

·述评·

胃癌的综合治疗

王杉 叶颖江



【摘要】 胃癌合理治疗的前提和基础是术前准确分期，因为不同的分期其治疗方法及理念不尽相同。而胃癌的合理治疗需要多个学科共同参与。内镜治疗逐渐成为早期胃癌的首选治疗方法，但是只有多学科专家共同参与，遴选适应证，才能使早期胃癌患者真正获益于微创治疗。我国约90%的病例确诊时已属进展期胃癌，与早期胃癌相比，治疗难度更大，且预后差。只有多个学科的共同参与，才能有效地将手术、化疗、放疗、分子靶向治疗等结合为一体，制定出合理的治疗方案，使患者获益。

【关键词】 胃肿瘤； 分期； 综合治疗

Multidisciplinary therapy for gastric cancer WANG Shan, YE Yingjiang. Department of Gastrointestinal Surgery, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China
Corresponding author: Wang Shan, Email: shwang60@263.net

【Abstract】 Accurate preoperative staging is imperative in the treatment of gastric cancer since diseases in different stages mandate different management strategies. Multidisciplinary therapy is important for gastric cancer. Endoscopic treatment has become the preferred treatment for patients with early gastric cancer. However, only when multiple disciplines is involved in the decision-making process, appropriate patients can be selected and benefit from the minimally invasive treatment. In China, 90% of gastric cancers are at advanced stage at diagnosis, which are associated with worse prognosis compared to early gastric cancer. The optimal treatment depends on the multi-disciplinary therapy including surgery, chemotherapy, radiotherapy, and molecular targeted therapy.

【Key words】 Stomach neoplasms; Staging; Comprehensive treatment

胃癌是常见的消化道恶性肿瘤。早期胃癌与进

展期胃癌治疗理念不同，因此，胃癌准确的术前分期显得尤为重要。内镜治疗随着医学技术的发展已应用于早期胃癌，其在保证治疗效果的同时减轻了患者的创伤，体现了微创的优势，但需相关学科共同参与来严格选择适宜者；而对于进展期胃癌，则需要以手术治疗为主、肿瘤内科和放疗科等其他学科共同参与施治，才能使患者获益。

一、术前分期是胃癌合理治疗的前提和基础

准确的术前分期对胃癌选择合理的治疗方案至关重要。传统胃镜检查较难确定肿瘤浸润深度，更不能判断淋巴结及远处转移情况，不适用于术前分期。内镜超声对胃癌术前分期的准确率达80.3%，但对胃底和体部胃壁的显示不够理想，故临床应用有其局限性。目前开展的多层次螺旋CT或核磁共振检查对T分期、淋巴结转移、远处转移灶体现出更高的检出率和敏感性。术前诊断性腹腔镜探查或腹腔镜超声检查能观察原发肿瘤的部位、范围、浸润程度、淋巴结转移情况、腹腔转移情况、腹水及邻近组织是否受侵犯。Muntean等^[1]对45例胃癌患者进行腹腔镜分期(staging laparoscopy, SL)，发现SL对远处转移灶的判断总体敏感性为89%，特异性为100%，诊断准确率为95.5%；对淋巴结转移的敏感性为54.5%，特异性为100%，准确率为64.3%。PET-CT在胃癌术前可切除性的评估中的应用逐渐受到重视。Hur等^[2]研究显示，如果胃原发肿瘤有较高的¹⁸FDG摄入值和局部淋巴结有¹⁸FDG摄入，则表明肿瘤局部进展程度较高，肿瘤获得根治机会少，从而减少了盲目开腹的可能。通过术前分期，我们可以对处于不同时期的胃癌患者选择更合理的治疗方案，正确的术前分期是胃癌综合治疗方案实施的前提和基础。

二、早期胃癌治疗方法的多种选择

早期胃癌的治疗选择很多，需多个学科的共同参与，才能根据适应证，制定出最佳、合理的治疗方案。早期胃癌的治疗方法一般可分为内镜和手术治疗，手术治疗分为标准根治手术和缩小手术。

1. 内镜治疗：随着内镜设备和操作技术的不断发展，内镜已经成为治疗早期胃癌的重要方法。早

期发现肿瘤病变更通过内镜切除，已经成为胃肠道肿瘤治疗的理想目标。应用较多的早期胃癌内镜治疗方法有内镜黏膜切除术（endoscopic mucosal resection, EMR）和内镜黏膜下剥离术（endoscopic submucosal dissection, ESD），但由于后者无法获得完整病灶的病理标本，在临床应用中受到很大限制。EMR 最早在日本用于早期胃癌临床治疗，日本学者 Tanabe 等^[3]对 1832 例患者实施 EMR，10 年内未发生与该术式相关性死亡。随着内镜治疗方法的不断改进，早期胃癌的内镜治疗适应证也在不断变化。目前，学者们基本达成一致的认识是：无淋巴结转移的早期胃癌可选择内镜治疗。尚存在的问题是：（1）在手术前如何准确判定淋巴结转移的可能性；（2）内镜治疗是否优于外科手术尚缺乏有力的数据支持。

