

# 胃癌远处转移：机制、诊断与治疗挑战

彭文港<sup>1</sup> 马晓明<sup>2\*</sup>

1. 青海大学临床医学院 青海西宁 810000

2. 青海大学附属医院, 肿瘤外科一(胃肠) 肛肠病区 青海西宁 810000

**摘要:** 胃癌远处转移不仅是导致患者预后不良和死亡的主要原因, 同时也是影响患者治疗策略的关键因素, 其主要涉及多步骤复杂的分子机制, 包括原发灶侵袭、循环播散和远处定植。本综述详细的描述了胃癌远处转移的分子和细胞机制, 重点探讨了预测和诊断的最新技术进展。同时, 系统评述了远处转移胃癌的治疗现状与挑战, 涵盖手术、化疗、靶向治疗及多学科综合治疗策略。通过整合最新的研究成果和临床数据, 旨在为临床医生提供科学的决策支持, 推动胃癌远处转移的精准诊疗和个体化治疗的发展。

**关键词:** 胃癌; 远处转移; 转移机制; 诊断; 治疗挑战

## 引言

胃癌作为全球重大公共卫生问题, 其远处转移是导致患者预后恶劣的核心因素。据GLOBOCAN 2020数据显示, 胃癌年新发病例约100万例, 死亡76.9万例, 占全球癌症总死亡的7.7%<sup>[1]</sup>; 在中国, 2020年新发与死亡病例分别达47.8万例和37.4万例, 均居恶性肿瘤第三位<sup>[2]</sup>。胃癌远处转移标志着疾病进入终末阶段, 患者中位生存期骤降至6.2个月, 五年生存率不足30%。然而目前诊断体系面临双重瓶颈: 技术层面, 传统CT对腹膜转移敏感性不足60%, 而PET/CT虽可提升隐匿病灶检出率, 却受限于成本与假阳性问题; 分子层面, 基于液体活检(ctDNA、lncRNA)的微转移预警模型仍处于临床验证阶段。在治疗领域, 尽管免疫检查点抑制剂使PD-L1和CPS $\geq$ 5患者的四年生存率突破既往“天花板”, Claudin18.2靶向药Zolbetuximab显著延长III期试验生存期(HR=0.75), 但HER2阳性人群仅占10%-20%, 且获得性耐药导致中位无进展生存期普遍短于6个月<sup>[3]</sup>。更严峻的是, 腹膜转移患者对系统化疗响应率不足30%, 腹腔热灌注(HIPEC)等局部治疗虽可延长生存, 仍无法根治。本文旨在整合前沿进展: 从胃癌远处转移机制、精准识别与早期预警及目前治疗方法及存在的挑战, 为突破胃癌转移治疗困局提供新范式。

## 一、胃癌远处转移：复杂的多步骤侵袭过程

胃癌远处转移是指癌细胞从原发部位肿瘤扩散至其他器官或组织的过程, 这是导致胃癌患者死亡的主要

原因之一。该过程涉及多个生物学步骤、分子机制及微环境因素。其中转移的核心步骤为局部侵袭: 癌细胞首先脱离原发灶, 通过降解细胞外基质(ECM)突破基底膜。此步骤需要癌细胞分泌基质金属蛋白酶(MMPs)等水解酶, 破坏ECM中的胶原蛋白和黏连蛋白。同时, 癌细胞通过上皮-间质转化(EMT)获得迁移能力, 表现为细胞间黏附分子(如E-钙黏蛋白)表达下调<sup>[4, 5]</sup>。内渗: 癌细胞侵入血管或淋巴管, 进入循环系统。此过程依赖血管内皮生长因子(VEGF)等因子促进血管通透性增高。血道转移以门静脉系统为主, 常见转移至肝脏; 淋巴道转移可累及腹主动脉旁等远处淋巴结<sup>[6]</sup>。循环中存活: 癌细胞在血液或淋巴液中逃避免疫清除, 并通过血小板聚集形成保护性微血栓。外渗: 癌细胞锚定在远端器官血管内皮, 穿透血管壁进入组织间隙。此步骤涉及整合素介导的细胞黏附及趋化因子引导。微转移灶形成: 癌细胞在远端器官(如肝、肺、腹膜)定植, 但尚未形成临床可检测的病灶。此时肿瘤处于休眠状态, 可能持续数月或数年。宏观转移: 微转移灶通过血管新生获得营养供应, 增殖为可见的转移瘤。分子机制的关键调控因子包括HIF-1 $\alpha$ (缺氧诱导)和MMP-2, 转移过程为信号通路异常, 其包括EMT通路: 转录因子(如FOXC-2、YB-1)激活EMT, 促进癌细胞迁移。PI3K/AKT通路: 增强细胞存活和侵袭能力, 与腹膜转移密切相关。Siah蛋白: 参与幽门螺杆菌(Hp)感染相关的转移调控。非编码RNA作用: miRNA通过沉默ZEB1等基因抑制EMT, 其表达失调可加速转移。微环境影响包括

