

胃癌综合治疗现状与进展

陈凇, 李涛

陈凇, 李涛, 中国人民解放军总医院普通外科 北京市 100853
陈凇, 教授, 主要从事胃肠道肿瘤外科研究.

通讯作者: 陈凇, 100853, 北京市复兴路28号, 解放军总医院普通外科. chenlinbj@vip.sina.com
电话: 010-66937846

收稿日期: 2007-05-18 修回日期: 2008-01-23

Advances in treatment of gastric cancer

Lin Chen, Tao Li

Lin Chen, Tao Li, Department of General Surgery, General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100853, China
Correspondence to: Lin Chen, Department of General Surgery, General Hospital of Chinese PLA, 28 Fuxing Road, Beijing 100853, China. chenlinbj@vip.sina.com
Received: 2007-05-18 Revised: 2008-01-23

Abstract

Surgery is the first choice of treatment for gastric cancer. The development of micro-invasive surgery brings new challenges to gastric cancer therapy. The limited data indicate that laparoscopy operation can achieve the same therapeutic efficacy as laparotomy. New adjuvant chemotherapy contributes to the removal of stage IIIb or IV gastric cancer. Abdominal cavity heat therapy for gastric cancer has also achieved rather satisfactory therapeutic results. Study on microcosmic field of gastric cancer will provide more data on early diagnosis and treatment of gastric cancer. No standard treatment modalities for gastric cancer are available, though there are many. Therefore, further study is needed.

Key Words: Gastric cancer; Surgery; Chemotherapy

Chen L, Li T. Advances in treatment of gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(6): 571-574

摘要

手术是胃癌治疗的首选方式, 目前比较统一的观点是将D2手术作为标准的手术方式. 微创技术的发展为胃癌手术带来了新的挑战, 目前有限的资料证实腹腔镜胃癌手术可以达到开

腹手术相同的治疗效果. 新辅助化疗为部分IIIb或IV期胃癌患者提供了可以切除的机会. 腹腔热疗也逐步取得了良好的治疗效果. 对于胃癌微观领域的研究将为其早期诊断和治疗提供更多的依据. 目前胃癌治疗方法多种多样, 尚无统一标准, 需要深入研究.

关键词: 胃肿瘤; 手术; 化疗

陈凇, 李涛. 胃癌综合治疗现状与进展. 世界华人消化杂志 2008; 16(6): 571-574

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/571.asp>

0 引言

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一, 在世界范围内发病率仅次于肺癌, 位居第二位. 我国每年胃癌发病率约为60/10万, 死亡率约为30/10万, 位居所有恶性肿瘤死亡第一位. 与日本等发达国家相比, 我国胃癌患者多数在就诊时已处于进展期, 早期胃癌所占比例不足10%^[1]. 近些年来, 对进展期胃癌治疗的重点是强调根治性手术的规范性及相关辅助治疗的合理性, 目前对进展期胃癌的治疗仍然没有达到理想的效果. 因此充分了解目前国内外胃癌治疗方法的特点、进展; 总结经验教训, 扬其所长, 发挥协调、互补、共进作用, 以期提高疗效.

1 外科治疗是胃癌综合治疗的基础

1.1 规范化分期 规范胃癌的分期是实施胃癌根治术和评价手术疗效的基础. UICC和AJCC修订的TNM分期, 是目前国际上应用较为广泛的分期方法. 其中淋巴结的分期主要是根据淋巴结的转移枚数. 优点是简便、合理、容易推广; 缺点是未规定淋巴结检查总数和每枚淋巴结切片数. JRS GC 1999年修订的13版胃癌淋巴结分站是国际上另外一种主要的分期方法, 已经被包括我国在内的很多国家所采用. 此方法对于指导胃癌外科手术过程中进行准确的淋巴结清扫提供了重要依据. 许多研究资料表明JRS GC淋巴分组系统对于指导胃癌手术有很大帮助, 而TNM分期有

■背景资料

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一, 且多数患者就诊时处于进展期, 早期胃癌所占比例不足10%. 对进展期胃癌治疗的重点是强调根治性手术的规范性及相关辅助治疗的合理性, 但仍然没有达到理想的效果. 因此充分总结目前国内外胃癌治疗的经验和教训, 以期提高胃癌治疗效果.

