

胃癌诊断与治疗研究进展

薛思麒 唐勇

新疆医科大学附属肿瘤医院消化内科 新疆 乌鲁木齐 830011

摘要:胃癌是一种侵袭性疾病,对全球健康产生了令人生畏的影响。尽管在过去的几十年中,胃癌的发病率有了明显的下降。胃癌也是由基因改变和环境因素共同作用的结果。幽门螺杆菌感染是胃癌的一个主要原因,这种持久的细菌引起的感染会引起炎症和胃内黏膜癌前病变,通过在上皮细胞中积累新的遗传和表观遗传修饰来促进炎症反应,实际上有利于胃癌的发生。胃癌的诊断包括胃镜活检、内镜超声、计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI)、正电子发射断层扫描(PET)、X线等。胃癌主要以全身化疗治疗为主,目的包括缓解症状和延长生存时间。与支持治疗相比,全身化疗生存获益较好,目前我们见证了精准医疗的到来,靶向治疗和免疫治疗领域最近取得了显著的进展。

关键词:病理特征;免疫治疗;胃癌

0 引言

胃癌(Gastric Cancers, GC)是一种侵袭性疾病,是一个严重的问题,并对全球健康产生了令人生畏的影响。尽管在过去的几十年中,胃癌的发病率有了明显的下降,但它仍然是最常见的癌症之一,世界上最常见的癌症类型。约90 - 95%的胃癌是腺癌。胃腺癌(Gastric adenocarcinoma, GAC)是世界上第四大最常见的癌症类型和第二大最常见的癌症相关死亡原因,这通常与疾病的晚期有关。在过去的几十年里,由于营养改善、食物保存、卫生标准提高、更好的预防、更早的诊断和治疗以及根除幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), GAC的发病率明显下降。GAC的发病率因地而异:50%以上的GAC新病例发生在发展中国家^[1]。和其他癌症一样,胃癌也是由基因改变和环境因素共同作用的结果。预防总是避免疾病的最好方法,包括抗幽门螺杆菌治疗,健康饮食,科学预防,早期癌症检测筛查。幽门螺杆菌感染是胃癌的一个主要原因,特别是在胃下部(远端)的癌症。由这种持久的细菌引起的感染会引起炎症(慢性萎缩性胃炎)和胃内黏膜癌前病变。食用大量熏制食品、咸鱼、咸肉、腌制蔬菜和酗酒的人患胃癌的风险会增加。富含新鲜水果和蔬菜的健康饮食习惯也可以降低胃癌的风险。此外,许多研究已经证实,吸烟会增加胃癌的风险,特别是对靠近食道的胃部上部的癌症。因此,吸烟者的胃癌发病率大约是吸烟者的两倍^[2]。病理上胃癌主要由肠道型和弥漫型两种病理亚型组成。肠道型是从慢性胃炎到萎缩性胃炎,再到肠上皮化生和异型增生的炎症过程的最终结果。而肠道型胃癌经常相关环境因素如幽门螺杆菌感染,饮食,生活方式,更常见于老年人,弥漫型更常与遗传异常^[3]。

1. 胃癌的发生与发展

1.1 胃肿瘤的发生:炎症和幽门螺杆菌的作用

分子及细胞技术的巨大进步和数十年的深入研究需要使炎症成为癌症的标志,而Virchow和Coley的开创性研究成为癌症治疗中被广泛接受的观点^[4]。炎症是一种由外源性或内源性因子引起的感染或组织损伤后的协调反应,涉及先天和适应性免疫系统细胞和可溶性因子。

巨噬细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞、树突状细胞和自然杀伤细胞代表了抗原不依赖的免疫防御的第一道防线,以抵御组织微环境的稳态扰动。这些细胞亚群通过感知微生物感染时存在的病原体相关分子模式和细胞损伤或死亡时宿主细胞释放的危险相关分子模式来启动炎症反应。在炎症的早期阶段,组织抗原被专门的抗原提呈细胞加工并运送到淋巴器官,这使B和T淋巴细胞特异性免疫反应的激活和扩展。免疫反应的致癌作用在很大程度上取决于上皮、间质和血管微环境的生理状态以及作为其中一部分的免疫细胞。炎症持续时间是影响免疫反应结果的另一个关键特征。胃粘膜在长期刺激下,持续性的感染微生物具有致癌潜力,如EB病毒、幽门螺杆菌可引发局部炎症,在免疫清除机制失效后,可能引起慢性炎症。特异性或非特异性的病毒和细菌毒力因子与免疫缺陷可导致微生物和胃上皮细胞之间的异常相互作用。这种情况可以导致癌前病变,通过在上皮细胞中积累新的遗传和表观遗传修饰来促进炎症反应,实际上有利于胃癌的发生。