“种子与土壤”假说：特定器官微环境（如肝窦内皮）支持癌细胞定植<sup>[7, 8]</sup>。腹膜转移机制：游离癌细胞黏附腹膜间皮，依赖纤维连接蛋白（FN1）等黏附分子，并诱导血管新生<sup>[9]</sup>。神经侵袭（PNI）：癌细胞沿神经束扩散，与胃癌复发相关。

## 二、胃癌远处转移的诊断：精准识别与早期预警

胃癌远处转移的诊断是影响患者预后的关键因素，其定义为腹膜细胞学阳性或非局部淋巴结的远处转移（如肝、肺、骨、脑等）。精准识别需结合多模态影像技术与分子标志物包括影像学技术：1）CT检查：作为基础手段，多排螺旋CT（MSCT）多期增强扫描可评估原发灶浸润深度、淋巴结转移及远处转移，诊断准确率达91.9%<sup>[10]</sup>，但对腹膜转移、小病灶敏感性不足。2）PET/CT：融合代谢与解剖信息，显著提升腹膜转移检出灵敏度，避免不必要的剖腹探查，尤其适用于隐匿性转移（如骨转移）和小病灶<sup>[11]</sup>，但存在假阳性/阴性（如粘液腺癌、小病灶），价格昂贵。3）内镜超声（EUS）：对腹膜转移的敏感性低（10.6%），但特异性高（99.6%），联合腹腔镜可提高腹水检出率，诊断性腹腔镜探查+腹腔灌洗液细胞学检查是诊断腹膜转移的金标准，尤其适用于影像学检查阴性但高度可疑者<sup>[12]</sup>。早期预警与分子标志物包括血清标志物：CEA、CA19-9等对早期转移风险有一定提示作用。循环肿瘤细胞（CTCs）：CTCs数量及分子特征（如HER2，PD-L1表达）与预后及治疗反应相关。lncRNA标志物：如CASC15可通过激活JNK/p38通路促进癌细胞迁移，基于lncRNA的预测系统可提前预警腹膜转移。列线图模型：基于SEER数据库的预测模型整合临床参数（如年龄、病理分型），可量化转移风险及生存率准确诊断转移灶的存在、位置及负荷对分期、治疗决策及预后评估至关重要。

## 三、胃癌远处转移的治疗：挑战与曙光并存

胃癌远处转移是疾病终末阶段的主要表现，常见于腹膜（61%–80%）、肝脏（26%–38%）及远处淋巴结（44%–50%）等部位<sup>[13]</sup>。其治疗面临生存率低（5年生存率约30%–40%）、生物学异质性强、传统治疗响应有限等严峻挑战<sup>[14]</sup>，但近年来靶向治疗、免疫治疗及多学科协作模式的突破，为患者带来了显著的生存改善希望。