■同行评议者

宋于刚, 教授, 南方医科大学南方医院消化内科研究所

■研发前沿

手术是胃癌治疗的首选方式。目前国内外多数学者统一的观点是将D2手术作为标准的手术方式。微创技术的发展为胃癌手术带来了新的挑战,目前有限的资料证实腹腔镜胃癌手术可以达到开腹手术相同的治疗效果。新辅助化疗为部分Ⅲb或Ⅳ期胃癌患者提供了可以切除的机会。腹腔镜治疗也逐步取得了良好的治疗效果。对于胃癌微观领域的研究将为其早期诊断和治疗提供更多的依据。

助于指导术后治疗。

1.2 胃癌手术的争议性问题 长期以来,针对胃癌究竟行D2清除术还是D1清除术一直是东、西方学者存在争议的问题。近十年来,经过东、西方学者的反复论证,目前已经比较统一的观点是进展期胃癌行D2手术作为标准术式。(1)D2适用证: T1癌肿直径大于2.0 cm、N1(+)者和原发癌为T2-T3、淋巴结转移为N0-N2(+)者,术前、术中检查无远处转移者。但是对于N2(+)及N2以上(+)胃癌手术方式主要有D2(+)和D3两种,目前观点不一致。T3(癌侵及浆膜或穿透浆膜)是临床上比较常见的胃癌。Ahmad *et al*^[2]报导了T3胃癌59例,结果发现只有Ⅱ期(T3N0)、ⅢB期(T3N1)时行D2清除术能明显改善生存率,比ⅢB期(T3N2)、Ⅳ期疗效明显为佳。后者可行D3或姑息性切除术。(2)JRS GC 13版建议对于胃癌开腹手术者,应检查腹腔脱落癌细胞,如发现CY1(+)或P1(+)者乃属Ⅳ期,已不适宜行根治手术。(3)术中检查怀疑N2(+),应冰冻切片检查No.9、16a侧方淋巴结,确定行标准根治术或者扩大淋巴结清除术。(4)缩小还是扩大手术:目前认为胃黏膜内癌(m)或者部分黏膜下癌(sm)可缩小胃切除范围与淋巴结清除范围,但前提是术前对癌浸润深度(m, sm)、类型、大小有准确的判断,术后病理学方面检查标本水平缘检查水平缘LM(lateral margin),与垂直缘(黏膜下层切除断端)VM(vertical margin)有无残留癌,并将切除标本间隔2 mm切片做详尽的病理学检查,术后密切随诊。扩大根治术是癌或转移灶侵及胃周脏器(T4),或淋巴结转移已达N2远,尚能行根治切除(B级),而施行的联合脏器切除和(或)的D2以上淋巴结清除术。此类手术侵袭较大,技术操作有一定的难度,根治性较低(B级),疗效不甚理想。因此建议此类手术应在大医院由经验丰富的胃癌外科专家实施,严格掌握手术适应证,防止过度滥用和发生严重的并发症。

1.3 胃癌微创手术 腹腔镜是近年来胃癌治疗过程中应用、开展的一项新技术。Uyama *et al*^[3]报导了腹腔镜下进展期胃癌根治术,包括腹腔镜下行全胃切除和D2淋巴结清扫,截止到2006年底,日本已有近9000例胃癌患者行腹腔镜胃癌手术。国内不少单位已经开展了此项手术。总结国内外学者的诊治经验,针对腹腔镜胃癌根治术的适应证目前比较一致的观点是Ⅰ、Ⅱ、及部分Ⅲa期患者。我们的经验是手助腹腔镜技术(HALS)可以降低手术难度,扩大腹腔镜下胃癌手术的使用范围,如腹腔镜下的全胃切除术+脾、胰体尾

