

局部进展期胃癌新辅助化疗 75 例疗效分析

Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy in 75 Patients with Locally Advanced Gastric Cancer

HUANG Xiao-e, ZHOU Xiao-dong, XIE Yue-hua

黄小娥, 周小栋, 谢月华

(余姚市人民医院, 浙江 余姚 315400)

摘要: [目的] 探讨新辅助化疗对局部进展期胃癌患者的手术切除率、耐受性及并发症、生存期的影响。[方法] 回顾性分析 2004 年 1 月 1 日至 2010 年 12 月 31 日收治并行新辅助化疗的局部进展期胃癌患者 75 例, 与同期收治的 68 例局部进展期胃癌直接手术患者进行对照研究, 比较两组患者的手术切除率和生存期。[结果] 新辅助化疗组患者手术切除率及根治率均高于对照组 ($P < 0.05$), 3 年、5 年生存率亦高于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者并发症差异无统计学意义。[结论] 对于局部进展期胃癌患者术前新辅助化疗, 可以提高切除率, 减少手术的盲目性, 并不增加手术难度及并发症, 且能延长生存时间。

关键词: 胃肿瘤; 新辅助化疗; 切除率

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2012)11-0855-03

胃癌在我国发病率较高, 其死亡率居所有恶性肿瘤的第 2 位。因为早期胃癌症状隐匿, 不易发现, 一旦症状明显, 已属较晚期, 大多为 III~IV 期, 即便扩大切除和淋巴结清扫范围, 术后局部复发及远处转移的发生率仍然较高, 总体预后较差^[1]。尤其在基层医院, 患者的保健意识不够强, 往往发现时都难以行 R₀ 根治手术, 手术并发症多, 切除率较低。近几年来新辅助化疗应用越来越广泛, 我们自 2004 年开始对 75 例局部进展期胃癌患者进行新辅助化疗, 与同期 68 例直接手术患者进行对比研究, 总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

余姚市人民医院 2004 年开始收治的 143 例局部进展期胃癌患者, 均符合下列标准: ①术前胃镜检查及病理证实为胃癌; ②均经 16 排螺旋 CT 检查考虑为局部进展期, 侵出浆膜外, 根治有困难, 且无肝、肺、骨、脑等远处转移; ③所有患者都是初诊, 未接受其他抗肿瘤治疗; ④术前常规检查未发现手术禁忌证, 女性患者常规盆腔 CT 检查排除卵巢转移; ⑤患者及家属愿意术前新辅助化疗, 并签署知情同

意书; 不同意化疗, 要求直接手术者, 作为对照组。新辅助化疗+手术组共 75 例, 其中男性 48 例, 女性 27 例, 年龄 42~73 岁, 中位年龄 63 岁。新辅助化疗术后病理类型: 低分化腺癌 17 例, 中分化腺癌 30 例, 高分化腺癌 21 例, 印戒细胞癌 7 例。直接手术组(对照组)共 68 例, 其中低分化腺癌 13 例, 中分化腺癌 32 例, 高分化腺癌 16 例, 印戒细胞癌 7 例, 两组无显著性差异 ($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法

新辅助化疗组患者予亚叶酸钙+氟尿嘧啶+奥沙利铂(FOLFOX)静脉化疗, 氟尿嘧啶 500mg/m², d₁₋₅, 亚叶酸钙 100mg/m², d₁₋₅, 奥沙利铂 135mg/m², d₁, 每 3 周为 1 个疗程, 共 3 个疗程。第 3 个疗程后 2 周行螺旋 CT 及胃镜复查评估, 再予手术。术后再加以同样 3 个疗程辅助化疗。对照组直接手术, 术后予同样方案化疗 6 个疗程。

1.3 评估指标

采用 WHO 推荐的 RECIST 实体瘤近期疗效评价方法, 分为完全缓解(complete response, CR): 病灶完全消退; 部分缓解(partial response, PR): 病灶最长径缩小 $\geq 30\%$; 疾病稳定(no change, NC): 病灶最长径缩小 $< 30\%$ 或增大 $< 20\%$; 疾病进展(progressive disease, PD): 病灶最大长径 $\geq 20\%$; 用 CR+PR 统计化疗有效率(response rate, RR)。不良反应按照 WHO 抗癌药物常见毒性分级标准分为 0~IV 级。

通讯作者: 黄小娥, 副主任医师, 学士; 余姚市人民医院肿瘤外科, 浙江省余姚市城东路 800 号(315400); E-mail: hxe1808@sohu.com。

