

· 临床研究 ·

## 局部进展期胃癌的新辅助化疗及联合脏器切除术疗效分析

李柱<sup>1</sup>, 李亮<sup>2</sup>, 吕国庆<sup>2</sup>, 隋梁<sup>2</sup>, 彭安<sup>1</sup>, 童刚领<sup>1</sup>, 刘铮<sup>2△</sup>

(北京大学深圳医院: 1. 肿瘤科; 2. 胃肠外科, 广东深圳 518036)

**摘要:**目的 探讨新辅助化疗联合脏器切除的胃癌根治术对局部进展期胃癌的疗效及并发症影响。方法 选取该院 1999~2006 年局部进展期胃癌 50 例, 根据新辅助化疗疗效及手术情况分为 3 组, A 组( $n=15$ ): 新辅助化疗肿瘤缩小联合脏器切除的胃癌根治术, 术前新辅助化疗及术后化疗方案为 mFOLFOX6; B 组( $n=6$ ): 新辅助化疗肿瘤稳定联合脏器切除的胃癌根治术, 术前新辅助化疗方案同 A 组, 术后化疗方案为 DCF; C 组( $n=29$ ): 新辅助化疗肿瘤稳定或进展未联合手术治疗, 化疗方案同 B 组。结果 A、B、C 组 1 年生存率分别为 100.0%、83.3% 和 20.7% ( $P=0.000$ )。A 和 B 组虽然有少数病例术后出现吻合口瘘, 但经保守治疗后可痊愈。结论 新辅助化疗联合脏器切除的胃癌根治术可改善局部进展期胃癌患者预后, 且并发症可控制。

**关键词:** 胃肿瘤; 新辅助化疗; 联合脏器切除

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.21.015

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)21-2160-02

### Efficacy of neoadjuvant chemotherapy and multivisceralresection for locally advanced gastric carcinoma

Li Zhu<sup>1</sup>, Li Liang<sup>2</sup>, Lv Guoqing<sup>2</sup>, Sui Liang<sup>2</sup>, Peng An<sup>1</sup>, Tong Gangling<sup>1</sup>, Liu Zheng<sup>2△</sup>

(1. Department of Oncology; 2. Department of Gastrointestinal Surgery, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen, Guangdong 518036, China)

**Abstract: Objective** To investigate the efficacy and the postoperative complication for the locally advanced gastric carcinoma with the therapy of neoadjuvant chemotherapy and multivisceralresection. **Methods** Selected the 50 locally advanced gastric carcinoma cases, had been divided into 3 groups according to the neoadjuvant chemotherapy and whether or not had multivisceralresection from 1999 to 2006, The A group had 15 cases, which the tumour became small after neoadjuvant chemotherapy and had been taken multivisceralresection, the chemotherapy plan has been continued after operation. In which, the preoperative neoadjuvant and postoperative chemotherapy plan was mFOLFOX6. The B group had 6 cases, which the tumour did not become small after neoadjuvant chemotherapy and had been taken multivisceralresection, after the operation. In this group, preoperative neoadjuvant chemotherapy with A group and the chemotherapy plan were DCF. The C group had 29 cases, which the tumour did not become small after neoadjuvant chemotherapy and patients' families had refused been taken multivisceralresection, in which, given the same chemotherapy with B group. **Results** In A group, B group, C group and 1 year survival rates were 100.0%, 83.3% and 20.7% ( $P=0.000$ ). The A and B groups although there are a few cases of postoperative anastomotic fistula. But after conservative treatment can be cured. **Conclusion**

The method of neoadjuvant chemotherapy and multivisceralresection can improve the prognosis of patients with locally advanced gastric cancer, and the complications can be controlled.

**Key words:** locally advanced gastric; neoadjuvant chemotherapy; multivisceralresection

局部进展期胃癌是指胃癌侵犯周围器官, 如肝脏、胰腺、横结肠等周围器官, 或有局部淋巴结转移, 局限于肿瘤周围, 但无远处淋巴结转移。传统上以上情况一般放弃手术切除, 单纯做胃空肠吻合术或不作处置单纯关腹, 治疗效果差, 5 年生存率仅 20% 以下<sup>[2]</sup>。因此改变治疗模式以改善预后至关重要, 作者通过对 50 例局部进展期胃癌患者的回顾性分析, 探讨局部进展期胃癌新辅助化学治疗与联合脏器全切除术疗效及并发症情况。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取本院术前增强 CT 诊断胃癌侵犯肝左叶、横结肠、胰腺患者 50 例。根据新辅助化疗情况及术中是否联合脏器切除分为 3 组。术前新辅助化疗肿瘤缩小, 术中采用联合脏器切除术 15 例为 A 组; 术前新辅助化疗肿瘤稳定, 术中采用联合脏器切除术 6 例为 B 组; 术前化疗稳定或进展, 术中探查后家属要求放弃进一步手术切除共 29 例为 C 组, 化疗

