

· 专题论坛 ·

进展期胃癌的外科治疗策略

魏波 卫洪波



卫洪波

【摘要】 我国是胃癌大国, 基于国内整体普查和诊疗现状, 大多数患者确诊时已是进展期。目前, 外科手术仍是进展期胃癌患者获得临床痊愈或改善生存状况的重要途径。对于可切除进展期胃癌的淋巴结清扫, D₂ 根治术作为标准的进展期胃癌淋巴结清扫范围, 逐渐被东亚国家和越来越多的西方国家

接受。AJCC 第 8 版 TNM 分期标准推荐, 至少送检 16 枚淋巴结可带来较好的近期及远期生存, 并指出获检 30 枚以上淋巴结能更好地评估预后。外科专家历经多年的研究探索发现, D₁+ 不适用于进展期胃癌; 未侵及大弯侧的胃上部癌行全胃切除无需联合脾切除; 不推荐切除网膜囊作为 cT₃ 或 cT_{4a} 胃癌的标准治疗方式。对于腹腔镜手术在进展期胃癌治疗中的应用, 日本 JLSSG 0901 和韩国 KCLASS-02 的三期临床试验已在进行, 旨在证实进展期胃癌腹腔镜手术远期生存不亚于传统开放手术。中国腹腔镜胃肠外科研究组的 CLASS-01 临床三期研究, 对腹腔镜、开放远端胃切除术以及 D₂ 淋巴结清扫术对进展期胃癌的治疗进行了对比; 其短期安全报告结果显示, 腹腔镜技术具有良好的安全性和有效性, 并且具有比较满意的肿瘤学疗效。随着转化治疗的发展, 国外学者将 IV 期胃癌分为 4 类, 即潜在可切除转移、边缘可切除转移、无法治愈和无法切除的转移、不可治愈的转移, 并提出第 2 类、某些第 3 类和第 4 类患者适于转化治疗, 手术的最佳时机通常是肿瘤对化疗的最佳反应时。此外, 对于无法转化治疗或转化治疗无效的患者, 在出现外科合并症如幽门狭窄或梗阻、肿瘤穿孔或无法缓解的大出血时, 可选择姑息切除或短路手术。

【关键词】 胃肿瘤, 进展期; 治疗; 外科手术

基金项目: 广东省科技计划重大专项(2017B020227009);

广东省科技计划项目(2017A010103009); 中山大学高校基本科研业务费(16ykjc23)

Surgical treatment strategy for advanced gastric cancer

Wei Bo, Wei Hongbo

Department of Gastrointestinal Surgery, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China

Corresponding author: Wei Hongbo, Email: drweihb@126.com

【Abstract】 There are large amount of gastric cancer patients in China, and because of current medical care situation in China, most of the patients have been diagnosed with advanced stage. Surgery is still an important method for patients with advanced gastric cancer, to cure or improve their survival. For lymph node dissection of resectable advanced gastric cancer, D₂ radical resection as a standard progressive lymph node dissection of gastric cancer is gradually accepted by East Asian countries and more and more western countries. As recommended by the 8th AJCC-TNM staging, ≥ 16 lymph nodes for pathological examination are needed to provide better survival, and ≥ 30 lymph nodes allows better evaluation for prognosis. After years of research, surgical experts have found that D₁+ is not suitable for advanced gastric cancer. The III phase clinical trials for advanced gastric cancer, JLSSG 0901 in Japan and KCLASS-02 in Korea, have been carried out to confirm that the long-term survival of laparoscopic surgery is no worse than traditional open surgery. CLASS-01 III phase study performed by Chinese laparoscopic gastroenterological study group compared the efficacy between laparoscopic and open distal gastrectomy with D₂ lymph node dissection for advanced gastric cancer. The short-term report showed that the laparoscopic surgery has favorable safety, effectiveness, and satisfactory oncologic effect. With the development of conversion therapy, IV stage gastric cancer was divided into 4 types: potential resectable metastasis, borderline resectable metastasis, incurable metastasis and unresectable metastasis. And it is proposed that patients of the 2nd, and some of the 3rd and 4th types are suitable for conversion therapy. Surgery should be performed when tumor has maximal