切除。

腹腔镜胃癌根治术的近期疗效主要体现在肿瘤根治的有效性和微创的优越性两个方面。对于肿瘤切除的根治性,讨论的重点在于淋巴结清扫的数目。意大利外科学者Huscher *et al*^[4]分析了LADG与开腹手术中清扫的总淋巴结数(LADG: OG = 54: 53)、胃周淋巴结数(LADG: OG = 36: 36)和第二站淋巴结数(LADG: OG = 17: 17)后认为,腹腔镜下对进展期胃癌进行D2淋巴结清扫可行、安全,能够达到与开腹同样的肿瘤学根治效果和R0切除。Varela *et al*^[5]报导腹腔镜胃癌根治术出血量少,术后疼痛轻、胃肠功能恢复快、住院时间短,对全身免疫功能影响小;充分体现了腹腔镜的微创优势。

腹腔镜胃癌根治术的远期疗效,是临床关注和讨论的热点问题,至今仍没有前瞻性随机对照的大宗临床病例研究报道。但根据2004-05在美国佛罗里达美国胃肠内镜外科学会(SAGES)上,日本Ishikawa *et al*^[6]的回顾性多中心研究,报道了18个外科中心1993/2002年1491例LADG治疗早期胃癌的临床资料,手术并发症12%,死亡率0%,复发率0.4%,5年生存率99.2%;他们的结论是腹腔镜手术对早期胃癌是可行的。对于腹腔镜胃癌根治术治疗进展期胃癌的远期疗效,报道和例数都很少。Huscher *et al*^[4]报道了一组腹腔镜与开腹胃癌根治术治疗进展期胃癌的前瞻性随机对照研究的临床资料,其中行腹腔镜手术者17例,开腹手术者20例;5年总生存率前者为58.9%,后者为55.7%;无病生存率前者为57.3%,后者为54.8%;两组的肿瘤复发率也无差别。对此仍然需要大宗前瞻性临床病例报导。

2 正确选择胃癌化疗的适应征和方法

2.1 新辅助化疗 胃癌新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer)主要目的在于使肿瘤体积缩小,提高手术切除率,改善治疗效果。研究发现单纯手术治疗,即使是扩大根治性切除和淋巴结清扫,仍然无法达到真正生物学意义上的根治;而且术后局部复发率高达50%以上。此外对于没有出现远处转移的胃癌患者,姑息性切除的效果较未手术的效果好。从理论上分析认为新辅助化疗独特的优势在于:(1)患者对治疗的耐受性较好;(2)可以取得“降期(down staging)”和缩小肿瘤(down sizing)的效果,从而提高R0类手术切除率;(3)较早的全身治疗可能会消除或控制潜在的微转移灶,从而减少术后

复发、转移的可能; (4)术前疗效的评判有助于术后治疗方案的选择和预后评估, 尤其是取得肿瘤对于化疗药物敏感性的证据。目前关于胃癌新辅助化疗的临床资料多限于II期临床研究, 少数进行了III期临床试验^[7-9]。2005年ASCO会议上报导了MAGICIII期随机研究的结果证实新辅助化疗能够使局部进展期胃癌患者降期, 提高切除率和改善预后, 毒副反应可耐受, 并且没有增加手术的死亡和并发症。国内有学者对15例IIIb或IV期胃癌患者采用FOL FOX方案进行新辅助化疗的II期临床试验。结果7例患者出现瘤体缩小, 并进行了R0切除。我们曾经对8例胃癌肝转移患者行术前新辅助化疗有4例患者肝转移结节完全消失, 全部患者均进行手术治疗, 随访1-2年, 目前无死亡病例发生, 说明新辅助治疗对于胃癌肝转移的良好效果。新辅助化疗的缺点是术前应用化疗药物可以引起骨髓抑制而造成白细胞和血小板减少; 其次是化疗可能造成全身情况恶化等并发症, 使手术和术后恢复增加了难度。

