

身体成分变化对胃癌新辅助化疗疗效的研究进展

周文星¹, 马玉滨^{2*}

¹青海大学, 青海 西宁

²青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2021年10月19日; 录用日期: 2021年11月16日; 发布日期: 2021年11月23日

摘 要

当前, 在我国, 大部分胃癌病人在初次治疗时就已经被确诊为局部进展期或者晚期, 尽管目前局部进展期胃癌病人的大部分治疗方式都还是以手术为主, 但是新辅助化疗技术已逐渐成为了标准治疗模式的重要组成部分, 合理的新辅助化疗技术可以改善局部进展期胃癌病人的预后。由于新辅助化疗本身就具有个体间的不同差异性, 也因此造成了其效果的巨大差异, 因此合理的效果预期可以改善治疗质量及减少个体经济成分, 从而尽可能地减少癌症进一步发展, 而高效精确地预估新辅助化疗效果也是目前亟待解决的临床难点。本文就身体不同成分变化与新辅助化疗的疗效关系的最新展望进行综述。

关键词

胃癌, 新辅助化疗, 身体成分, 影像检查

Research Progress on the Effect of Body Composition Changes on Neoadjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer

Wenxing Zhou¹, Yubin Ma^{2*}

¹Qinghai University, Xining Qinghai

²Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: Oct. 19th, 2021; accepted: Nov. 16th, 2021; published: Nov. 23rd, 2021

*通讯作者。

文章引用: 周文星, 马玉滨. 身体成分变化对胃癌新辅助化疗疗效的研究进展[J]. 临床医学进展, 2021, 11(11): 5299-5303. DOI: 10.12677/acm.2021.1111783

Abstract

At present, in China, most patients with gastric cancer have been diagnosed as locally advanced or advanced at the time of initial treatment. Although most of the treatment methods of locally advanced gastric cancer patients are mainly still surgery, neoadjuvant chemotherapy technology has gradually formed an important part of the standard treatment mode. Reasonable neoadjuvant chemotherapy can improve the prognosis of patients with locally advanced gastric cancer. Neoadjuvant chemotherapy itself has different individual differences, which also leads to great differences in its effects. Therefore, reasonable effect expectation can improve the treatment quality and reduce individual economic components, so as to reduce the further development of cancer as much as possible. Efficient and accurate prediction of the effect of neoadjuvant chemotherapy is also a clinical difficulty to be solved. This paper reviews the latest prospect of the relationship between the changes of different body components and the efficacy of neoadjuvant chemotherapy.

Keywords

Gastric Cancer, Neoadjuvant Chemotherapy, Body Composition, Imaging Examination

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 背景

胃癌(gastric cancer, GC)是当今人类世界上常规的一类疾病, 早发展阶段胃癌一般预后不好, 已重度危及人类身心健康。根据国际癌症科研组织(International Agency for Research on Cancer, IARC)和世界卫生组织(World Health Organization, WHO)的数据, 2018 年全世界新发生胃癌患者约 103.4 万例, 因胃癌而致死约 78.3 万人, 发生率和死亡比例均高居世界第 6 位, 中国恶性肿瘤疾病死亡率第 3 位[1]。据中国国家癌症登记信息监管研究中心最新数据分析资源表明, 2015 年中国胃癌的新发生病例约 67.9 万余例, 病人死亡比例约 49.8 万多例; GC 的发病率和死亡率在全国排行第二, 仅次于美国肺癌[2]。寻求预防和治疗 GC 解决方案的负担越来越重, 这在世界范围内受到关注。

目前, 局部进展期胃癌的首选治疗方法仍然是手术治疗, 不过已经有调查表明, 局部进展期胃癌病人的术后五年内复发率仍然超过百分之五十[3]。为了提高临床胃癌治疗疗效, 近些年来新辅助化疗逐渐成为局部进展期胃癌的标准治疗模式。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南、欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)指南、日本胃癌学会(Japanese Gastric Cancer Association, JGCA)指南第 5 版、中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)指南均推荐局部进展期胃癌患者采用新辅助化疗治疗。研究表明, 正确的新辅助化疗可以有效降低肿瘤的分期、减小肿瘤大小, 从而提升局部进展期胃癌患者的治疗效果[4] [5]。但并非所有的新辅助化疗都能获得良好的疗效, 目前, 临床评估新辅助化疗疗效的判断标准包括 Becker、Mandard、Ninomiya 及 Ryan 4 种, 但由于评估的滞后性, 对患者的疗效预测及治疗选择缺少足够的参考价值[6]。因此, 对于新辅助化疗疗效的预测也就显得不可或缺。本文结合目前已知信息综合对身体成分变化与新辅助化疗的疗效关系进展进行论述。

