿瘤对化疗药物的敏感性,为术后化疗提供一定的线索和依据。胃癌新辅助化疗里程碑式的进展是MAGIC 试验^[8]证实了表柔比星+顺铂+5-FU(ECF)方案可提高远期生存率,降低死亡风险。此后多项RCT如REAL 研究等证实了不同化疗方案新辅助化疗的确切疗效^[9]。目前药物选择上尚无统一标准,哪种方案效果更优需要进一步大量的临床研究。局部进展期胃癌的新辅助化疗应以2~3疗程为宜(一般为6~9周),然后进行影像学检查,根据肿瘤分期的变化来决定是否可行手术治疗。故此患者建议使用SOX 方案化疗,同时复查影像学进行评估^[10-11]。

胃肠外科詹文华教授:同意以上各教授、专家意见,患者目前诊断上尚有疑问,究竟是胃癌合并结直肠肠道转移,还是胃癌合并同时性多源性的原发性结直肠癌,但结合临床化验和检查结果看,倾向后者。若是转移性结直肠癌,本例应该有腹水或盆腔积液、盆底转移结节或腹膜种植性转移等的临床证据,在目前没有手术探查的情况下,难以判断胃癌转移灶侵犯结直肠有无从肠壁外向肠腔内浸润。患者目前不适合行手术治疗,建议先行化疗,化疗3个疗程后再进一步评估,化疗方案同意彭建军医生意见。

4 经过首次治疗后再次评估患者病情,讨论制定下一步治疗方案

黄跃明医生:经过3程SOX 方案新辅助化疗后,患者返院复诊。2016年05月06日复查消化系统肿瘤标志物提示:CEA 18.39 $\mu\text{g/L}$, CA125 24.90 U/ml, CA19-9 15.46 U/ml, 肿瘤标记物较前下降(图6)。患者同时也复查了全腹部CT、全身PET-CT、肠镜及胃镜。请相关专科教授对复查的结果进

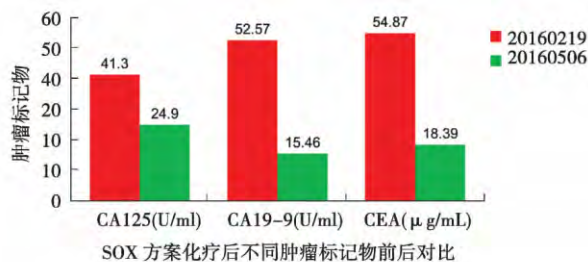


图6 SOX 方案化疗后患者肿瘤标记物前后变化情况; CEA、CA199、CA125 较前均明显下降

行解读。

沈冰奇教授:对比2016-02-18 CT片(图7):胃体-胃窦部胃壁不规则形增厚,局部与胰体部前缘分界仍欠清,局部胃腔稍狭窄,增强扫描后黏膜皱襞大部分连续,胃窦部局部中断,增厚的胃壁不均匀性强化,胃小弯侧胃周淋巴结明显缩小,密度尚均匀,增强扫描后可见不均匀性强化,符合胃癌治疗后改变。腹膜后可见多个大小不等的小淋巴结,未见明确增大的淋巴结。结肠肠腔内见较多内容物,观察不满意。直肠、升结肠中下段局部肠壁似见增厚,直肠后壁肠黏膜见较明显强化。所见大、小肠肠壁未见明确异常增厚或肿块。

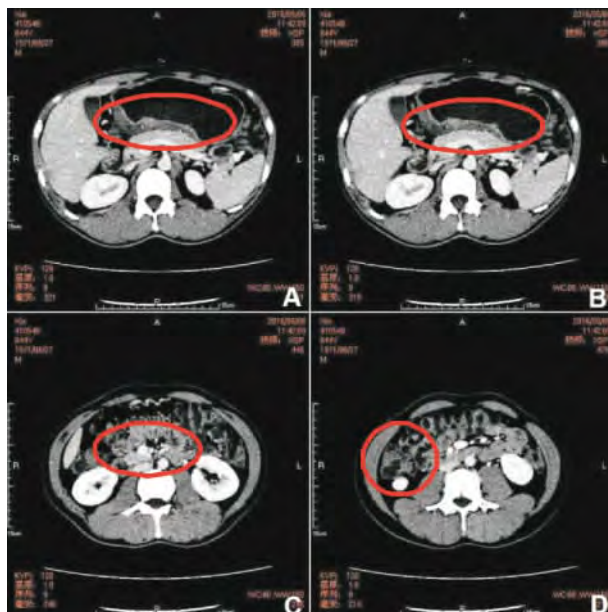


图7 新辅助化疗治疗后复查腹盆部CT结果:A:胃部病灶较前缩小;B、C:胃周及腹膜后淋巴结变化情况;D:升结肠病变消退

核医学科张祥松教授:患者经过3程新辅助化疗后,查全身PET-CT提示(图8):胃体、胃窦部增厚并胃小弯侧多个稍肿大淋巴结,其中部分胃壁代谢轻度活跃,符合胃癌征象;直肠上段局部肠壁稍厚,代谢轻度增高,提示肿瘤残留活性。全身其他部位未见明显肿瘤转移表现。PET-CT对胃黏液腺癌和印戒细胞癌敏感性较低,假阴性率较高^[12-13]。既往国内外的研究发现,PET-CT诊断胃癌术前分期的敏感性为87%,特异性为96%。其中粘液腺癌和印戒细胞癌非常容易漏诊,主要是因为肿瘤组织对FDG摄取偏低,从而导致假阴性^[13]。PET对粘液腺癌的阳性率仅为59%,而假阴性率