目前, 关于新辅助化疗对于胃癌的治疗效果尚未见到高证据水平多中心随机对照研究, 甚至连单机构的高质量研究也未见报告, 而且meta分析的文献目前仍然是空白。因此, 新辅助治疗对胃癌疗效的影响进行明确结论为时尚早, 需要更多的循证医学的证据。

2.2 腹腔内温热化疗 术中腹腔内温热化疗(intra-operative peritoneal hyperthermo chemotherapy, IPHC)是十余年逐渐发展起来的一项化疗新技术, 适用于预防、治疗胃癌术后腹膜转移或复发。此种方法适用的对象为: (1)术中腹腔为游离癌细胞检测阳性; (2)癌肿浸润至浆膜或浆膜外; (3)腹膜已有散在性转移复发。在预防术后腹膜转移复发方面, Mochiki *et al*^[7]将141例进展期胃癌随机分成两组, 手术+IPHC组71例, 单纯手术组70例。两组患者在年龄、性别、临床病理分期、淋巴结转移、肿瘤组织学类型、手术方式等差异均无显著性。治疗组在术毕关腹前即给予IPHC治疗(丝裂霉素30-40 mg/3000-4000 mL生理盐水, 43-44℃, 120 min), 术后随访3-12年, 结果发现术后IPHC组和单纯手术组患者的腹腔复发率分别为1.4%(1/71)和22.9%(16/70)($P = 0.00008$), 而术后2、4、8年的生存率, IPHC组分别为88%、76%、62%, 单纯手术组则分别为77%、58%和49%($P = 0.00362$), 提示IPHC能明

显地降低胃癌患者术后腹膜的转移复发, 提高逐年生存率。还有的作者对胃癌已有腹膜转移者比较了腹腔注药与静脉注药、腹腔给顺铂或联合给顺铂+5-FU。结果表明, 腹腔给药比静脉给药好, 联合顺铂+5-FU比仅给顺铂好。故对于进展期胃癌患者, 术中应尽可能切除肉眼所见的转移病灶, 包括已种植于腹膜的癌性结节, 以减少患者肿瘤的负荷, 辅以IPHC治疗, 可望进一步提高疗效^[11]。

2.3 术后放化疗 目前, 在全世界范围内, 对于胃癌的术后辅助治疗投入了很大的精力, 尤其以术后化疗研究得最多。2001年美国INT0116试验对281例胃癌患者进行术后放化疗, 结果证实胃癌术后放化疗能够显著提高患者术后3年生存时间(50% vs 41%, $P = 0.005$), 并且能够显著减少肿瘤复发率(48% vs 31%, $P < 0.001$), 应该成为胃癌综合治疗的一个方面^[11-12]。但是, 以上结果并未得到欧洲学者尤其是英国学者的认同。因此仍然需要对INT0116结果进行完善, 提高治疗有效率。近些年来, 值得欣喜的是, 新型化疗药物不断出现和放疗技术的发展为包括胃癌在内的恶性肿瘤治疗提供了很大帮助。

3 胃癌治疗的发展方向及预测

胃恶性肿瘤组织的形成是一个多步骤、涉及到多因素的过程。目前已经研究证实, 组织基因、及基因序列的变异表现出特定的临床、病理学特征, 已经成为研究领域的一个新的热点问题。基因微序列(gene microarray)是一种新的分子生物学方法, 能够检测到肿瘤组织内的基因表达情况, 提供基因突变的信息, 可能为以后的胃癌治疗提供更多的帮助。目前大多数的胃癌基因微序列的研究集中在胃癌发生相关基因、及具有生物学活性的相关基因。以后的胃癌治疗过程中, 胃癌基因微序列与其他方法联合作为胃癌早期诊断与治疗的一种可靠的方法。尽管条件尚待改善, 但是其拓展了我们对于胃癌发生、治疗概念方面的理解。因此, 在以后的胃癌患者治疗过程中, 我们可以应用胃镜取得少量肿瘤组织, 进行基因微序列扩增、功能学基因分析, 为患者进行究竟是进行新辅助治疗、手术治疗还是术后放化疗进行提供更多的依据, 以提高胃癌患者的预后。