方案与 B 组相同。所有患者年龄介于 28~70 岁, 随访至患者死亡。手术中切除范围符合癌症根治的标准, 术前、术后的化疗由肿瘤科医生完成, 手术由胃肠外科医生进行。

**1.2 治疗方法** (1) A 组新辅助化疗方案为 mFOLFOX6, 奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup>, 静脉滴注 (2 h), 第 1 天; 四氢叶酸钙 400 mg/m<sup>2</sup>, 静脉滴注 (2 h), 第 1 天; 氟尿嘧啶 0.4 g/m<sup>2</sup>, 静脉推注 (四氢叶酸钙之后用); 氟尿嘧啶 2.4 g/m<sup>2</sup>, 持续静脉灌注 (经化疗泵灌注) 46 h; 每 2 周重复 1 次, 2~3 周期 CT 评价病灶缩小的患者休息 2 周后进行手术, 手术中有腹水患者, 抽取腹水进行离心处理后, 进行脱落细胞学检查, 对无腹水患者, 用 500 mL 生理盐水冲洗腹腔后, 对生理盐水进行离心处理, 对未发现癌细胞者, 进行手术切除, 手术切除范围包括全胃、肝左叶 (或左外叶)、胰体尾部、脾脏、横结肠, 切缘按所在器官肿瘤根治性切除的原则进行, 横结肠 1 期吻合, 结肠吻合方式采用强生公司 75 mm 切割闭合器进行逆蠕动侧侧吻合, 术中留置 4

△ 通讯作者, E-mail: liliang00860@163.com。

根引流管,分别位于食道空肠吻合口、肝脏切缘、胰腺切缘、结肠吻合口,围术期给予抗炎及营养支持治疗,术后注意观察引流管引出液的性质,如发生吻合口瘘,给予营养支持及持续腹腔负压冲洗,术后由肿瘤科医生给予原方案化疗,共进行 12 个周期化疗。对于术前术后的化疗的不良反应,予对症处理。(2)B 组术前治疗及手术切除范围与 A 组相同,术前新辅助化疗方案与 A 组相同,术后化疗方案为 DCF,术后化疗方案为 DCF,即多西紫杉醇  $75\text{ mg/m}^2$  静脉滴注,第 1 天;5-氟尿嘧啶  $750\text{ mg/m}^2$  持续静脉滴注 24 h,第 1~5 天;顺铂  $75\text{ mg/m}^2$  静脉滴注,第 1 天;每 3 周 1 次,化疗时间共 6 个月。(3)C 组术前新辅助化疗及术后化疗与 B 组相同。以上所有患者疾病进展后均采用化疗,根据既往选择化疗药物调整化疗方案,直至患者无法耐受化疗后予以对症支持治疗。所有病例根据术前及术后增强 CT 评估疗效。

**1.3 评价指标** 主要根据患者的生存时间,比较手术切除及术前术后化疗在提高患者生存时间上的意义,并根据并发症的发生情况综合衡量手术的切除的意义。根据术后病理有无切缘淋巴结转移或癌浸润评价是否根治性切除,术后切缘病理阴性为根治性切除,否则为姑息性切除。

**1.4 统计学处理** 应用 SPSS 16.0 统计软件进行分析,患者的生存情况采用 Kaplan-Meier 方法进行分析,生存率比较用 log-rank 检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

A 组 15 例患者疗效评价均为部分缓解,但其侵犯器官没有变化,其中 9 例侵犯主动脉,术前认为无法切除病例经化疗后转化为可切除病例,术后 3 例发生结肠吻合口瘘,经持续负压冲洗及营养支持治疗,平均 2 月时间后愈合,A 组患者平均生存时间 30.1 个月。B 组 6 例患者疗效评价均稳定,术后 1 例并发吻合口瘘,B 组患者平均生存时间 18.5 个月。C 组 29 例患者中疗效评价 23 例稳定,6 例进展,因家属拒绝等未进行联合脏器切除手术治疗,C 组患者平均生存时间 11.4 个月。A 组、B 组、C 组 1 年生存率分别为 100.0%、83.3% 和 20.7% ( $P = 0.000$ )。