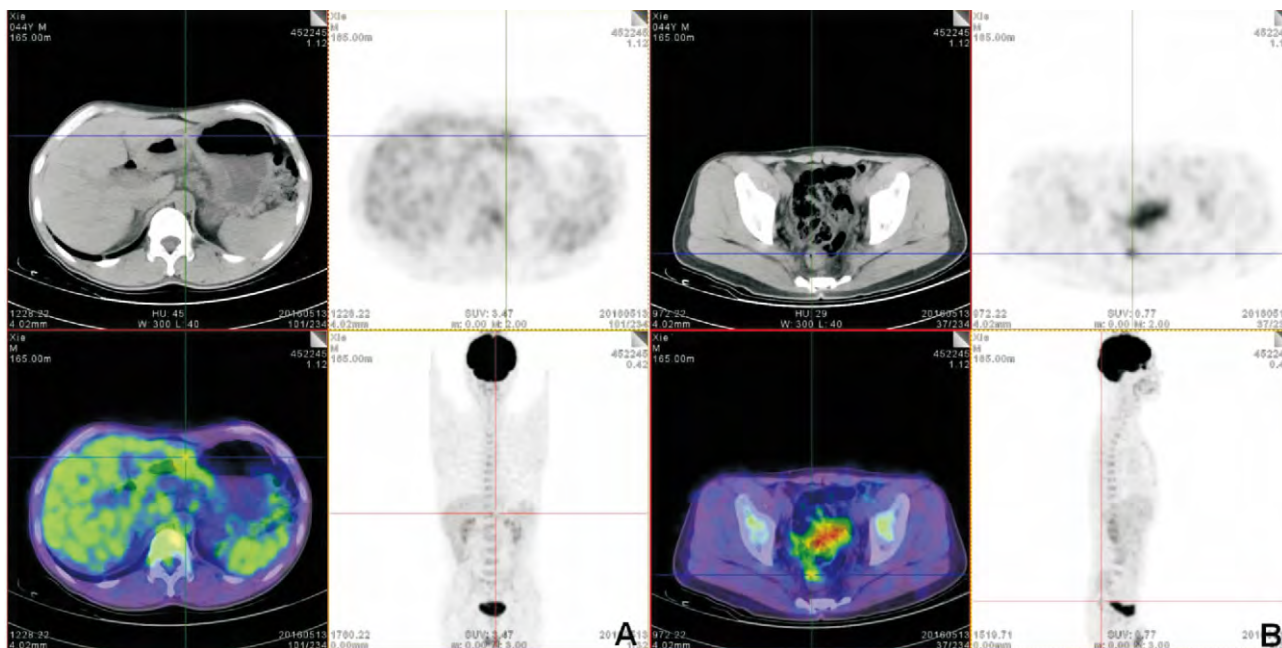


图8 全身PET-CT检查结果

为41%。病灶中的SUV_{max}与病理类型密切相关,印戒细胞癌SUV_{max}的中位值为3.0,而其他癌达到7.8,葡萄糖转运蛋白-1的表达与肿瘤分化和细胞类型密切相关,SUV_{max}也与葡萄糖转运蛋白-1显著相关,葡萄糖转运蛋白-1是细胞摄取18F-FDG的重要蛋白,76%的印戒细胞癌则没有葡萄糖转运蛋白-1的表达。这是印戒细胞癌PET显像时常出现阴性的重要原因之一^[14]。本例患者中胃癌病灶对18-氟脱氧葡萄糖的吸收率也是比较低的,值得大家关注。CEA、CA199、CA724等可能对于监测复发有一定价值,但无法明确复发的部位,因此,影像学证据非常重要。虽然多层螺旋CT(multi-slice spiral CT, MSCT)已广泛应用于胃癌术前分期和术后随访,但对于腹膜播散的诊断效果不能令人满意。MSCT通过薄层扫描和造影增强技术可以发现直径5 mm以上的小结节,但对于腹

膜转移判断的灵敏度仍然非常低。De Bree等^[15]研究了25例有明确腹膜转移的病例,CT的灵敏度与转移灶的大小相关性明显,平均30%左右,而且结果受阅片者主观影响较大。PET-CT的特色在于融合了PET和MSCT的长处,同时做到定性和定位诊断,尤其是对于肺和胃肠道等始终在做不规则运动的脏器显得更加重要。PET-CT可以发现壁层腹膜和脏层腹膜上微小的代谢改变病灶,从而提高了弥漫性小病灶的发现率^[16]。