2. 内脏脂肪

内脏脂肪有时也被称为“活性脂肪”，它有增加不良健康事件的发生概率，高内脏脂肪被定义为内脏型肥胖，它也可能发生于 BMI 正常的人群。内脏脂肪化不但可以促进脂肪细胞因子的形成，从而增加人体的炎性水平，并改善血脂水平，但同时也可以减少高密度脂蛋白(HDL)水平[7]，这也将成为许多慢性病的风险原因；同时研究结果也证明了它是许多恶性肿瘤的主要威胁原因，比如消化管理系统的恶性肿瘤、乳房癌、前列腺癌、肾脏恶性肿瘤等[8] [9]。

胃癌的发生及进展是由多种因素综合影响造成的，而并不是单一因素造成，患者的体质量情况与身体成分与胃癌发生进展、治疗及预后密切相关。虽然 BMI 因其方便性及客观性广泛应用于评估胃癌患者的术前体质量情况及身体成分，但是由于患者之间脂肪分布不均且个体之间差异较大，BMI 并不能准确反映个体脂肪组织的积累情况，也就不能准确反映患者的体质量情况及身体成分对胃癌手术及治疗预后的具体影响。所以，现在越来越多的胃癌手术者通过影像学测量内脏脂肪的方式，来评估体质量情况和身体成分对手术治疗及预后的影响。并且它能够更好地反映出腹腔内环境的变化[10]，所以有研究者认为内脏脂肪比 BMI 更适合用来术前评估身体质量情况及身体成分对消化道肿瘤手术的影响[11]。

内脏脂肪对局部进展期胃癌患者化疗产生的影响，可能与其对手术治疗的不利影响产生不用差异。已有研究表明，内脏脂肪面积(visceral fat area, VFA)反映了患者的营养状况，VFA 严重缺失预示着化疗效果较差，与胃癌患者较短的无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)显著相关；多因素危险因素模型证实 VFA 是晚期胃癌患者 PFS 和 OS 的独立预测因素，VFA 较低或者化疗后 VFA 明显降低预示着患者的预后不良[12]。内脏脂肪是多种恶性肿瘤患者，特别是转移癌患者预后的独立危险因素[13]。通过对胃癌患者术后的 VFA 进行持续监测，内脏脂肪有预测患者术后长期(5 年)无疾病进展生存和 OS 的作用，持续降低的内脏脂肪预示着更短的无疾病进展生存和 OS [14]。

3. 骨骼肌

身体中骨骼肌成分组织占人体重的百分之四十，是非肥胖人群中最大的器官，骨骼肌能够产生上百种肌动蛋白肽，它还能直接影响胰岛素敏感性、炎症、免疫功能、脂肪组织氧化和身体新陈代谢等[15]。恶性肿瘤的新辅助化疗不仅能够杀死恶性肿瘤细胞，减小肿瘤大小、范围，从而使其临床分期降低，而且还能够缓解周围部分组织的反应性水肿，从而减少了肿瘤组织对其周围组织及器官的损害和粘连，从而提高了手术切除率或根治性切除的机会。据相关统计资料表明，在患者发生消化道恶性肿瘤时，营养不良的发生率可以高达百分之五十~百分之七十，尤其是在出现上消化道恶性梗阻时，患者由于长时间得不到正规食物，营养素要求与生存品质逐渐下降。同时由于营养供应不足，可能会引起血浆蛋白水平下降，机体对化疗药物的吸收、分布、代谢和排泄均产生一定的障碍，对化疗药的药动力学也形成了相应的影响，由此还可以引起化疗药的细胞毒性效应增强，对机体的耐受性减弱，抗肿瘤治疗效应也有明显影响[16] [17]。恶性肿瘤能够导致肌质量下降，这也与预后不良有关。恶性肿瘤的化疗也可以减少肌肉质量[18] [19]。骨骼肌是对抗疾病应激反应和抗肿瘤治疗中最为重要的营养成分，因为骨骼肌蛋白是机体在疾病应激反应和营养不良状况下，特别是炎症和免疫细胞首选的能量来源及氨基酸底物[20]。因此骨骼肌的变化与化疗疗效之间有一定的联系，具体联系还有待被证明。

4. 影像检查技术

由于近年来超声影像学高新技术和电脑算法的进展和完善，影像组学中在进展阶段胃癌的组织病理学分期分级预测、鉴定确诊、放化疗效果和预后评价、生存分析等方面的研究成果也有了迅猛发展。在当前，临床上主要采用实体肿瘤的疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 1.1