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.10.004

作者单位: 510630 广州, 中山大学附属第三医院胃肠外科

通信作者: 卫洪波, Email: drweihb@126.com

作者简介: 卫洪波, 男, 1961 年 10 月出生, 医学博士, 教授、主任医师; 魏波, 男, 1980 年 11 月出生, 医学博士, 副教授, 主任医师, Email: sanpi2013@163.com

response to chemotherapy. In addition, palliative resection or short circuited surgery may be selected for patients who are refractory to conversion therapy or have some complications such as pyloric stenosis or obstruction, perforation of the tumor, or massive hemorrhage that cannot be alleviated.

【Key words】 Stomach neoplasms, advanced; Treatment; Surgery

Fund program: Key Special Project of Science and Technology Plan of Guangdong Province (2017B020227009); Project of Science and Technology Plan of Guangdong Province (2017A010103009); Basic Scientific Research Business Fee of Sun Yat-sen University (16ykjc23)

据癌症数据统计,2015 年我国胃癌新发病例数 67.9 万,约占全球的半数,其中死亡病例约 49.8 万;由于国内缺乏有效的普查措施,大多数患者确诊时已是进展期,因而我国胃癌的总体疗效不佳^[1]。大型回顾性研究表明,外科手术切除能够改善进展期胃癌患者的生存率,因此,以手术为核心的综合治疗仍是其主要的治疗模式^[2]。本文通过对胃癌治疗的新进展进行梳理与讨论,进一步探讨进展期胃癌的外科治疗策略。

一、可切除进展期胃癌的淋巴结清扫

进展期胃癌的淋巴结清扫是手术的主要部分,并对预后具有重要影响。而对于淋巴结清扫范围,国际上并无一致意见。外科专家有关淋巴结清扫的探索主要集中在:不同部位肿瘤淋巴结清扫的范围和 D₂ 淋巴结清扫术是否会给患者带来更多的生存获益。历经多年的研究探索,D₂ 根治术作为标准的进展期胃癌淋巴结清扫范围,逐渐被东亚国家和越来越多的西方国家接受^[3]。AJCC 第 8 版 TNM 分期标准推荐,至少送检 16 枚淋巴结可带来较好的近期及远期生存,并指出获检 30 枚以上淋巴结能更好地评估预后。

1. D₁ 对比 D₂ 根治术:荷兰 Dutch 试验比较 D₁ 与 D₂ 淋巴结清扫术的疗效,15 年的随访结果显示,虽然 D₂ 清扫术相较 D₁ 术具有更多的手术相关死亡率(10%比 4%)、并发症发生率(43%比 25%)和再手术率(18%比 8%),但能明显降低局部复发率(12%比 22%)和癌症相关死亡率(37%比 48%)^[4]。Lee 等^[5]认为,D₁+α(D₁+No.7)和 D₁+β(D₁+No.7、No.8a、No.9)仅适用于早期远端或近端胃癌,而不适用于进展期胃癌。

2. D₂ 对比 D₂+:日本胃癌规约将腹主动脉旁淋

巴结归属 N₃,而 UICC 将其归为 M₁。日本临床肿瘤学组研究(JCOG 9501)结果显示,包括腹主动脉旁淋巴结清扫手术耗时更长、出血更多,而其 5 年生存率却与标准 D₂ 淋巴结清扫术差异没有统计学意义^[6]。

3. 清扫 No.10 和 No.11 淋巴结过程中脾切除对比保留脾:日本 JCOG 0110 试验探讨 No.10、No.11 淋巴结清扫联合脾切除的意义,结果显示:脾切除组与保留脾组术中失血量分别为 390.5 ml 和 315 ml ($P=0.025$),检出淋巴结数目分别为 64 枚/例和 59 枚/例($P=0.005$),术后并发症发生率分别为 77%和 42%($P=0.004$),胰漏发生率分别为 32%和 6%($P<0.0001$),而总生存率则分别为 76.4%和 75.1%,脾切除并未带来生存获益^[7]。因此,未侵及大弯侧的胃上部癌行全胃切除无需联合脾切除。