1.2 幽门螺杆菌与炎症

幽门螺杆菌是一种革兰氏阴性的、螺旋形的、嗜微氧细菌,寄生在人的胃里。从生物学和进化的角度来看,幽门螺旋杆菌已经与人类共同进化了至少5万年,在人与人之间传播,成为胃的共栖物^[5]。1994年,幽门螺杆菌被国际癌症研究机构列为第一类人类致癌物^[6]。从那时起,幽门螺杆菌感染被认为是胃肿瘤的主要原因之一,尽管其病因是多因素的,但Hp表达其致病的一个机制是炎症相关的^[7];通过幽门螺杆菌的脂多糖(LPS)结构对宿主表位的分子模仿产生自身抗体^[8]。这些观察提示评估炎症相关的致癌潜力的结构成分的微生物群定殖胃环境,未分化胃癌和分化胃癌类型(分别命名为弥漫型癌和肠腺癌)均与幽门螺杆菌有关。的确,除了环境因素,如吸烟,饮食,和共生的微生物感染的临床结果由幽门螺旋杆菌的毒力因素条件,其胃内高表型和基因异质性利基以及遗传易感性和免疫的主机^[9]。因为基因型的变异会增加细胞因子的水平细胞因子与胃癌风险增加有关,细胞因子被认为是增强而不是减弱细菌的致病性^[10]。幽门螺杆菌特异性决定因素影响炎症和肿瘤发生,

许多致病因素已经被描述在幽门螺杆菌感染。其中一些被高度研究，并具体参与感染后的炎症反应。此外，它们还参与了炎症相关的致癌过程。

2 早期诊断与病理特征

胃癌的早期发现和诊断有一定的困难，因为患者通常有腹痛、上腹部饱腹感等非特异性症状，晚期胃癌患者食欲不振、体重减轻、恶心呕吐、贫血等症状。对于有临床症状或存在危险因素的患者，建议进一步进行检查^[11]。仪器诊断包括胃镜活检、内镜超声、计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI)、正电子发射断层扫描(PET)、X线、腹腔镜和其他实验室试验^[12]。食管胃十二指肠镜(EGD)是诊断胃癌初始阶段的首选诊断影像程序，是一种高度敏感和特异性的诊断测试，特别是如果结合内镜下的宏观活检和组织的组织学检查。有必要时，应从最合适的位置获得最少必要数量的活检标本。幽门螺杆菌感染、粘膜萎缩和肠上皮化生的存在与胃癌的发生风险密切相关。因此，为了识别这些情况的相关内镜发现，评估胃癌的风险和有效地发现早期胃癌是非常重要的。胃黏膜萎缩，胃体皱褶曲折增厚，黄色瘤，或鸡皮样粘膜(结节性胃炎)，表明胃黏膜目前或以前有幽门螺杆菌感染。胃癌的宏观方面定义为 Borrmann 分型：息肉样病变(I型)；真菌化，溃疡边缘明显隆起(II型)；浸润边缘界限不清的溃疡(III型)；更新后的悉尼系统建议至少进行5次活检，任何可疑区域都应进行多次活检。胃镜检查必须有质量标准，诊断准确性高。

2.1 临床病理特征

大约40% - 60%接受手术治疗的患者会复发，80%的患者会在两年内复发。局部复发发生在20 - 30%的病例，而肝脏和腹膜是远处转移的器官，经常会有复发和转移。存活1年的患者5年复发的风险降低到47%，存活5年的患者的风险降低到10%。定期随访可以对症状进行调查和治疗，提供心理支持，及早发现复发。随访应针对患者个体和疾病阶段进行量身定制或个体定制。随访的主要目的是早期发现可以手术治疗效果或术区的复发，评估与营养状况有关的异常或与复发相关的临床体征。由于常规影像学随访对患者生存没有显著影响，国际指南建议临床随访只包括血常规和生化参数，而将检查结果与患者的症状学联系起来。在临床怀疑复发的情况下，CT检查似乎比超声检查有更高的敏感性。

3 胃癌的治疗

3.1 治疗进展期胃癌的新药物：靶向治疗

胃癌是癌症死亡的第三大原因，也是最常见的恶性疾病。胃癌的预后较差，特别是转移的患者，其5年总生存率约为5%。对于这些患者，主要以全身化疗治疗为主，其目的包括缓解症状和延长生存时间。与最佳支持治疗(BSC)相比，全身化疗生存获益较好。尽管化疗方案有一些好处，包括多西紫杉醇、氟嘧啶、伊立替康、顺铂和奥沙利铂，转移性疾病的预后较差，对于没有人表皮生长因子受体2(HER2)过表达的患者，中位OS约为11个月。几十年来，传统的细胞毒性化疗一直是晚期胃癌(GC)治疗的支柱，仍然是治疗设备的关键元素。然而，只有少量的生存结果的增加已经达到。对于局部晚