## 3 讨论

胃癌侵犯周围器官,进展期胃癌的扩散形式以局部浸润和淋巴结转移为主,易侵犯或累及胃周邻近的脏器,如胰、肝、胆、十二指肠、横结肠及其系膜等,其中以胰腺最为常见<sup>[1]</sup>。剖腹探查后往往不是因肿瘤侵犯及邻近器官,或是因发生广泛浸润转移而放弃手术或仅行姑息性切除手术,5 年生存率低,治疗效果差<sup>[2]</sup>。

作者所在医院选用有完整随访资料病例 50 例进行分析,采用增强 CT 技术评估肿瘤的分期,评估手术切除的可能性,并提供动态跟踪的手段,根据肿瘤影像学的变化评估化疗的效果。Meta 分析显示在胃癌治疗中缩短给药间期的剂量密集疗法优于 3 周或 4 周为一周期的常规给药方案<sup>[3]</sup>,因此作者本次临床疗效分析,采用 2 周的短周期新辅助化疗。手术前经新辅助化疗后,发现通过 mFOLFOX6 方案治疗局部进展期胃癌,经增强 CT 检查肿瘤能够缩小者,15 例患者疗效评价部分缓解,无完全缓解的患者,有效率达到 30%,说明患者对化疗有效,虽然肿瘤缩小,部分病例由不可切除变为可切除,但未观察到肿瘤 TNM 分期的降期作用,可能与化疗只做 2 周期的化疗有关。作者认为术前的新辅助化疗,可以达到以下作用:(1)对

化疗敏感病例,可使肿瘤缩小,提高手术切除率;(2)可以判断术前化疗对肿瘤的敏感性,为术后化疗更改方案提供依据;(3)可以治疗术前已经存在的微小转移或亚临床灶。

作者在手术中根据肿瘤侵犯的范围决定切除范围,原则是切除全胃,肿瘤侵犯的器官切缘按所在器官肿瘤根治性切除的一般原则进行,最终由术后病理确定是否为根治性切除。根据术后病理有无切缘淋巴结转移或癌浸润,评价是否根治性切除,术后切缘病理阴性为根治性切除,否则为姑息性切除,根据以上标准,根治性切除率 42%。与国内其他学者对于侵犯近脏器的胃癌切除率接近,例如韩方海等<sup>[4]</sup>统计 82 例,联合脏器切除率为 41%。经过围手术期的康复治疗后进一步化疗,术前新辅助化疗被认为是一种化疗的体内敏感试验<sup>[5]</sup>,根据这一原则,对于化疗无法使肿瘤缩小者,说明化疗方案对患者不敏感,此时应更改化疗方案。经过新辅助治疗复查 CT 疗效评价稳定或者进展的患者,考虑到肿瘤细胞可能对新辅助化疗药物存在耐药,在后续治疗过程中换用 DCF 方案,以提高患者的临床获益率,改善患者的预后。DCF 方案中紫杉类药物促进微管的聚合和稳定,阻断有丝分裂,抑制肿瘤生长,具有广谱的抗肿瘤效果。紫杉类药物包括紫杉醇与多西紫杉醇。文献报导多西紫杉醇治疗晚期,与 DDP 联合应用有效率为 37%~53%<sup>[6-7]</sup>,与氟尿嘧啶联合有效率为 28%<sup>[8-9]</sup>。