4 参考文献

- 1 Archie V, Kauh J, Jones DV Jr, Cruz V, Karpeh MS

■创新盘点

- 1 提出手助腹腔镜技术(HALS)可以降低手术难度, 扩大腹腔镜下胃癌手术的使用范围, 如腹腔镜下的全胃切除术+脾、胰体尾切除。
- 2 胃癌微观序列的研究可以为胃癌的早期诊断和治疗提供更多的证据。

■应用要点

文章重点对腹腔镜胃癌根治手术, 新辅助化疗和腹腔热灌注化疗临床应用进行总结, 可以为临床开展此类技术提供更多参考依据。

■同行评价

本文对胃癌综合治疗的现状与进展进行了详细的综述,内容充实,结构清晰,行文流畅,具有较强的科学性和理论指导意义,引用的参考文献较新。

- Jr, Thomas CR Jr. Gastric cancer: standards for the 21st century. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 57: 123-131
- 2 Ahmad Z, Idrees R, Azad NS, Ahmed R, Ahsan A, Asghar N. Gastric carcinoma: typing, staging, lymph node and resection margin status on gastrectomy specimens. *J Coll Physicians Surg Pak* 2007; 17: 539-542
- 3 Uyama I, Sakurai Y, Komori Y, Nakamura Y, Shyoji M, Isogaki J, Tonomura S, Inaba K, Furuta S, Sunagawa R. The advances of laparoscopic treatment for gastric cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2007; 34: 21-24
- 4 Huscher CG, Mingoli A, Sgarzini G, Sansonetti A, Di Paola M, Recher A, Ponzano C. Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: five-year results of a randomized prospective trial. *Ann Surg* 2005; 241: 232-237
- 5 Varela JE, Hiyashi M, Nguyen T, Sabio A, Wilson SE, Nguyen NT. Comparison of laparoscopic and open gastrectomy for gastric cancer. *Am J Surg* 2006; 192: 837-842
- 6 Ishikawa K, Arita T, Ninomiya S, Bandoh T, Shiraishi N, Kitano S. Outcome of segmental gastrectomy versus distal gastrectomy for early gastric cancer. *World J Surg* 2007; 31: 2204-2207
- 7 Mochiki E, Shioya M, Sakurai H, Andoh H, Ohno T, Aihara R, Asao T, Kuwano H. Feasibility study of postoperative intraperitoneal hyperthermochemotherapy by radiofrequency capacitive heating system for advanced gastric cancer with peritoneal seeding. *Int J Hyperthermia* 2007; 23: 493-500
- 8 Hofler H, Langer R, Ott K, Keller G. Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in carcinomas of the upper gastrointestinal tract. *Adv Exp Med Biol* 2006; 587: 115-120
- 9 D'Ugo D, Persiani R, Rauser S, Biondi A, Vigorita V, Boccia S, Ricci R. Response to neoadjuvant chemotherapy and effects of tumor regression in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 1105-1109
- 10 Zhu ZG, Tang R, Yan M, Chen J, Yang QM, Li C, Yao XX, Zhang J, Yin HR, Lin YZ. Efficacy and safety of intraoperative peritoneal hyperthermic chemotherapy for advanced gastric cancer patients with serosal invasion. A long-term follow-up study. *Dig Surg* 2006; 23: 93-102
- 11 Leong T. Chemotherapy and radiotherapy in the management of gastric cancer. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 673-678
- 12 Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Ann Surg* 2005; 241: 27-39

编辑 程剑侠 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志关于作者署名的声明

本刊讯 世界华人消化杂志要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献。第一方面是直接参与,包括:(1)酝酿和设计实验,(2)采集数据,(3)分析/解释数据。第二方面是文章撰写,包括:(1)起草文章,(2)对文章的知识性内容作批评性审阅。第三方面是工作支持,包括:(1)统计分析,(2)获取研究经费,(3)行政、技术或材料支持,(4)指导,(5)支持性贡献。每个人必须在第一至第三方面至少具备一条,才能成为文章的署名作者。世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者。