### （一）治疗困境的复杂性

对于已经出现远处转移的胃癌患者，其预后通常极为黯淡，治疗耐受性也普遍较低，这构成了治疗过程中的双重困境。数据显示，这类患者的中位生存期仅

为6.2至12个月<sup>[15]</sup>，且常伴随严重的并发症，如恶病质（极度消瘦、乏力、营养不良）、消化道梗阻或出血。这些并发症不仅显著降低了患者的生活质量，还导致患者的体能状态评分（如ECOG评分）急剧下降，限制了高强度治疗手段的应用。在远处转移类型中，腹膜转移尤为棘手。其棘手之处首先在于诊断的困难性：传统CT检查对腹膜微小转移灶的检出率不足60%<sup>[16]</sup>，容易漏诊，导致病情被低估，错失早期干预的时机。其次，腹膜转移会形成独特的“免疫抑制微环境”，削弱化疗效果。这种微环境中的转化生长因子 $\beta$ （TGF- $\beta$ ）、血管内皮生长因子（VEGF）等免疫抑制因子会抑制T细胞和其他免疫细胞的功能，降低机体的抗肿瘤免疫反应，从而使化疗效果显著下降。此外，腹膜的特殊解剖结构也增加了治疗难度，使得彻底清除转移灶变得极为困难，残余肿瘤细胞会迅速增殖并形成新的转移病灶，导致疾病复发和进展<sup>[16]</sup>。

### 1. 肿瘤异质性与靶向治疗瓶颈

肿瘤异质性是肿瘤生物学的核心特征，它深刻影响着现代靶向治疗策略的有效性与持久性。肿瘤异质性指的是肿瘤内部细胞在遗传、表型和分子特征上的多样性，这种多样性使得肿瘤细胞在生长速度、侵袭能力、转移倾向以及对治疗的反应方面表现出显著差异。在靶向治疗时代，这一特性构成了癌症精准治疗的重要挑战。靶向治疗作为现代肿瘤治疗的支柱，其核心理念是针对肿瘤细胞中特定的分子异常进行干预，从而实现了对癌细胞的选择性杀伤，同时最大限度地减少对正常组织的损伤。HER2阳性率仅10%–20%，Claudin18.2等新靶点阳性人群有限，且存在时空异质性（原发灶与转移灶分子特征差异）。靶向药物耐药机制复杂，如HER2靶向药后线治疗失败后缺乏标准方案<sup>[17]</sup>。

### 2. 手术价值争议

姑息手术为例，其主要目的并非根治肿瘤，而是为了解除由肿瘤生长或侵犯引起的消化道梗阻，或是控制难以忍受的出血。对于出现严重梗阻导致无法进食、营养不良，或是大出血危及生命的患者，姑息手术无疑能迅速缓解症状，改善患者的生活质量，甚至为后续可能的系统性治疗（如化疗）创造条件。然而，这种手术的价值也仅限于此。它无法改变肿瘤已发生远处转移的根本事实，也无法清除体内的转移病灶。相比之下，根治性手术—即旨在完全切除原发灶或尽可能的切除所有转移灶的手术，在胃癌远处转移患者中的应用范围则更为

狭窄，争议也更大。理论上，如果能彻底切除所有可见病灶，根治手术是可能带来长期生存甚至治愈可能性的唯一途径。但在临床实践中，胃癌远处转移，尤其是常见的肝转移、腹膜转移和远处淋巴结转移，往往在发现时就已经广泛播散，手术难以达到根治的R0切除标准。

## （二）治疗策略的突破性进展

### 1. 免疫治疗

免疫检查点抑制剂的应用正带来革命性的突破。一项备受瞩目的CheckMate-649研究的中国亚组分析结果，为晚期胃癌患者带来了前所未有的希望。该研究聚焦于那些存在腹膜或肝脏转移这一挑战性病灶的胃癌患者，并且这些患者的肿瘤表达PD-L1，其联合阳性评分（CPS）达到了5或更高。研究证实，采用纳武利尤单抗与标准化疗方案进行联合的一线治疗，其效果远超传统单纯化疗的预期。将免疫治疗与抗血管生成药物相结合，则代表了另一种极具前景的联合策略。抗血管生成药物能够抑制肿瘤血管的生长，不仅可以直接“饿死”肿瘤，更重要的是，它能重塑肿瘤的血管结构，使其更“正常化”。这种血管正常化效应可以改善肿瘤内部的血液灌注和氧气供应，减少缺氧相关的免疫抑制，并可能促进T细胞等免疫细胞更有效地渗透到肿瘤内部<sup>[18]</sup>。