4. 网膜囊切除对比网膜囊保留:传统认为,T₃ 及 T_{4a} 进展期胃癌行网膜囊切除可清除潜在的小网膜囊中的微转移灶。但临床数据未获支持^[8]。前瞻性临床三期试验 JCOG1001 结果显示,与保留网膜囊组相比,切除网膜囊组并未带来生存获益,也未降低腹膜复发率;却明显增加了胰漏发生率(2.5%比 4.8%, $P=0.032$),且失血量增多,手术时间延长^[9]。因此,不推荐切除网膜囊作为 cT₃ 或 cT_{4a} 胃癌的标准治疗方式。

二、微创手术在进展期胃癌治疗中的应用

自 1994 年 Kitano 等^[10]首次将腹腔镜辅助远端胃切除术(laparoscopic assisted distal gastrectomy, LADG)用于早期胃癌以来,腹腔镜胃切除已广泛应用于早期胃癌的手术治疗,在取得不亚于开放手术的远期生存率的同时,获得了良好的术后恢复。《日本胃癌治疗指南》(第 4 版)已将腹腔镜远端胃癌根治术作为 I 期胃癌患者的常规性治疗手段之一^[11]。由于尚缺乏高级别证据,进展期胃癌的腹腔镜胃癌根治术应严格限制在探索性临床研究^[12-13]。而我国以进展期胃癌为主,因此,中华医学会外科学分会腹腔镜与内镜外科学组及中国研究型医院学会机器人与腹腔镜外科专业委员会发布的《腹腔镜胃癌手术操作指南(2016 版)》中,将腹腔镜胃癌手术的适应证规定为晚期胃癌的短路手术或姑息性胃切除术^[14]。

对于进展期胃癌,较晚的局部分期和淋巴结转移均增加了腹腔镜手术的难度,而随着手术技术的进步和设备的不断更新,腹腔镜手术在进展期胃癌

的治疗中已取得不错的疗效。日本的 JLSSG 0901 和韩国的 COACT 1001 二期临床试验均证实了进展期胃癌 D₂ 根治术的可行性和安全性^[15-16]。三期临床试验如日本 JLSSG 0901 和韩国 KLASS-02 已在进行,旨在证实进展期胃癌腹腔镜手术远期生存不亚于传统开放手术。中国腹腔镜胃肠外科研究组的 CLASS-01 临床三期研究,对比腹腔镜、开放远端胃切除术以及 D₂ 淋巴结清扫术对进展期胃癌的疗效;其短期安全报告结果显示,腹腔镜技术具有良好的安全性和有效性,并且具有比较满意的肿瘤学疗效^[17-18]。

本世纪初推出的机器人手术系统,克服传统腹腔镜手术的一系列缺点,为外科医生提供三维视野和消除生理性震颤的技术改进,并能实现更为灵活的精细操作。许多研究已报道,胃癌机器人手术具有与腹腔镜手术相当的短期效果,肿瘤可以完整切除,但目前无远期肿瘤学数据^[19-20]。

三、不可切除进展期胃癌的转化治疗和姑息手术治疗

研究表明,不可切除进展期胃癌患者在接受局部或全身治疗后,其不可切除因素部分或完全缓解,从而可以赢得根治性切除的机会^[21-22]。由此,提出了转化治疗的观点,它被定义为由于技术上或(和)肿瘤学原因而最初不可切除、或边缘切除的肿瘤经过化疗等治疗达到外科 R₀ 切除。

随着转化治疗的发展,国外学者提出,可将 IV 期胃癌分为潜在可切除转移、边缘可切除转移、无法治愈和无法切除的转移及不可治愈的转移 4 类,以针对性选择最佳治疗方案^[23]。