收稿日期: 2012-07-13; **修回日期:** 2012-09-18

1.4 随 访

患者平均随访 3~5 年,术后第 1 年每 3 个月行血液学、病史及体检,每半年 CT、超声、胃镜检查,2 年后每年检查 1 次。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 13.0 for Windows 软件对数据进行处理。率的比较使用 χ^2 检验,Kaplan-Meier 计算生存率,生存率比较采用 Log-Rank 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 近期疗效评价

CT 结合胃镜复查评估:新辅助化疗后 CR 3 例(4.0%),PR 40 例(53.3%),NC 20 例(26.7%),PD 12 例(16.0%);RR 率为 57.3%。

2.2 临床症状

75 例新辅助化疗患者 43 例自觉症状缓解,食欲增加,体重回升,疼痛减轻,部分患者出现恶心呕吐及白细胞下降,经止吐、升白细胞药物后均恢复正常,未出现化疗延迟及放弃,也未减少剂量。肿瘤标志物有所下降,所有患者均能耐受手术。

2.3 手术切除率及不良反应

新辅助化疗组与对照组相比,手术切除率(90.7% vs 77.9%)与根治率(74.7% vs 52.9%)均明显提高,且都有统计学意义($\chi^2=4.44, P=0.035; \chi^2=7.34, P=0.007$),见表 1。

两组手术患者均未出现吻合口瘘、出血及围手术期死亡病例。术后出现腹腔积液及切口愈合不良均经对症治疗后好转,两组术后并发症的差异经 χ^2 检验均无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 两组患者手术切除情况比较

手术方式	新辅助化疗组	对照组
根治手术	56(74.7)	36(52.9)
姑息切除	12(16.0)	17(25.0)
剖腹探查	7(9.3)	15(22.1)
合计	75(100.0)	68(100.0)

注:括号前为例数,括号内为百分数。

2.4 生存率比较

对照组与新辅助化疗组,中位总生存时间分别是 27 个月(95% CI:18.922~35.078)和 38 个月(95% CI:26.119~49.881),差异有统计学意义($P=0.008$)(图

1)。新辅助化疗组 3 年、5 年生存率均明显高于对照组($P<0.05$),见表 2。

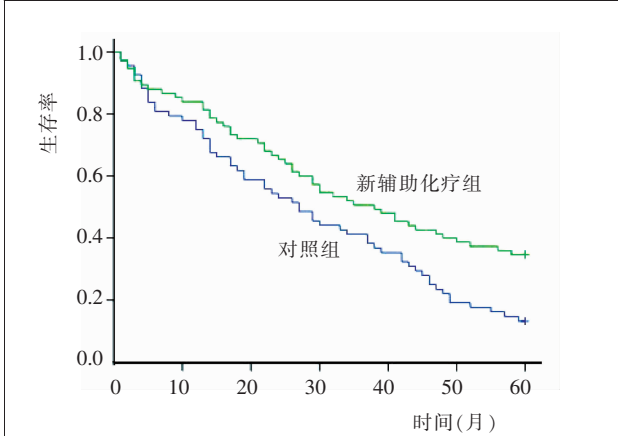


图 1 两组生存曲线比较

表 2 两组患者生存率比较

组别	1 年生存率 (%)	3 年生存率 (%)	5 年生存率 (%)
对照组	75	41	13
新辅助化疗组	84	51	35

3 讨 论

自从 1982 年 Frei 提出新辅助化疗的理念^[2],越来越多的研究表明新辅助化疗在局部进展期胃癌患者有效,可以提高切除率和生存率。MAGIC 报道围手术期化疗将 II 期的胃癌及食管胃连接部癌的 5 年总生存率从 23%提高到 36%^[3],Cunningham 等^[4]认为围手术期化疗能显著提高手术切除胃癌患者的无病生存率和总生存率。Chen 等^[5]通过对 10 个研究 1 518 例胃癌患者行 Meta 分析提示,新辅助化疗+手术+术后化疗与单纯手术相比,能有效提高总体生存率。这使我们在局部进展期胃癌的综合治疗中看到了一丝曙光。

新辅助化疗在胃癌中的优点是,使肿瘤体积缩小,减少肿瘤负荷,降低肿瘤分期,提高绝对性根治切除(R₀)手术切除率;消除潜在微转移灶,减少术中播散和术后复发转移;检测肿瘤对化疗药物的敏感性,有利于合理选择敏感药物;防止原发肿瘤切除刺激剩余肿瘤的生长;对于部分恶性程度高、浸润范围广、进展快的肿瘤,可有稳定和改善肿瘤的作用。我们选择局部进展期胃癌,因为胃癌外科达成的两点