### 2. 靶向治疗

随着对肿瘤分子机制的深入研究，靶向治疗正逐渐成为继化疗、放疗、手术之后的又一重要治疗支柱。针对HER2阳性和Claudin18.2高表达这两种特定分子亚型的胃癌，新型靶向药物正展现出前所未有的治疗潜力，为患者带来新的希望。对于HER2阳性胃癌患者，新一代抗体偶联药物（ADC）DS8201的出现无疑是一个重大突破。DS8201是一种针对HER2的抗体偶联药物。它能够特异性地靶向表达HER2的肿瘤细胞，并在进入细胞后释放细胞毒药物，精准地杀死肿瘤细胞。在临床研究中，DS8201作为二线或后线治疗用于HER2阳性胃癌患者时，展现出了令人瞩目的效果。其客观缓解率（ORR）达到了40%，患者中位总生存期（OS）延长至12个月以上，这一数据在胃癌治疗领域具有里程碑式的意义。然而对于Claudin18.2高表达的胃癌患者，佐妥昔单抗是一种针对Claudin18.2的单克隆抗体，通过特异性地结合肿瘤细胞表面的Claudin18.2蛋白，阻断肿瘤细胞的生长信号传导，并诱导抗体依赖性细胞毒性，从而直接杀伤肿瘤细胞。在一项针对Claudin18.2高表达胃癌患者的III期临床试验中，佐妥昔单抗联合标准化疗方

案（如氟尿嘧啶类药物联合顺铂）作为一线治疗时，患者的总生存期（OS）与单纯化疗相比显著延长，风险比（HR）为0.75，这意味着，与仅接受化疗的患者相比，接受佐妥昔单抗联合化疗的患者死亡风险降低了25%<sup>[19]</sup>。

### 3. 腹腔灌注化疗

对于可手术切除的胃癌患者，根治性手术联合术中腹腔温热灌注化疗（HIPEC）或术后腹腔灌注紫杉醇，显著降低了腹膜转移的复发率，患者的中位总生存期（OS）提高至15个月。这种术中或术后局部治疗策略有效控制了潜在的微转移病灶，改善了患者的预后。同时对于发生寡转移（如骨转移）的胃癌患者，立体定向放疗（SBRT）联合系统治疗显示出良好的局部控制效果，局部控制率超过80%。这种精准放疗技术不仅能够有效控制局部病灶，还能与系统治疗协同作用，抑制远处转移的发展<sup>[20, 21]</sup>。

### 4. 多学科协作（MDT）与转化治疗

通过新辅助化疗与免疫治疗的联合应用，约15%至20%原本被视为不可切除的肝转移或腹膜转移胃癌患者，成功实现了肿瘤负荷的显著减轻和转化，从而获得了手术切除的机会。更为令人鼓舞的是，这些接受手术治疗的患者的患者，其术后5年生存率显著提升至30%。这一成果充分体现了MDT模式在胃癌综合治疗中的价值，通过整合全身治疗（如化疗、靶向治疗、免疫治疗）、局部干预（如手术、放疗）以及全方位的支持治疗，MDT团队能够根据患者的具体病情，制定个性化的治疗策略，并优化治疗时序，例如先通过化疗和免疫治疗缩小肿瘤负荷，再进行姑息性手术干预，从而为患者带来更长的生存期和更高的生活质量。这种综合治疗模式不仅关注肿瘤的控制，还兼顾患者的整体健康状况，为晚期胃癌患者提供了更为全面和有效的治疗方案<sup>[22]</sup>。