2. 外科手术治疗：对存在血管（或淋巴管）浸润及侵犯、淋巴结转移等高危因素的早期胃癌患者，须行手术治疗。术后获得的完整病理标本可提供准确的肿瘤分期、分型，对评估预后和指导后续治疗有重要意义。手术应根据具体情况施行传统开腹手术或腹腔镜手术。

传统开腹手术的方式包括 D₂ 手术及缩小手术。D₂ 手术适用于所有的早期胃癌。但早期胃癌发生淋巴结转移的病例仅占 7.8%~21.0%。因此，对大多数早期胃癌病例来说，均采用 D₂ 手术意义不大。缩小手术主要是相对于 D₂ 标准根治术而言，包括缩小胃切除范围（2/3 以下）、淋巴结清扫范围（D₂ 以下）和保留胃周内脏神经（迷走神经肝支、腹腔支），不切除网膜囊，保留大网膜以利于预防肠管与腹前壁切口粘连。但在实际临床工作中，对于术中判断淋巴结有无转移常存在一定困难，淋巴结清扫范围的缩小则存在癌残留的风险，且淋巴结跳跃式转移并不少见。因此，缩小手术的应用当谨慎选择。

早期胃癌的腹腔镜治疗效果已取得国内外共识。与 EMR 或 ESD 相比，腹腔镜胃癌根治术既能达到足够的切缘、又能根据肿瘤侵犯深度采取不同范围的胃周淋巴结清扫。An 等^[4]对 204 例有淋巴结转移的早期胃癌研究发现，接受腹腔镜胃癌根治术与接受开腹胃癌根治术的患者相比，术后手术相关并发症发生率、清扫淋巴结枚数、阳性淋巴结枚数、肿瘤复发率以及 5 年无瘤生存率两者差异均无统计学意义。从而证明了该术式在肿瘤学上的安全性和手术治疗的有效性。

三、进展期胃癌术后的改善需多学科综合治疗
在我国，约 90% 的病例确诊时已属进展期胃癌。与早期胃癌相比，其治疗难度大，预后差。只有多个学科的共同参与，才能合理制定治疗方案，延长患者生存期。

1. 手术治疗：进展期胃癌的手术方式包括根治性切除术、扩大根治术、姑息手术和短路手术。根治性 D₂ 手术是进展期胃癌首选的基本术式，主要适用于Ⅱ期和ⅢA 期胃癌。但是关于 D₂ 手术的必要性和安全性，人们还在寻找大样本的循证医学证据。欧美学者不积极主张 D₂ 手术或扩大手术。Songun 等^[5]对来自 80 个中心的 711 例接受胃癌根治手术的患者进行研究，D₁ 手术患者 380 例，D₂ 手术患者 331 例；随访中位生存时间 15.2 年，D₁ 手术组 15 年总体生存率为 21%，D₂ 手术组 15 年生存率为 29%，两组差异无统计学意义；而手术相关死亡率 D₂ 手术组明显高于 D₁ 手术组。对于ⅢB 和Ⅳ 期胃癌，二期临床试验已证实，先行新辅助治疗后再手术根治，有较好的效果。而对于是否行扩大根治术，不同的学者意见不一致。荷兰学者 Hartgrink 等^[6]认为，广泛的淋巴结清扫，特别是合并脾、脾切除，会增加术后并发症的发生率和死亡率，并不提高生存率。而日本学者则提倡积极的 D₂ 或扩大手术。

姑息性切除术或短路手术主要适宜肿瘤浸润及广泛转移而无法完成根治手术者，通过手术解除梗阻、改善进食及机体免疫状态以延长患者带瘤生存期。

进展期胃癌的腹腔镜 D₂ 根治术目前日趋成熟，但对于手术适应证仍存在争议，也尚缺乏大样本的临床数据来证实进展期胃癌腹腔镜 D₂ 手术安全性和有效性。目前，已被认可的腹腔镜胃癌根治性手术的适应证为肿瘤浸润深度在 T₂ 以内的胃癌患者。而我国及欧美的一些学者认为，由于腹腔镜胃癌手术与开腹手术在手术方式及肿瘤根治彻底性方面是一致的，对于肿瘤侵犯浆膜层面积较小的进展期胃癌患者，也可采取腹腔镜胃癌 D₂ 根治术作为临床探索性研究。对于胃癌伴大面积浆膜层受侵、或肿瘤直径大于 10 cm、或淋巴结转移灶融合并包绕重要血管者、或（和）肿瘤广泛浸润周围组织器官者，则不宜采用腹腔镜手术。