版评估新辅助化疗的疗效。影像检查技术主要利用肿瘤体积、部位等解剖结构来实现疗效评估, 而 CT 则是肿瘤患者最为广泛应用的临床诊疗工具之一, 能显著区分骨骼肌、脂肪和骨组织, 及骨骼肌相关参数的计算, 如某一横截面骨骼肌面积、骨骼肌密度等。但由于新辅助化疗可使肿瘤组织发生纤维化及水肿等病理学变化, 均可对肿瘤体积、部位造成影响, 所以导致传统的影像学检查方法在评估新辅助化疗疗效中准确度和可靠性较差[21]。所以我们可以通过影响技术及软件分析来测量目标患者的身体成分, 如内脏脂肪、骨骼肌等化疗前后的变化来预测化疗疗效, 再通过病理学标准检验预测结果。研究结果[22]表明, 第三腰椎骨骼肌面积(skeletal muscle area, SMA)可以代表全身骨骼肌质量, 现已广泛应用于癌症病人肌少症的检测。第三腰椎骨骼肌面积目前也被作为营养评估的手段, 广泛用于评估肿瘤预后[23]; 但关于其截断值没有达成统一的标准。多项 Meta 分析[24] [25] [26] [27]表明, 肌少症与胃肠道肿瘤、肺癌、乳腺癌、泌尿系统肿瘤等病人诊治和预后密切相关。但目前国内对于恶性肿瘤患者肌少症的重视水平程度较低, 因此临床上没有将对肌少症的筛查视作手术前或化疗前的常规评估。将 CT 用作对肿瘤患者测定骨骼肌质量的评估技术手段, 由于没有添加额外的射线用量和检测费用, 其临床使用价值有着相当突出优点[28]。

5. 小结与展望

就目前而言, 临床上缺少简略且切确的对于恶性肿瘤新辅助化疗疗效判断的预测方法。由于目前所报道的技术方法预测新辅助化疗的灵敏度及特异度仍较低, 准确度不高。身体成分的变化在某种层面上来说是一项易于操作的预测措施, 但仍缺少足够的证据。尽管对于胃癌新辅助化疗疗效的预测仍比较困难, 但其必要性及紧迫性仍然不可忽视。临床实践中, 临床指标是最易获取且最易被临床医师应用的, 但临床相关指标与新辅助化疗疗效间的相关研究仍不足, 所以对身体成分变化的判断是否能预测疗效显得尤为重要。此外, 微转移也是肿瘤患者复发转移的重要因素, 目前新辅助化疗疗效评估是以术后肿瘤组织为基础, 对于微转移的评估也缺少足够的方法。胃癌新辅助化疗是否能控制某些病理无反应患者的微转移, 以及如何能够实现微转移的监测, 从而预测新辅助化疗疗效将是一个值得探讨的话题。故本文对身体成分变化对新辅助化疗的疗效预测进展进行分析, 希望能找到一个精确的预测方法以方便临床工作。

参考文献

- [1] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. and Jemal, A. (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] Chen, W., Zheng, R., Baade, P.D., Zhang, S., Zeng, H., Bray, F., *et al.* (2016) Cancer Statistics in China, 2015. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **66**, 115-132. <https://doi.org/10.3322/caac.21338>
- [3] Sasako, M., Sakuramoto, S., Katai, H., *et al.* (2011) Five-Year Outcomes of a Randomized Phase III Trial Comparing Adjuvant Chemotherapy with S-1 versus Surgery Alone in Stage II or III Gastric Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **29**, 4387-4393. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.5908>
- [4] Cunningham, D., Allum, W.H., Stenning, S.P., *et al.* (2006) Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **355**, 11-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055531>
- [5] Heinemann, V. and Moosmann, N. (2007) Neoadjuvant and Adjuvant Therapies for Solid Tumours. *MMW Fortschritte der Medizin*, **149**, 27-30. <https://doi.org/10.1007/BF03365172>
- [6] 张晓杰, 赵东兵. 局部进展期胃癌新辅助化疗疗效预测进展[J]. 癌症进展, 2021, 19(8): 761-764.
- [7] Tchernof, A. and Després, J.P. (2013) Pathophysiology of Human Visceral Obesity: An Update. *Physiological Reviews*, **93**, 359-404. <https://doi.org/10.1152/physrev.00033.2011>
- [8] Silveira, E.A., Kliemann, N., Noll, M., *et al.* (2021) Visceral Obesity and Incident Cancer and Cardiovascular Disease:

- An Integrative Review of the Epidemiological Evidence. *Obesity Reviews*, **22**, e13088. <https://doi.org/10.1111/obr.13088>
- [9] Qi, J., Hu, H., Yaghjian, L., *et al.* (2020) Association of Adipose Tissue Distribution with Type 2 Diabetes in Breast Cancer Patients. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*, **14**. <https://doi.org/10.1177/1178223420972369>
- [10] Carr, J.S., Zafar, S.F., Saba, N., *et al.* (2013) Risk Factors for Rising Incidence of Esophageal and Gastric Cardia Adenocarcinoma. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, **44**, 143-151. <https://doi.org/10.1007/s12029-013-9480-z>
- [11] Miyazaki, R., Hoka, S. and Yamaura, K. (2019) Visceral Fat, But Not Subcutaneous Fat, Is Associated with Lower Core Temperature during Laparoscopic Surgery. *PLoS ONE*, **14**, e0218281. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218281>
- [12] Feng, W., Huang, M., Zhao, X., *et al.* (2020) Severe Loss of Visceral Fat and Skeletal Muscle after Chemotherapy Predicts Poor Prognosis in Metastatic Gastric Cancer Patients without Gastrectomy. *Journal of Cancer*, **11**, 3310-3317. <https://doi.org/10.7150/jca.37270>
- [13] Fujiwara, N., Nakagawa, H., Kudo, Y., *et al.* (2015) Sarcopenia, Intramuscular Fat Deposition, and Visceral Adiposity Independently Predict the Outcomes of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **63**, 131-140. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.02.031>
- [14] Park, H.S., Kim, H.S., Beom, S.H., *et al.* (2018) Marked Loss of Muscle, Visceral Fat, or Subcutaneous Fat after Gastrectomy Predicts Poor Survival in Advanced Gastric Cancer: Single-Center Study from the Classic Trial. *Annals of Surgical Oncology*, **25**, 3222-3230. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6624-1>
- [15] Miljkovic, I. and Zmuda, J.M. (2010) Epidemiology of Myosteatosis. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, **13**, 260-264. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328337d826>
- [16] 黎介寿. 临床营养支持的发展趋势[J]. 肠外与肠内营养, 2010, 17(1): 1-4.
- [17] 江志伟, 黎介寿, 李宁. 恶性肿瘤病人的肠内营养支持[J]. 肠外与肠内营养, 2004(2): 118-121.
- [18] Blauwhoff-Buskermolen, S., *et al.* (2016) Loss of Muscle Mass during Chemotherapy Is Predictive for Poor Survival of Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **34**, 1339-1344. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.6043>
- [19] Stene, G.B., *et al.* (2015) Changes in Skeletal Muscle Mass during Palliative Chemotherapy in Patients with Advanced Lung Cancer. *Acta Oncologica*, **54**, 340-348. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2014.953259>
- [20] Windsor, J.A. and Hill, G.L. (1988) Grip Strength: A Measure of the Proportion of Protein Loss in Surgical Patients. *British Journal of Surgery*, **75**, 880-882. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800750917>
- [21] Becker, K., Mueller, J.D., Schulmacher, C., *et al.* (2003) Histomorphology and Grading of Regression in Gastric Carcinoma Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *Cancer*, **98**, 1521-1530. <https://doi.org/10.1002/cncr.11660>
- [22] Shen, W., Punyanitya, M., Wang, Z., *et al.* (2004) Total Body Skeletal Muscle and Adipose Tissue Volumes: Estimation from a Single Abdominal Cross-Sectional Image. *Journal of Applied Physiology* (1985), **97**, 2333-2338. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00744.2004>
- [23] 石志文, 李娟, 曾欣, 谢渭芬. L₃ 骨骼肌指数在疾病预后评估中的应用[J]. 第二军医大学学报, 2019, 40(4): 420-425.
- [24] Su, H., Ruan, J., Chen, T., *et al.* (2019) CT-Assessed Sarcopenia Is a Predictive Factor for Both Long-Term and Short-Term Outcomes in Gastrointestinal Oncology Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Imaging*, **19**, 82. <https://doi.org/10.1186/s40644-019-0270-0>
- [25] Yang, M., Shen, Y., Tan, L., *et al.* (2019) Prognostic Value of Sarcopenia in Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*, **156**, 101-111. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.04.115>
- [26] Aleixo, G., Williams, G.R., Nyrop, K.A., *et al.* (2019) Muscle Composition and Outcomes in Patients with Breast Cancer: Meta-Analysis and Systematic Review. *Breast Cancer Research and Treatment*, **177**, 569-579. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05352-3>
- [27] Li, J., Deng, Y., Zhang, M., *et al.* (2019) Prognostic Value of Radiologically Determined Sarcopenia Prior to Treatment in Urologic Tumors: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, **98**, e17213. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017213>
- [28] 季锐, 汤光宇, 诸静其. 消化系统恶性肿瘤相关肌少症的影像学研究进展[J]. 国际医学放射学杂志, 2020, 43(4): 457-462.