陈创奇教授:根据患者治疗后复查CT及查全身PET-CT结果,随后患者于2016年5月24日复查肠镜提示(图9):升结肠黏膜未见异常,距肛缘60 cm横结肠黏膜见一直径约0.6 cm扁平息肉,予圈套器电切除,基底予钛夹夹闭止血,病理活检结果为管状腺瘤;降结肠息肉完全消退;直肠局部黏膜稍红肿,未见肿物、结节。

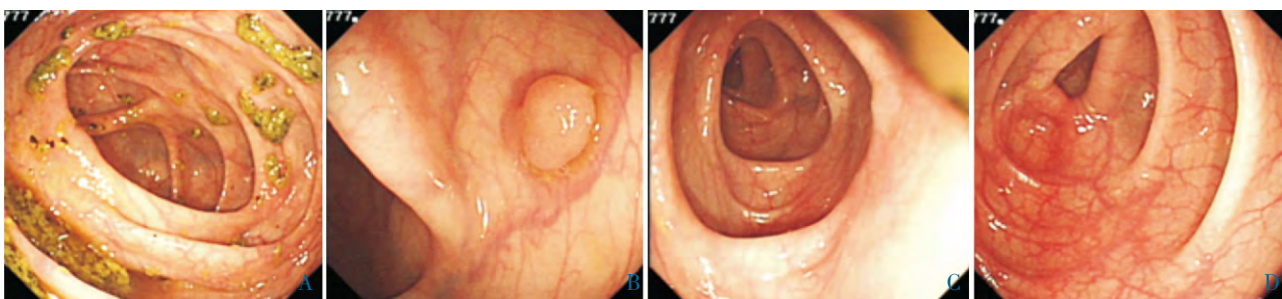


图9 新辅助化疗治疗后复查肠镜结果 A 盲肠息肉肿物完全消退;B 距肛缘60 cm横结肠黏膜见一直径约0.6 cm扁平息肉,予圈套器电切除,基底予钛夹夹闭止血,病理活检结果为管状腺瘤;C 降结肠息肉完全消退;D 直肠局部黏膜稍红肿,未见肿物、结节

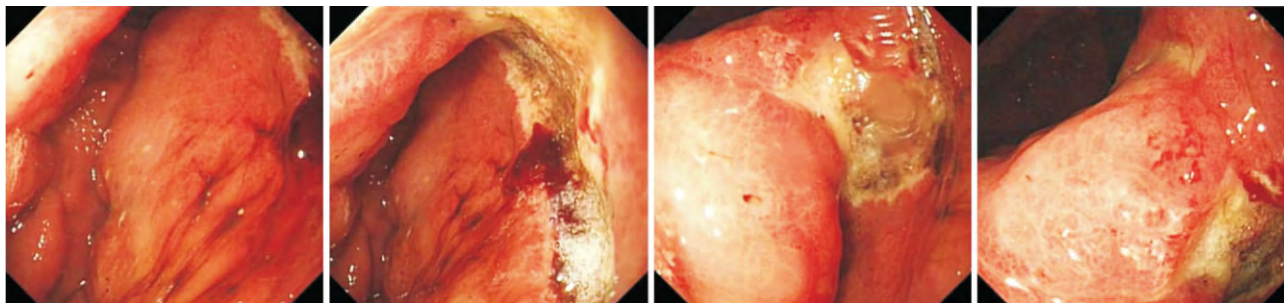


图 10 新辅助化疗治疗后复查胃镜结果

物均已消退,而横结肠息肉病理活检结果为管状腺瘤。2016年5月25日复查胃镜提示(图10):胃黏膜充血肿胀,胃腔狭窄,见广泛隆起病变,从胃窦延至胃体、胃角,并见数个巨大溃疡,底覆大量污秽物,周缘肿胀,质脆,胃体后壁处溃疡伴渗血。根据患者目前检查结果,新辅助化疗后评估为PR。患者目前胃部肿瘤及胃周、腹膜后淋巴结较前缩小,结直肠病灶消退,PET-CT排除全身其他部位多发肿瘤转移可能,尽管诊断倾向于胃癌合并转移性结直肠癌,但也不能完全排除胃癌合并同时性多源性的原发性结直肠癌,SOX方案化疗对胃癌、结直肠癌病灶来说有效,而且治愈本病例的唯一手段是手术治疗,应争取机会手术探查,为了减少创伤,可以考虑腹腔镜手术探查,如果术中发现肿瘤腹腔广泛种植转移,则行化疗为主的综合性治疗;如果术中没有发现腹水、盆腔积液或肿瘤腹腔广泛种植性转移,胃癌、结直肠癌可以切除,则应尽量争取胃癌根治术(全胃切除术)和结直肠癌根治术(大肠次全切除术),否则会失去肿瘤根治性手术的时机。另外,患者年轻,手术欲望强烈,可先予腹腔镜探查,若无腹腔种植转移,则改开腹行根治性手术切除;若有腹腔内肿瘤广泛种植等晚期征象则应终止手术,可考虑放入腹腔热灌注管,行术中和术后热灌注化疗,再继续原方案化疗。目前已经有大量循证医学证据表明腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)或HIPEC加细胞减灭术(cytoreductive surgery, CRS)是目前胃癌腹膜转移最常用的治疗方法,能够减少肿瘤复发种植转移机率,延长患者生存期^[17]。治疗前应 与患者及家属充分沟通病情及相关治疗风险。