2. 术前新辅助治疗：近年来，新辅助治疗日益受到重视。新辅助治疗包括新辅助化疗、新辅助放疗和新辅助放化疗。新辅助治疗可以提高原发肿瘤

的完整切除率和消除远处微小转移灶,改善患者生存期。英国MRC的MAGIC III期临床研究中,503例可切除的局部晚期胃癌患者随机分为两组,分别为综合治疗组[3周期新辅助化疗加手术加3周期术后化疗组(化疗方案为表阿霉素、顺铂和氟尿嘧啶,ECF方案)]与单纯手术组;结果表明,综合治疗组患者的5年总生存率显著高于单纯手术组,5年无复发患者的生存率也显著高于单纯手术组,而复发率则低于单纯手术组^[7]。来自日本的JACCROGC-01研究显示:34例T₃、T₄期胃癌患者在接受术前S₁联合顺铂新辅助化疗后,38%的患者增大的淋巴结明显缩小,并无化疗相关及手术相关严重并发症发生,3年生存率达43%;从而证实了S₁联合顺铂作为新辅助化疗方案的安全性和可行性^[8]。但近日欧洲癌症研究和治疗组织发布的数据显示,术前化疗加手术组(70例)与单纯手术组(68例)相比,虽然肿瘤R₀切除率前者(81.9%)明显高于后者(66.7%),但是术前化疗加手术组有更高的术后并发症发生率(27.1%比16.2%),且并未显示出患者预后的明显改善^[9]。因此,关于胃癌术前新辅助治疗的应用价值还有待进一步研究。

3. 术后辅助治疗:虽然,胃癌辅助化疗的效果仍不理想,但最近,越来越多的报道认为,化疗可以延长患者生存期和改善预后,所以,化疗日益受到重视。对于术后复发和进展期胃癌化疗方案的选择,各国、各中心并未达成一致。持续输注氟尿嘧啶的化疗方案曾被强烈推荐为复发和进展肿瘤的一线治疗方案。日本临床肿瘤小组的JCOG9912实验结果显示,S₁单药治疗并不差于持续输注氟尿嘧啶治疗,两者中位生存时间分别为11.4个月和10.8个月^[10]。来自24个国家146个中心的FLAGS研究发现,顺铂联合S₁与顺铂联合静脉输注氟尿嘧啶相比,总体中位生存时间分别为8.6个月和7.9个月,虽差异无统计学意义,但前者的安全性明显优于后者^[11]。SPIRITS多中心III期临床试验对日本38个中心305例胃癌患者进行了S₁联合顺铂与单药S₁治疗对比的研究,结果显示,联合用药组无论总体生存期、还是无进展生存期均明显优于单药S₁治疗组^[12]。因此,S₁联合顺铂被许多专家推荐为治疗复发和转移胃癌的一线化疗方案。但2010年日本的CCOG0703研究显示,对35例术中诊断为IV期的胃癌患者术后应用S₁联合顺铂化疗,只有22%的患者耐受并完成了5个周期的化疗,大部分因为不

能耐受严重不良反应而放弃了治疗,最常见的3~4级不良反应为白细胞减少,占29%,另外有超过90%的患者发生了各种级别的腹泻,而且无进展生存期仅为平均363 d^[13]。该试验认为,S₁联合顺铂毒性较大,不推荐作为进展期胃癌术后辅助治疗的常规化治疗方案。

因此,至目前为止,对以氟尿嘧啶为基础的化疗方案出现耐药和抵抗的患者,其治疗方案的选择还不明确。日本东京肿瘤协作组胃肠肿瘤组的TCOG GC-0501实验研究显示,21对此类病例,应用紫杉醇双周治疗方案作为二线治疗可以取得良好效果,总反应率可达97.5%,7.5%的患者获得PR,52.5%获得SD,疾病控制率为70%,平均无进展生存时间可达111 d,平均总体生存时间为254 d^[14]。

术后放疗是对手术的局部补充治疗,多用于肿瘤的姑息性切除者、或有残余病灶、或未能切除转移病灶和淋巴结等。Macdonald等^[15]进行的INT 0116多中心试验,将556例胃癌切除术后患者随机分为手术联合放化疗组(281例)和单纯手术组(275例),两组比较,其局部复发率分别为43%和64%,中位生存期分别为36个月和27个月,3年无复发存活率和总存活率则分别为50%比41%和48%比31%。而Bamias等^[16]将143例进展期胃癌患者分为术后化疗组(顺铂和紫杉醇,71例)和化疗联合放疗组(72例),研究发现,两组中位生存期、中位无病生存期及3年总体生存率和3年无病生存率差异无统计学意义。因此,术后化疗联合放疗能否改善D₂根治术后患者的远期生存还有待于继续研究。