Jong-Han 等<sup>[10]</sup>认为在控制术后胰瘘、吻合口瘘及脓肿形成等并发症的基础上,行联合脏器根治切除是必要的,如不能行根治切除,则姑息性切除也是有利的。作者的随访结果为:手术组和非手术组 1 年生存率分别为 95.2% 和 20.7% ( $P = 0.000$ ),A 组、B 组、C 组 1 年生存率分别为:100%、83.3% 和 20.7% ( $P = 0.000$ )。可见无论术前新辅助化疗是否可使肿瘤缩小,无论是根治性或姑息性的联合脏器切除生存时间明显延长。Kobayashi 等<sup>[11]</sup>报道 1993~2000 年间 82 例在剖腹探查中发现肿瘤侵犯周围器官,其中 50 例患者进行扩大根治性切除,切除部分受侵犯脏器,5 年生存率为 36.9%。虽然作者的数据无 5 年生存患者,但根治性的联合脏器切除明显较姑息性切除或不切除患者生存时间长,可见手术切除是其关键环节。其原因是原发胃肿瘤局部浸润周围器官与肿瘤细胞淋巴结转移在生物学行为上是有差异的,因此认为胃癌侵犯邻近脏器的患者只要没有肝脏血行转移、腹膜种植和淋巴结广泛转移等不能治愈的因素外,应积极将胃癌和受侵犯邻近脏器一并切除。因此,目前手术切除仍是胃癌的主要治疗手段,根治性胃癌手术是给患者带来治愈的惟一希望,对于肿块较大、术前估计切除有困难者,不要轻易放弃手术治疗<sup>[12]</sup>。对于手术并发症的担心,随着手术技术的提高,围术期治疗的进步,手术切除任何器官不是技术上的问题,术后进行严密的检测,注意低蛋白血症的纠正及围术期营养支持,吻合口瘘等并发症已经减少,虽然仍有一部分手术并发症,但可经保守治疗痊愈,因此手术切除不应该成为治疗癌症浸润周围器官的障碍。本研究发现,行手术的 21 例患者,围术期 3 例发生结肠吻合口瘘,经积极对照支持治疗后恢复,也无死亡出现,所以积极地外科手术对改善预后至关重要。

术前新辅助化疗及术中争取联合脏器切除,对于肿瘤侵犯周围器官又无远处转移的病例,可以明显提高其生存时间,其手术后的风险可以通过保守治疗治愈,是可(下转第 2163 页)

TRD 均可并发膈疝<sup>[10]</sup>, 早期的膈疝通常缺乏特征性临床表现, 而且容易被一些合并伤的伤情掩盖而延误诊治, 所以一经明确诊断应急诊手术<sup>[11]</sup>。TRD 为胸外科较常见疾病, 近年来挤压伤致创伤性膈肌破裂的病例增多, 与我国车祸增多呈正相关。Reiff 等<sup>[12]</sup>报道一次车速大于或等于 40 km/h 或撞击移位大于或等于 30 cm 的交通事故导致脾破裂或骨盆骨折时发生 TRD 的概率为 85.0%。胸、腹腔同时损伤引起大出血合并脏器损伤, 伤情更复杂, 休克发生率高, 死亡率高<sup>[13-14]</sup>。膈肌破裂是严重损伤的标志, 但并非致死的直接原因, 死亡率与休克程度、损伤严重程度、合并伤情密切相关<sup>[15]</sup>。因此, 应严格遵循创伤救治原则, 优先处理危及生命的损伤, 保证通气和循环, 积极抗休克。

TRD 在临床工作中有较高的误诊及漏诊率, 由于漏诊而导致的死亡率高达 40%~80%。胸、腹部严重挤压伤患者应高度重视 TRD 的发生。X 线胸部摄片、CT 扫描、消化道造影、彩超、胸、腹腔穿刺是诊断 TRD 的常规手段。术前反复影像学 and 详细体格检查, 及时手术, 术中严密仔细探查, 积极处理合并伤是治愈 TRD 的有效途径。

#### 参考文献:

- [1] 黄文涛, 罗占元, 陈晓明, 等. 创伤性膈疝的诊断与治疗[J]. 中华创伤杂志, 2002, 18(12): 738.
- [2] Stagnitti F, Priore F, Corona F, et al. Traumatic lesions of the diaphragm[J]. Chirg, 2004, 25(89): 276-282.
- [3] Mayberry JC, Kroeker AD, Ham LB. Long-term morbidity pain and disability after repair of severe chest wall injuries[J]. Am Surg, 2009, 75(5): 389-396.
- [4] Olivares-Becerra JJ, Farias-Llamas OA. Diaphragmatic traumatic hernia[J]. Cir Cir, 2006, 74(6): 415-423.
- [5] Rattan KN, Magu S, Agrawal K, et al. Traumatic diaphrag-

matic herniation[J]. Indian J Pediatr, 2005, 72(11): 985-966.