放疗科任玉峰主治医师:患者目前复查结果提示胃部及结直肠病灶经新辅助化疗后较前好转,根据陈创奇教授意见,建议予行手术探查了解

手术可行性,如目前可行根治性手术,患者直肠病变可根据术中探查结果及术后病理结果决定是否加做术后辅助放疗^[18]。目前已经有研究表明术前放疗联合手术治疗在提高胃癌患者的3年、5年和10年生存率方面,明显优于单纯手术治疗且肿瘤转移率和复发率均低于单纯手术治疗^[19]。然而,对于手术联合术中放疗以及手术联合术后放疗而言,目前尚缺乏大规模的临床研究,尚不能够确定其临床疗效。因此对于此类患者如果身体状态良好,能够耐受,且家庭经济状况能够支持的话,也是可以考虑术前加用放射治疗,可采用调强放射治疗方式进行,放疗剂量:45.0~50.4Gy(1.8Gy/d)。

彭建军主治医师:此类胃癌伴腹膜转移预后较差,5年生存率几乎为0。常规放化疗治疗效果也较差。胃癌腹膜转移进行减瘤术时,脱落的肿瘤细胞会附着于损伤的腹膜表面迅速生长,肿瘤会在腹腔内迅速复发。为了克服“血浆—腹膜屏障”对全身化疗的限制作用,目前由CRS和新辅助腹腔—全身化疗(neoadjuvant intraperitoneal-systemic chemotherapy, NIPS)组成新的联合治疗方案。NIPS是在传统的术前新辅助化疗基础上,加用术前腹腔灌注化疗(包括HIPEC),可以从腹膜的两面即腹膜腔和腹膜下血管来杀灭腹膜转移,减少肿瘤负荷和腹膜转移的PCI值。因此NIPS又被称为“双向化疗”^[20-21]。

詹文华教授:同意以上各教授、专家意见,患者目前经新辅助化疗后较前好转,评估为PR,与患者及其家属充分沟通病情后可予腹腔镜手术探查,根据探查情况再决定是否行根治性手术治疗。

5 后续治疗情况和结果解读,讨论制定下一步治疗方案

陈创奇教授:患者于2016年5月26日行腹腔镜探查术,术中发现肿瘤主要位于胃后壁,大弯

侧、胃体前壁浆膜局部有肿瘤浸润,腹盆壁、大网膜、肝脾表面、肠系膜、小肠、结肠壁上无明显结节,盆腔仅少量淡黄色积液,遂行腹腔镜下吸净盆腔积液,然后用生理盐水灌洗盆腔,灌洗液吸尽后送肿瘤细胞学检查(图 11、12)。然后中转开腹,行腹部正中切口,上至剑突下,下至耻骨联合上3cm,逐层切开入腹,探查如腹腔镜下所见,结直肠未见明显肿物或结节,取小块大网膜组织术中冰冻病理检查,然后打开胃结肠韧带,发现肿瘤主体位于胃后壁靠近幽门处,侵出浆膜层并侵犯胰腺前包膜(图 13、14)。胃肿瘤可以切除,结直肠也可以行次全切除术,没有可视的腹腔转移结节,但大网膜组织术中冰冻病理结果提示低分化腺癌细胞浸润(图 15),拟放弃手术治疗。术中探查情况、将切除手术治疗不可能达到根治要求、手术风险等详细告知家属,但家属还是强烈要求手术切除胃肿瘤及结直肠次全切除术,不同意放弃手术。遂将受侵的胰腺前包膜剔除,行全胃切除,并进行胃周淋巴结清扫(D2),再行食管下段-空肠 Roux-en-Y 吻合(图 16、17)。再根据化疗前、术前患者合并结直肠多发性腺癌,再行结直肠次全切除(结直肠系膜淋巴结清扫)(图 18、19)、回肠 J 型贮袋与直肠下段吻合(图 20)、预防性回肠双腔造瘘术。手术结束前在腹腔左侧上、下腹部和右侧上、下腹部分别放置四条热灌注管备术后热灌注化疗。手术切除标本解剖后送病理检查,其中结直肠次全切除的大肠剖开后未发现明显的肿物或病变(图 21-24)。患者术后转 ICU 监护治疗 1 天后转回病房,并连续 3 天行 3 次腹腔热灌注化疗治疗(42.0℃温生理盐水+5-FU 1000 mg),术后第 10 天患者一般情况恢复良好,无并发症,拆线后出院。