另外,随着胃癌分子生物学研究的不断深入,化疗联合分子靶向药物为胃癌的治疗开辟了新的途径。西妥昔单抗、贝伐单抗和Her-2受体抑制剂在进展期胃癌临床上的应用显示了初步的临床效果。Suntharalingam等^[17]于2006年在ASCO年会上报道了采用西妥昔单抗联合放、化疗治疗胃癌和食管癌的I期临床研究结果,37例入组患者有30例完成了临床试验,其中67%的患者达到了临床完全缓解(CCR),43%的患者达到病理完全缓解(PCR)。ToGA实验是关于Her-2受体抑制剂赫赛汀疗效的III期临床试验,Her-2受体阳性的胃癌患者予以常规化治疗方案联合赫赛汀,中位生存时间分别为13.5和11.1个月,明显优于单纯化治疗组,总反应率分别为47.3%和34.5%^[18]。

综上所述，胃癌治疗方案的选择有赖于准确的术前分期，无论是早期胃癌还是进展期胃癌，均需要多学科专家共同参与治疗方案的制定，才能达到减少复发率、改善预后、提高远期治疗效果的目的。2008 年胃癌 NCCN 指南已明确规定，胃癌患者的所有诊疗，必须经过多学科专家组讨论、评估，避免任何学科单方面做出治疗决策。

参 考 文 献

- [1] Muntean V, Mihailov A, Iancu C, et al. Staging laparoscopy in gastric cancer. Accuracy and impact on therapy. *J Gastrointestin Liver Dis*, 2009, 18(2): 189-195.
- [2] Hur H, Kim SH, Kim W, et al. The efficacy of preoperative PET/CT for prediction of curability in surgery for locally advanced gastric carcinoma. *World J Surg Oncol*, 2010, 8:86.
- [3] Tanabe S, Koizumi W, Mitomi H, et al. Clinical outcome of endoscopic aspiration mucosectomy for early stage gastric cancer. *Gastrointest Endosc*, 2002, 56(5): 708-713.
- [4] An JY, Heo GU, Cheong JH, et al. Assessment of open versus laparoscopy-assisted gastrectomy in lymph node-positive early gastric cancer: a retrospective cohort analysis. *J Surg Oncol*, 2010, 102(1): 77-81.
- [5] Songijn J, Putter H, Kramenbarg EM, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol*, 2010, 11 (5): 439-449.
- [6] Hartgrink HH, van de Velde CJ. Status of extended lymph node dissection: locoregional control is the only way to survive gastric cancer. *J Surg Oncol*, 2005, 90(3): 153-165.
- [7] Cunningham D, Allum WH, Stebbing SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*, 2006, 355(1): 11-20.
- [8] Yoshikawa T, Omura K, Kohayashi O, et al. A phase II study of preoperative chemotherapy with S-1 plus cisplatin followed by D2/D3 gastrectomy for clinically serosa-positive gastric cancer (JACRO GC-01 study). *Eur J Surg Oncol*, 2010, 36 (6): 546-551.
- [9] Schuhmacher C, Gertschel S, Lordick F, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Locally Advanced Cancer of the Stomach and Cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Randomized Trial 40954. *J Clin Oncol*, 2010, In press.
- [10] Boku N, Yamamoto S, Shirai K, et al. Randomized phase III study of 5-fluorouracil (5-FU) alone versus combination of irinotecan and cisplatin (CP) versus S-1 alone in advanced gastric cancer (JCOG9912). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2007, 25:LBA4513.
- [11] Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol*, 2010, 28(9): 1547-1553.
- [12] Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol*, 2008, 9(3): 215-221.
- [13] Kodera Y, Ishiyama A, Yoshikawa T, et al. A feasibility study of postoperative chemotherapy with S-1 and cisplatin (CDDP) for gastric carcinoma (CCOG0703). *Gastric Cancer*, 2010, 13 (3): 197-203.
- [14] Koizumi W, Akiya T, Sato A, et al. Second-line Chemotherapy with biweekly paclitaxel after failure of fluoropyrimidine-based treatment in patients with advanced or recurrent gastric cancer: a report from the gastrointestinal oncology group of the Tokyo cooperative oncology group, TCOGG-0501 trial. *Jpn J Clin Oncol*, 2009, 39(11): 713-719.
- [15] Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemosensitivity after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*, 2001, 345(10): 725-730.
- [16] Bamias A, Karina M, Papakostas P, et al. A randomized phase III study of adjuvant platinum/docetaxel chemotherapy with or without radiation therapy in patients with gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2010, 65 (6): 1009-1021.
- [17] Suntharalingam M, DiPetrillo T, Akerman P, et al. Cetuximab, paclitaxel, carboplatin and radiation for esophageal and gastric cancer. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18): 4029-4031.
- [18] Van Cutsem E, Kang Y, Chung H, et al. Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer(GC). *J Clin Oncol*, 2009, 27:18s.

(收稿日期:2010-12-14)