- [6] 黄孝迈. 现代外科学[M]. 北京: 人民军医出版社, 1997: 346.
- [7] 吴隆超. 创伤性膈疝 36 例外科治疗[J]. 中国现代医药杂志, 2008, 10(3): 4.
- [8] Mihos P, Potaris K, Gakidis J, et al. Traumatic rupture of the diaphragm: experience with 65 patients[J]. Injury, 2003, 34(3): 169-172.
- [9] Konnglu M, Emst RD. Traumatic diaphragmatic rupture: canoral contrast increase CT detectability[J]. Emerg Radiol, 2004, 10(6): 334-336.
- [10] Esme H, Solak O, Sahin DA, et al. Blunt and penetrating Traumatic Ruptures of the Diaphragm[J]. Thorac Cardiovasc Surg, 2006, 54(5): 324-327.
- [11] 吴孟超, 吴在德, 黄家驷外科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 2118.
- [12] Reiff DA, McGwin GJ, Metzger J, et al. Identifying injuries and motorvehicle collision characteristics that together are suggestive of diaphragmatic rupture [J]. J Trauma, 2002, 53(8): 1139-1145.
- [13] Kucuk HF, Demirhan R, Kurt N, et al. Traumatic diaphragmatic rupture: analysis of 48 cases[J]. Ulus Travma Derg, 2002, 8(2): 94-97.
- [14] Matsevych OY. Blunt diaphragmatic rupture: four years' experience[J]. Hernia, 2008, 12(1): 73-78.
- [15] 张文峰, 房勤, 李玉, 等. 闭合性创伤性膈肌破裂的诊断与治疗[J]. 中华全科医师杂志, 2008, 7(1): 60-61.

(收稿日期: 2012-01-09 修回日期: 2012-03-06)

(上接第 2161 页)

以承受的。但本临床研究样本量不大, 并且临床观察难以进行随机对照, 需要更大样本的临床研究来进一步证明其作用。

#### 参考文献:

- [1] Kitamura K, Tani N, Koike H, et al. Combined resection of the involved organs in T4 gastric cancer[J]. Hepatogastroenterology, 2000, 47: 1769-1772.
- [2] 刘福坤, 李国立, 黎介寿, 等. III、IV 期胃癌新辅助化疗后再手术疗效的临床研究[J]. 外科理论与实践, 2003, 8(1): 25-17
- [3] Sobrero A, Caprioni F, Fomarini G, et al. Pemetrexed in gasuiccancer[J]. Oncology, 2004, 18(13 Suppl 8): 51-55.
- [4] 韩方海, 詹文华, 何裕隆, 等. IV 期胃癌的外科治疗评价[J]. 中华普通外科杂志. 2007, 22(6): 424-426.
- [5] 施纯玫, 杨建伟, 陈奕贵, 等. 8 例局部晚期胃癌新辅助化疗后再切除初步临床观察[J]. 福建医药杂志, 2005, 27(5): 34-36.
- [6] Fizazi K, Zelek L. Is one cycle every three or four weeks' obsolete A critical review of dose-dense chemotherapy in solid neoplasms[J]. Ann Oncol, 2000, 11(2): 133-149.

- [7] Ridwelski K, Gebauer T, Fahlke J, et al. Combination chemotherapy with docetaxel and cisplatin for locally advanced and metastatic gastric cancer[J]. Ann Oncol, 2001, 12(1): 47-51.
- [8] Roth AD, Maibach R, Martinelli G, et al. Taxoterecisplatin in advanced gastric carcinoma: an active drug combination[J]. Ann Oncol, 2000, 11(5): 301-307.
- [9] Constenla M, Carci A, Arroyo R, et al. Docetaxel, 5-Fu and CF as treatment for advanced gastric cancer: results of a phase II study[J]. Gastric Cancer, 2002, 5(6): 142-146.
- [10] Kim JH, Jang YJ. Surgical outcomes and prognostic factors for T<sub>4</sub> gastric cancers[J]. Asian J Surg, 2009, 32(4): 198-204.
- [11] Kobayashi A, Nakagohri H, Konishi N, et al. Superextended lymphadenectomy(D4) in the treatment for T4 gastric cancer [J]. Gastrointest Surg, 2004, 8(4): 464-470.
- [12] 詹文华. 胃癌联合脏器切除术的合理选择及应用[J]. 中国实用外科杂志, 2001, 21(7): 398-399.

(收稿日期: 2012-01-09 修回日期: 2012-03-06)