图 11 腹腔镜探查结果:盆腔少量淡黄色积液

对于此类进展期胃癌,腹腔有转移的患者,术中和术后的腹腔热灌注化疗具有减少术后腹腔复

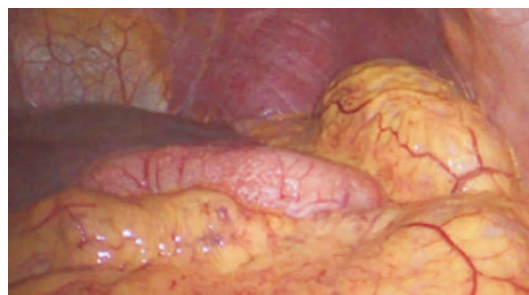


图 12 腹腔镜探查:胃大弯侧浆膜局部有肿瘤浸润

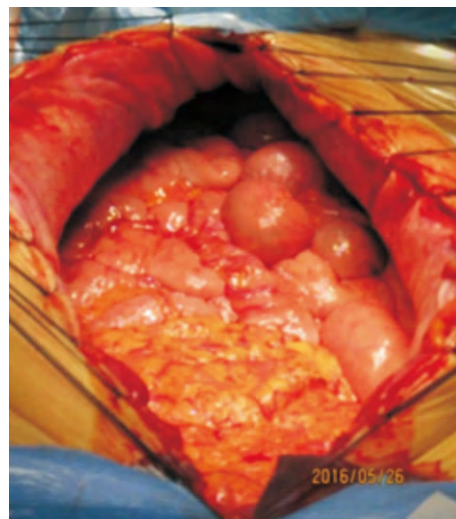


图 13 中转开腹手术

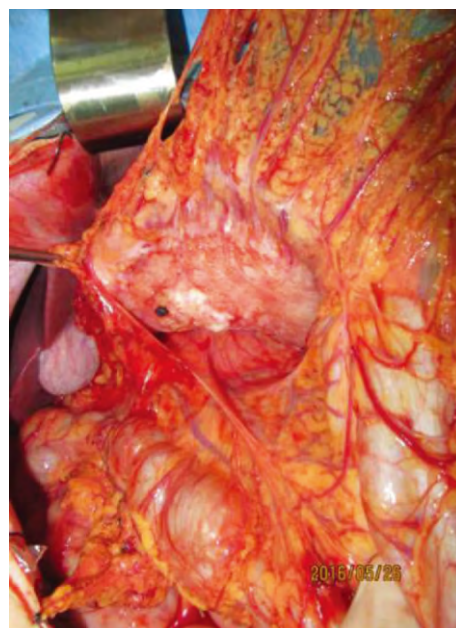


图 14 开腹探查结果:肿瘤主体位于胃后壁靠近幽门处,明显侵出浆膜层并侵犯胰腺前包膜

发转移的效果,并不会增加吻合瘘和术后并发症的风险。本例患者也未出现术后吻合口瘘,腹腔感染等情况。研究表明^[20]腹腔热灌注化疗并不增加

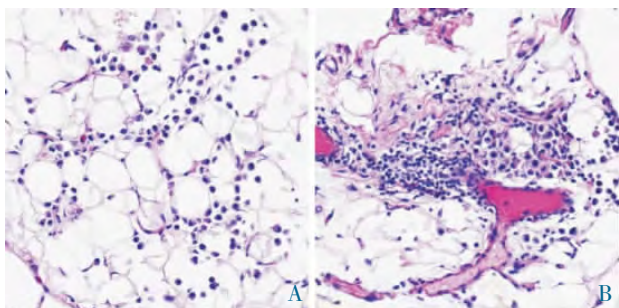


图 15 术中大网膜冰冻病理检查结果:大网膜组织内见低分化腺癌浸润(A图及B图 HE 40×)