## 四、未来展望

克服胃癌远处转移的挑战需多管齐下：深入机制研究：聚焦转移前微环境形成、器官趋向性调控、休眠与唤醒机制，识别新靶点。液体活检优化与临床应用：推动ctDNA、CTCs、外泌体检测标准化，用于MRD监测、早期复发预警、实时疗效评估与耐药机制解析。克服耐药：开发新一代靶向药物（如双抗、ADC）、探索靶向联合免疫策略、研究表观遗传调控药物。精准分型与个体化治疗：基于多组学（基因组、转录组、蛋白组、免疫微环境）进行更精细的分子分型，指导个体化药物组合。新型治疗模式探索：如CAR-T/NK细胞疗法（针

对Claudin 18.2等靶点)、溶瘤病毒、癌症疫苗等。改善腹膜转移治疗:研发更有效的腹腔给药系统、探索新的HIPEC/PIPAC方案、结合全身治疗新药。重视支持治疗与患者报告结局(PRO):整合最佳支持治疗,关注患者体验,提升整体生存质量。

## 结论

胃癌远处转移,这无疑是肿瘤学领域中最令人困扰的挑战之一。它绝非一个简单的线性过程,而是一个极其复杂、动态变化的生物学事件,深深植根于多基因的协同或拮抗作用,经历着从原发灶微浸润、突破基底膜、进入循环系统、在远处器官成功定植乃至进一步扩散的多个关键步骤。更为棘手的是,这一过程并非孤立进行,而是与宿主微环境、器官特异性以及全身性因素(如免疫状态、代谢改变)进行着持续而复杂的相互作用。正是这种多层面、多维度、相互交织的特性,使得我们对胃癌远处转移的诊断与治疗始终步履维艰。

尽管近年来,以化疗为基础,辅以靶向药物和免疫检查点抑制剂的全身治疗策略取得了显著进步,确实为一部分患者带来了生存期的延长和生活质量的改善。然而,我们必须清醒地认识到,这些进步并未根本改变远处转移胃癌患者的总体预后。耐药性的幽灵始终如影随形,无论是内在的固有耐药还是治疗过程中逐渐产生的获得性耐药,都让原本有效的药物失去威力。同时,肿瘤细胞固有的高度异质性,在不同转移灶之间、甚至在同一转移灶内部都存在显著的基因和表型差异,这使得我们难以找到一劳永逸的靶点。特别值得警惕的是腹膜转移,其弥漫性生长的特点使得局部控制极为困难;而中枢神经系统(CNS)转移,则因其独特的血脑屏障和免疫豁免地位,成为全身治疗的“避风港”,对现有治疗极为不敏感,是导致患者死亡的重要原因之一。这些异质性带来的挑战,是当前治疗的主要障碍,也是我们科研攻关的重点难点。

那么,需要我们回归基础,对转移发生的每一个环节——从启动基因到微环境调控,从上皮间质转化到循环肿瘤细胞的存活与归巢——进行更深刻、更精细的机制解析。同时,诊断工具的革新势在必行。液体活检,包括循环肿瘤DNA(ctDNA)、循环肿瘤细胞(CTC)等,以其微创、动态监测的优势,有望成为发现早期微转移、预测复发风险、实时评估耐药机制的关键技术,我们需要推动其在临床实践中的广泛应用和标准化。在此基础

上,针对耐药机制的开发新策略,如联合用药、药物再利用、克服免疫抑制微环境等,将是提升疗效的核心。最终,这一切的努力都应指向个体化综合治疗——基于患者的分子分型、转移灶的异质性特征、甚至个体化的微环境状态,量身定制包含全身治疗、局部干预(手术、放疗)、靶向治疗、免疫治疗以及支持治疗在内的最优整合方案。