共识:①单纯外科手术无法达到生物学意义上的根治,即便是扩大切除和淋巴结清扫范围;②没有出现远处转移的患者,姑息切除的效果较之未手术者效果要好^[6]。本来无法切除的肿瘤患者,经过新辅助化疗,缩小瘤体,减轻水肿,提高了切除率。本组所有病例手术切除率(90.7% vs 77.9%)和根治率(74.7% vs 52.9%)明显提高,患者术后均未出现吻合口出血、吻合口瘘及梗阻,均未合并脾脏或胰腺切除,术中出血量没有增加,手术时间均在 3~3.5h 以内。并没增加手术难度。术后并发症最常见的是腹腔积液,这一方面由于淋巴结清扫后近期淋巴瘘,另一方面局部进展期患者蛋白较低,营养状况差,恢复时间偏长,但两组患者没有显著性差异。

目前为止,胃癌新辅助化疗方案多样化,包括 CDDP/5-FU、CPT11/CDDP、UFT/CDDP、ECF 等^[7]均能使局部进展期胃癌降期。由于在这领域缺乏明确的证据,最近有研究推荐使用以铂类为基础的化疗^[8,9]。Li 等^[9]研究显示,FOLFOX 新辅助化疗方案能提高中国局部进展期胃癌患者的总体生存率及增加 R₀ 切除率。

众所周知,如果局部晚期胃癌患者直接手术,术中发现肿瘤不能根治,不仅不能切除肿瘤,而且容易导致癌细胞种植转移和探查挤压后淋巴管、血道转移,那么患者的生存期一般只有 6 个月左右,而且很快出现腹腔和肝脏转移,肿瘤负荷大的情况下化疗效果差,进展快。所以如何控制肿瘤进一步的发展是一个世界性的难题。新辅助化疗对大部分患者有效,我们怎样选择患者同样重要。如果本来可以手术切除的患者,由于新辅助化疗不敏感而导致疾病进展,不仅耽误病情,缩短生存时间,浪费金钱,而且容易导致医患纠纷。因此,首次治疗前的评估相当重要。随着影像学的发展,螺旋 CT、PET/CT 的技术应用,腹腔镜技术的推广,对于胃癌患者术前分期评估有着重要作用,术前新辅助化疗在延缓手术的同时能有助于剔除不宜手术治疗者,从而避免了不必要的探查和切除手术^[10]。针对无法根治患者的新辅助治疗可能效果较好。

新辅助化疗后患者自觉症状缓解,肿瘤负荷减少,提高化疗的敏感性和耐受性,手术切除率提高,而且本组病例近期随访发现生存期也明显提高,3

年生存率和 5 年生存率新辅助化疗组明显高于对照组($P<0.05$)。两组中位总生存时间分别是 27 个月、38 个月,差异有统计学意义。生存时间延长,虽然和文献报道的 5 年生存率一般为 30%~50% 有所差距,可能与我们的患者病情较晚和手术技巧有关,但在我们医院的病例中还是有显著性差异,不失为胃癌治疗中的一个好方法。由于我们的随访时间较短,而且化疗方案比较单一,病例数不够多,没有超声内镜、腹腔镜和 PET/CT 的准确分期,相信随着新药的不断开发和腔镜技术的发展成熟,新辅助化疗在进展期胃癌的应用将会越来越广泛。

参考文献:

- [1] Jemal A, Thomas A, Murry T, et al. Cancer statistics, 2002 [J]. CA Cancer J Clin, 2002, 52(1):23-47.
- [2] Frei E. Clinical research: an embattle species [J]. Cancer, 1982, 50(10):1979-1992.
- [3] Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction [J]. N Engl J Med, 2001, 345(10):725-730.
- [4] Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer [J]. N Engl J Med, 2006, 355(1): 11-20.
- [5] Chen XZ, Yang K, Liu J, et al. Neoadjuvant plus adjuvant chemotherapy benefits overall survival of locally advanced gastric cancer [J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(40): 4542-4544.
- [6] 季加孚, 武爱文. 进展期胃癌新辅助化疗的研究进展 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2007, 10(4):394-395.
- [7] Newman E, Marcus SG, Potmesil M, et al. Neoadjuvant chemotherapy with CPT-11 and cisplatin downstages locally [J]. J Gastrointest Surg, 2002, 6(2):212-223.
- [8] Mackenzie M, Spithoff K, Jonker D. Systemic therapy for advanced gastric cancer: a clinical practice guideline [J]. Curr Oncol, 2011, 18(4):169-173.
- [9] Li ZY, Koh CE, Bu ZD, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFOX: improved outcomes in Chinese patients with locally advanced gastric cancer [J]. J Surg Oncol, 2012, 105(8):793-799.
- [10] Heinemann V, Moosmann N. Neoadjuvant and adjuvant therapies for solid tumours [J]. MMW Fortschr Med, 2007, 149(35-36):27-30.