图 19 结直肠次全切除、系膜淋巴结清扫术



图 16 清扫横结肠系膜前叶组织和胰腺前包膜组织

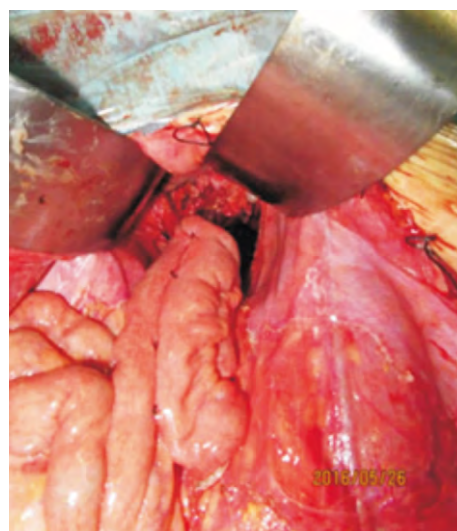


图 20 回肠J型贮袋与直肠吻合

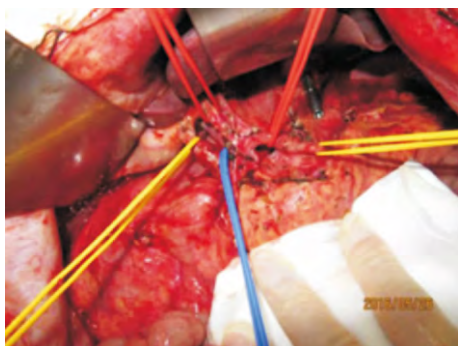


图 17 清扫腹腔干及肝十二指肠韧带周围淋巴结



图 21 手术切除后的大体标本

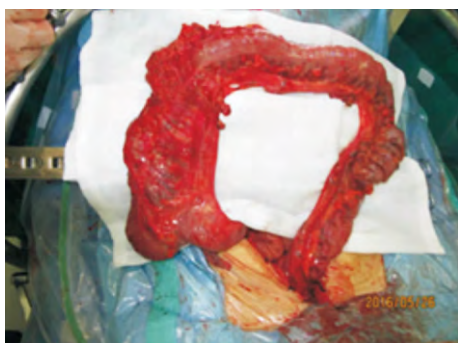


图 18 结直肠次全切除

胃癌患者的手术死亡率、术后吻合口瘘以及化学性腹膜炎的发生率,但腹腔热灌注化疗能够明显降低进展期胃癌患者腹膜转移率和复发率。另一

项随机对照研究^[21]发现进展期胃癌手术联合腹腔热灌注化疗患者和单纯手术无腹腔热灌注化疗患



图 22 手术切除后剖开胃和结直肠的大体标本



图 23 胃肿瘤的淋巴结解剖标本

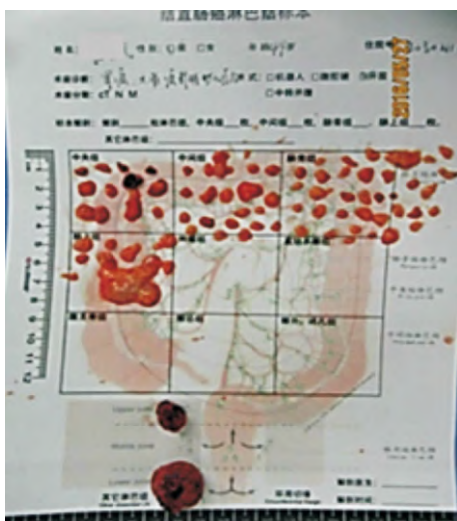


图 24 结直肠病变的淋巴结解剖标本

者的手术并发症发生率和死亡率均无统计学差异。2016年腹腔热灌注化疗中国专家共识^[22]中指出对于按照肿瘤根治术的标准进行手术后存在潜在腹膜转移风险的患者,经过腹腔热灌注化疗(HIPEC),清除游离癌细胞和微小癌结节,手术后进行常规化疗,可达到临床治愈。对于手术探查时,发现散在的PC,经过HIPEC后PC消失,再进行根治性手术,手术后行HIPEC并常规化疗,可提高治愈率。HIPEC能够发挥大容量清除或缩小PC结节,改变癌细胞的生物学特性,抑制或消除恶性腹水。腹腔热灌注化疗有很多优势,腹腔直接给药增加化疗药物与腹腔游离癌细胞接触的概率,最大限度地杀伤癌细胞,减少全身静脉化疗引起的毒性反应。药物一方面可以从腹膜弥散或吸收,穿过腹膜淋巴管而进入体循环;另一方面,也会通过覆盖肝、脾、胃、小肠和结直肠及肠系膜腹膜脏层而被吸收进入门静脉,提高对潜在的肝脏微转移灶的治疗效果。国内杨肖军等^[23]进行的一项前瞻性随机对照一期临床研究显示,进展期胃癌中HIPEC治疗组中位生存期较对照组延长近5个月(11.0个月比6.5个月),两组的严重不良事件率差异无统计学意义。

廖冰副教授:患者术后病理结果提示(图25、26):①盆腔灌洗的腹水细胞学检查可见低分化腺癌细胞;②全胃切除术后的病理检查示胃黏液腺癌,浸润胃壁全层,突破浆膜层,淋巴结转移癌20/41,免疫组化:CK7和M-CEA均(+),CK20(-),CDX2灶性(+),CerbB-2(1+),术后病理分期:ypT4N3bM1-IV期;③结肠局部黏膜、黏膜下层及肌层、局灶浆膜层可见巢团状分布异型细胞,部分细胞呈印戒细胞样,淋巴结转移癌9/31,免疫组化结果:CK、CK7和M-CEA均(+),CDX2弱(+),CK20(-),MSH2、MSH6、MLH1和PMS2均(+),考虑胃癌伴结肠转移。理由如下:①术中探查及术中大网膜冰冻病理检查提示大网膜转移,腹腔内游离癌细胞也是阳性,考虑为胃癌种植转移或者是血运转移导致结肠转移病灶。②术后胃癌和肠癌病理具有相似特点,免疫组化再次印证是基本一致的;③结肠癌病理检查发现从局灶浆膜层、肌层、黏膜下层和黏膜层可见巢团状分布异型细胞,部分细胞呈印戒细胞样,从肠壁外向肠腔内浸润的证据;④没有结直肠息肉恶变或有癌前病变过渡到结直肠癌的直接证据,故本例患者要强