## 参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA—A CANCER JOURNAL FOR CLINICIANS, 2021,71(3):209-249.
- [2] 许鑫鑫, 鲁意迅, 李凯, 等. miR-143-3p 靶向 LASP1 抑制胃癌细胞侵袭和迁移的研究[J]. 解放军医学院学报, 2022, 43 (08): 873-879.
- [3] 姜家钰, 方振, 郑可心, 等. Claudin 18.2 在胃癌靶向免疫治疗中的新突破与展望[J]. 中华消化外科杂志, 2025, 24 (03): 343-349.
- [4] Matsuoka T, Yashiro M. Molecular Insight into Gastric Cancer Invasion - Current Status and Future Directions[J]. CANCERS, 2024,16(1).
- [5] 金鑫, 钱军, 喻大军, 等. FOXC-2, YB-1 在胃癌组织中的表达及在侵袭转移中的作用[J]. 四川大学学报(医学版), 2018, 49 (02): 215-220.
- [6] Katoh M, Katoh M. Molecular genetics and targeted therapy of WNT-related human diseases[J]. INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR MEDICINE, 2017,40(3):587-606.
- [7] Fidler I J. Timeline - The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited[J]. NATURE REVIEWS CANCER, 2003,3(6):453-458.
- [8] 黄山松.RNA结合蛋白STAU1促进胃癌腹膜转移机制研究:2024中国肿瘤标志物学术大会暨CACA整合肿瘤学高峰论坛暨第十七届肿瘤标志物青年科学家论坛暨中国肿瘤标志物产业创新大会[C], 中国江苏南京, 2024.
- [9] 赵宏伟, 刘宏斌, 李文惠. 胃癌腹膜转移机理研究现状[J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17 (05): 978-981.
- [10] 开慧华, 王翔, 薛跃君, 等. 低剂量MSCT多期扫描及三维重建在胃癌诊断中的应用[J]. 实用临床医药杂

志, 2017, 21 ( 5 ): 4.

[11]王欣, 于丽娟, 陆佩欧, 等. 临床隐匿性胃癌的FDG PET/CT征象[J]. 世界华人消化杂志, 2012, 20 ( 36 ): 6.

[12]Kwee R M K T. Modern imaging techniques for preoperative detection of distant metastases in gastric cancer[J]. 世界胃肠病学杂志: 英文版, 2015.

[13]方圆, 罗再, 黄陈. 胃癌免疫治疗现状与进展[J]. 蚌埠医科大学学报, 2025, 50 ( 01 ): 14-21.

[14]卢一鸣, 熊建平, 田艳涛. 晚期胃癌转化治疗的发展现状与研究前景[J]. 外科理论与实践, 2023, 28 ( 01 ): 17-23.

[15]Jou E, Rajdev L. Current and emerging therapies in unresectable and recurrent gastric cancer[J]. WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY, 2016,22(20):4812-4823.

[16]张小田, 种晓艺. 新辅助化疗疗效欠佳胃癌患者的治疗策略[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2018, 4 ( 1 ): 4.

[17]Scaltriti M, Rojo F, Ocana A, et al. Expression of p95HER2, a truncated form of the HER2 receptor, and response to anti - HER2 therapies in breast cancer[J]. JOURNAL OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2007,99(8):628-638.

[18]Shen L, Bai Y, Lin X, et al. First - line nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) vs chemo in patients

with advanced gastric cancer/ gastroesophageal junction cancer/ esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): CheckMate 649 Chinese subgroup analysis 2-year follow-up[J]. ANNALS OF ONCOLOGY, 2022,33:S279.

[19]Bang Y, Van Cutsem E, Feyereislova A. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer ( TOGA ): a phase 3, open-label, randomised controlled trial (vol 376, pg 687, 2010)[J]. LANCET, 2010,376(9749):1302.

[20]Yang X, Huang C, Suo T, et al. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Improves Survival of Patients with Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer : Final Results of a Phase III Randomized Clinical Trial[J]. ANNALS OF SURGICAL ONCOLOGY, 2011,18(6):1575-1581.

[21]蔡明志, 李斌, 吴亮亮, 等. 《中国肿瘤临床》文章推荐: 腹腔热灌注化疗序贯腹腔-静脉滴注紫杉醇联合替吉奥转化治疗胃癌腹膜转移的疗效分析—HIPEC 02 研究单中心数据[J]. 中国肿瘤临床, 2024, 51 ( 16 ): 846.

[22]Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine (vol 357, pg 1810, 2007) [J]. NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, 2008,358(18):1977.