期胃癌，西方国家主张的标准是围术期化疗，而东方国家主张的标准是辅助化疗。IV期化疗可延长生存期并控制肿瘤相关症状。奥沙利铂和顺铂加氟嘧啶(5-氟尿嘧啶，卡培他滨，或S-1)是一线治疗的标准。第三种药物的加入增加了应答率和生存结果，但导致毒性显著增加。在过去的几十年里，我们见证了精准医疗的到来，靶向治疗和免疫治疗领域最近取得了显著的进展。精准医学包括表征癌变的分子途径，单克隆抗体和干扰关键分子靶点的小分子抑制剂的药物开发。在过去的几年中，人们对胃癌的基因改变和分子标记有了更好的了解。它将成为更好的治疗分层和未来药物开发的路线图。GC有许多体细胞遗传改变，其中一些导致了化疗耐药性。

3.2 免疫治疗

免疫治疗在肿瘤学中已经成为现实，并在许多癌症类型中取得了杰出的成果。肿瘤免疫抑制的机制是复杂的PD-L1和PD-L2是控制肿瘤逃避免疫监测的关键因素。同样，CTLA-4负调控T细胞效应反应，并与肿瘤免疫逃避特征有关。抗PD-1和抗PD-L1定向药物，单独或与抗CTLA-4联合，疗效良好。针对靶向治疗对人群进行适当的分子分层仍然具有挑战性，特别是分子靶向和免疫治疗，应该考虑基因和免疫差异，因为它们可能影响治疗反应和临床结果。

免疫检查点抑制剂的临床成功已经彻底改变了癌症治疗，这清楚地表明靶向宿主免疫系统而不是肿瘤可能比传统治疗更有效。虽然令人鼓舞，但迄今为止在胃癌患者中获得的结果仍不令人满意，在此背景下的大多数新型免疫疗法仍处于早期临床研究阶段[24]。一些复杂的因素限制了胃癌有效免疫治疗策略的发展，包括肿瘤亚型之间和内部的异质免疫原性，以及不同且尚未明确的免疫抑制机制，这些机制可能阻碍宿主免疫细胞对肿瘤的有效控制。需要更深入的胃癌遗传和免疫学特性，以便更精确地确定哪些患者可以从免疫干预模式中获益，如单药治疗或更有可能在联合治疗方案中获益。在这里，我们将突出不同胃癌亚群的免疫学特征，特别是肿瘤微环境，作为改进免疫治疗的量身定制的潜在基础。

4 展望

在过去的十年里，我们对免疫调节机制的理解有了很大的提高，使得多种治疗方法的发展成为癌症治疗的革命。胃癌的免疫治疗仍处于早期阶段，但正在迅速发展。未来的挑战是胃癌的生物学和免疫学探索上投入更多的努力，以更精确地调整和定制各种可用或正在出现的免疫治疗方法。此外，我们必须学习如何适当地将针对胃癌的免疫治疗策略与分子靶向药物、化疗和放疗相结合。还应仔细研究不同但互补的基于免疫的方法的合理组合，最终目标是为每个患者提供与其自身肿瘤的临床病理、遗传、病毒学和免疫学特征相关的最有效的方案。

参考文献：

[1]Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, et al. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Manag Res.* 2018;10:239 - 48.

[2]The American Cancer Society medical and editorial content team, Last Revised: December 14, 2017.

[3]Carcas LP. Gastric cancer review. J Carcinog. 2014;13:14.

[4]Orange M, Reuter U, Hobohm U. Coley's lessons remembered: augmenting mistletoe therapy. Integr Cancer Ther. 2016;15(4):502 - 11.

[5]Atherton JC, Blaser MJ. Coadaptation of Helicobacter pylori and humans: ancient history, modern implications. J Clin Invest. 2009;119(9):24

[6]International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Schistosomes, liver flukes and helicobacter pylori, vol. 61. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1994. p. 177.

[7]Chmiela M, Gonciarz W. Molecular mimicry in Helicobacter pylori infections. World J Gastroenterol. 2017;23(22):3964 - 77

[8]Suerbaum S, Josenhans C. Helicobacter pylori evolution and phenotypic diversification in a changing host. Nat Rev Microbiol. 2007;5:441 - 52.

[9]Atherton JC. The pathogenesis of Helicobacter pylori-induced gastro-duodenal diseases. Annu Rev Pathol. 2006;1:63 - 96.

[10]El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD, et al. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. Gastroenterology. 2003;124(5):1193 - 201.

[12]Layke JC, Lopez PP. Gastric cancer: diagnosis and treatment options. Am Fam Physician. 2004;69(5):1133 - 40.

【作者简介】

1. 薛思麒 (1995-05-16) 女, 硕士研究生, 主要从事胃癌临床研究;

2. 唐勇, 通讯作者, 男, 主任医师, 研究生导师, 主要从事胃癌临床研究。