调的是胃癌腹腔转移、结直肠转移。

彭建军主治医师:根据患者术后病理,患者诊断:①胃黏液腺癌(y_pT₄N_{3b}M₁-IV期);②结直肠病灶考虑为胃癌伴结直肠转移。术前行SOX方案化疗有效,术后患者的后续治疗可以继续用SOX方案化疗,治疗结果待进一步追踪跟进。

詹文华教授:患者3个月前明确诊断后,行3个疗程SOX方案新辅助化疗,疗效评估为PR。尽管术中探查没有发现肉眼可见的腹腔肿瘤种植性转移的证据,包括没有大量腹腔积液、大网膜结节、腹膜或肠壁结节、盆底结节等,但大网膜术中冰冻病理检查提示低分化腺癌细胞浸润,主刀医生判断肿瘤已属晚期,建议病人家属放弃进一步的手术治疗,治疗上是合乎诊疗规范的。然而术中征求病人家属意见,他们仍然坚持手术切除肿瘤病变,并愿意承担手术风险及可能出现治疗效果不佳的预后。患者和家属也愿意接受经过化疗后次全切除的结直肠标本找不到肿瘤的可能性,并同意术中放置热灌注引流管备术后热灌注化疗。本例病人术前没有腹腔外远处转移的表现,手术切除作为胃癌根治性治疗的唯一手段,辅以热灌注消灭腹腔残存的肿瘤细胞,作为探索性的临床治疗也是可以考虑的,有助于积累晚期胃癌治疗这方面的临床资料。病人后行根治性全胃切除及结直肠次全切除术,术后病理检查明确诊断为胃黏液腺癌,有大网膜转移、盆腔积液转移,结直肠病灶考虑胃癌伴结直肠转移,建议患者在后续治疗方案上继续按原新辅助化疗SOX方案化疗,并加强疗效追踪和密切随访。

6 总结

本例病理检查中有几个疑难点,需鉴别胃癌伴结直肠转移与胃、结直肠多原发癌。本例中胃低分化腺癌诊断明确,结直肠多发性肿瘤如为胃部肿瘤种植转移,但病理结果尽管未见同一部位结直肠由肠管浆膜层种植并向黏膜层侵犯的肿瘤细胞团,而结直肠肿瘤细胞病理学检查和免疫组化特征又与胃部肿瘤极其相似;大网膜肿瘤转移,腹腔内游离癌细胞也是阳性;结肠病理检查发现从局灶浆膜层、肌层、黏膜下层和黏膜层可见巢团状分布异型细胞,部分细胞呈印戒细胞样,从肠壁外向肠腔内浸润的证据;没有结直肠息肉恶变或有癌前病变过渡到结直肠癌的直接证据,这些充分

说明可能的转移途径为通过血运或淋巴系统转移,与常见肿瘤腹腔种植转移方式明显不同,而且目前文献关于类似的转移方式报道极少。另外需要考虑消化道重复癌。重复癌也称多原发癌或多重癌,由Billroth于1889年首次提出,是指同一患者的部分部位在同时或先后发生两种或两种以上组织学来源不同的原发性恶性肿瘤,后由Warran和Gates提出诊断标准^[24]:①各肿瘤在组织学上必须是恶性肿瘤;②各肿瘤有其独特的病理学形态特征;③各肿瘤发生在不相连续的不同部位上;④排除互为转移瘤的可能性。后来的Moertel等^[25]又提出发生在6个月以内者为同时性重复癌,否则为异时性重复癌。重复癌目前的发病机制尚未明确,可能与遗传、基因、免疫、环境等因素相关^[26]。当然,本例患者诊断是胃低分化腺癌伴结肠转移可能性大,我们通过多次MDT讨论,制定针对该患者的治疗方案,进行新辅助化疗3次,肿瘤评估PR后,行姑息性全胃切除术、结直肠次全切除及淋巴结清扫后,再进行术后腹腔热灌注治疗以及后续的辅助化疗等一系列积极的治疗措施,目前疗效较为满意,我们也将继续跟进该例患者的治疗和随访。

参与本次讨论的中山大学附属第一医院胃癌MDT团队成员

胃肠外科:詹文华教授、陈创奇教授、黄跃明医师

胃肠肿瘤化疗:彭建军化疗主管

放射影像科:沈冰奇教授

病理科:廖冰副教授

核医学科:张祥松教授

放疗科:任玉峰主治医师

参考文献

- [1] 季加孚,李子禹,沈琳,等.重视多学科团队在胃癌规范化治疗中的作用[J].中国实用外科杂志,2014,34(7):592-594.
- [2] 高震.胃癌及其结直肠转移瘤的MSCT诊断和临床意义[D].山东大学,2015.
- [3] 刘林祥.胃癌大肠转移的影像学及胃癌原发灶的病理特征的研究[D].天津医科大学,2007.
- [4] Kang H, OConnell JB, Maggard MA, et al. A 10-year outcomes evaluation of mucinous and signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum [J]. Dis Colon Rectum, 2005, 48(6):1161-1168.

- [5] 宋武,何裕隆,蔡世荣,等. 结直肠印戒细胞癌及粘液腺癌临床与预后差异分析 [J]. 中国实用外科杂志,2009, 29(5):431-433.
- [6] 马向涛,付静,余力伟,等. 胃印戒细胞癌肠道转移一例 [J]. 中华肿瘤杂志, 2006, 28(8):634.
- [7] 程向东,张宇. 进展期胃癌新辅助化疗疗效评价进展 [J]. 消化肿瘤杂志(电子版),2015,7(3):123-125.
- [8] Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer [J]. N Engl J Med, 2006, 355(1):11-20.
- [9] Cunningham D, Rao S, Starling N, et al. Randomised multicentre phase study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric (OG) cancer: The REAL 2 trial [J]. J Clin Oncol (Meeting Abstracts), 2006, 24(18_suppl):LBA4017.
- [10] Yoshikawa T, Morita S, Tanabe K, et al. Survival results of a randomised two-by-two factorial phase II trial comparing neoadjuvant chemotherapy with two and four courses of S-1 plus cisplatin (SC) and paclitaxel plus cisplatin (PC) followed by D2 gastrectomy for resectable advanced gastric cancer [J]. Eur J Cancer, 2016, 62:103-111.
- [11] Okabe H, Hata H, Ueda S, et al. A phase II study of neoadjuvant chemotherapy with S-1 and cisplatin for stage III gastric cancer: KUGC03 [J]. J Surg Oncol, 2016, 113(1):36-41
- [12] 吴建伟,赵颖,艾书跃,等. PET/CT在探查胃肠道黏液腺癌和印戒细胞癌术后转移中的作用 [J]. 东南国防医药, 2012, 14(2):123-125
- [13] 董孟杰,林祥通,赵军,等. 17例恶性肿瘤 18-氟脱氧葡萄糖 PET 显像假阴性的分析 [J]. 中华肿瘤杂志,2006, 28(9):713-717
- [14] Alakus H, Batur M, Schmidt M, et al. Variable 18F-fluorodeoxy glucose uptake in gastric cancer is associated with different levels of GLUT-1 expression [J]. Nucl Med Commun, 2010, 31(6):532-538.
- [15] de Bree E, Koops W, Kroger R, et al. Peritoneal carcinomatosis from colorectal or appendiceal origin: correlation of preoperative CT with intraoperative findings and evaluation of interobserver agreement. [J]. J Surg Oncol, 2004, 86(2):64-73.
- [16] 杨秋蒙,坂东悦郎,川村泰一,等. PET-CT诊断胃癌腹膜转移的临床价值 [J]. 上海交通大学学报(医学版), 2007, 27(5):573-576.
- [17] Yonemura Y, Endou Y, Shinbo M, et al. Safety and efficacy of bidirectional chemotherapy for treatment of patients with peritoneal dissemination from gastric cancer: selection for cytoreductive surgery [J]. J Surg Oncol, 2009, 100(4):311-316.
- [18] Chang JS, Koom WS, Lee Y, et al. Postoperative adjuvant chemoradiotherapy in D2-dissected gastric cancer: is radiotherapy necessary after D2-dissection? [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(36):12900-12907.
- [19] 郭丽云,马彬,杨克虎,等. 放疗联合手术治疗胃癌的 Meta 分析 [J]. 肿瘤, 2010, 30(4):303-309.
- [20] Hamazoe R, Maeta M, Kaibara N, et al. Intraperitoneal thermochemotherapy for prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer. Final results of a randomized controlled study [J]. Cancer, 1994, 73(8):2048-2052
- [21] Yonemura Y, de Aretxabala X, Fujimura T, et al. Intraoperative chemohyperthermic peritoneal perfusion as an adjuvant to gastric cancer: final results of a randomized controlled study [J]. Hepatogastroenterology. 2001, 48(42):1776-1782
- [22] 腹腔热灌注化疗技术临床应用专家协作组. 腹腔热灌注化疗技术临床应用专家共识 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2016, 1(2):121-125
- [23] Yang XJ, Li Y, Yonemura Y. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy to treat gastric cancer with ascites and/or peritoneal carcinomatosis: Results from a Chinese center [J]. J Surg Oncol, 2010, 101(6):457-464
- [24] Warran S, Gates O. Multiple primary malignant tumors: a survey of the literature and a statistical study [J]. Am J Cancer, 1932, 16(2):1358-1359.
- [25] Moertel CG, Dockerty MB, Baggenstoss AH. Multiple primary malignant neoplasms. I. Introduction and presentation of data [J]. Cancer, 1961, 14(3):221-223.
- [26] 葛现才,张勤,殷德光. 重复癌诊治现状 [J]. 中国肿瘤临床与现状, 2013, 20(6):671-672.

(收稿日期:2016-06-10)