1. 潜在可切除的转移:肿瘤学 IV 期,但技术上可切除;包括肝单个转移、阳性细胞学或主动脉旁淋巴结转移[No.16a2 和(或)No.16b1]。Kodera 等^[24]指出,无肉眼可见腹膜转移,但仅细胞学阳性转移者的术后 5 年生存率超过 20%,明显高于 IV 期胃癌,推荐行手术切除。孤立性肝转移患者的生存率优于肝内多发转移患者,提示原发性肿瘤切除时行转移灶切除术可能有益^[25]。关于主动脉旁 No.16a2 和 No.16b1 淋巴结转移,根据 JCOG 研究,使用新辅助化疗(NAC)和替吉奥(S-1)/顺铂(CDDP)治疗后,这些技术上可切除的转移患者的预后相当好^[26]。

2. 边缘可切除的转移:指存在肿瘤学或技术上不可切除的转移区域而不能将手术视为最佳选择的患者,包括具有两个以上肝转移、肿瘤>5 cm,或

接近肝和(或)门静脉的转移瘤,以及主动脉旁淋巴结转移(No.16a1、No.16b2)和远处淋巴结转移(如纵隔、锁骨上、腋窝淋巴结和远处器官转移)。此类患者应接受一线化疗作为诱导,如切除靶区域获得良好反应,并且远处转移病灶获得临床完全反应时,可行原发性肿瘤切除。术后应行较长时间的维持化疗,直到肿瘤耐药或患者不能耐受。

3. 除了必须姑息性手术外而无法治愈和无法切除的转移:通过临床常规检查,或腹腔镜探查、或初次剖腹探查发现的腹膜广泛种植患者。当转移部位对化疗良好反应时,腹腔镜探查确认细胞学阴性及腹膜转移阴性(CY0/P0)情况后,可手术切除原发性肿瘤和(或)转移性肿瘤。这些手术属细胞减灭手术或减容手术,即使进行完全切除,多数患者均会在术后发现腹膜腔内复发^[27]。当然,这种减容手术应该包括在转化治疗的定义中,其临床效益有待研究证明。

4. 不可治愈的转移:肉眼可见腹膜广泛种植和其他器官转移,不可切除、或永不可切除。转化治疗只使一小部分患者获益,他们对一线化疗的良好反应使得 R₀ 切除成为可能。否则,患者应继续接受姑息性化疗。

上述第 2 类、某些第 3 类和第 4 类患者适于转化治疗,手术的最佳时机通常是肿瘤对化疗的最佳反应时。当然,即使在 R₀ 切除后,也应该继续化疗,直到肿瘤获得对化疗的抵抗或发生无法控制的不良事件。

此外,对于无法转化治疗或转化治疗无效的患者,姑息手术治疗仅适用于有外科合并症如幽门狭窄或梗阻、肿瘤穿孔或无法缓解的大出血,可选择姑息切除或短路手术。

参 考 文 献

- [1] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [2] Mahar AL, Coburn NG, Singh S, et al. A systematic review of surgery for non-curative gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2012, 15(suppl 1):S125-S137.
- [3] 李斌,刘洪敏,丁学伟,等.胃癌外科研究中的争论[J].中华胃肠外科杂志, 2016, 19(3):347-350. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.03.028.
- [4] Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(5):

- 439-449. DOI:10.1016/S1470-2045(10)70070-X.
- [5] Lee JH, Kim JG, Jung HK, et al. Clinical practice guidelines for gastric cancer in Korea: An evidence-based approach[J]. J Gastric Cancer, 2014, 14(2):87-104. DOI:10.5230/jgc.2014.14.2.87.
 - [6] Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al; Japan Clinical Oncology Group. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer[J]. N Engl J Med, 2008, 359(5): 453-462. DOI:10.1056/NEJMoa0707035.
 - [7] Sano T, Sasako M, Mizusawa J, et al; Stomach Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Randomized controlled trial to evaluate splenectomy in total gastrectomy for proximal gastric carcinoma[J]. Ann Surg, 2017, 265(2):277-283. DOI:10.1097/SLA.0000000000001814.
 - [8] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4)[J]. Gastric Cancer, 2016, 20(1):1-19. DOI:10.1007/s10120-016-0622-4.
 - [9] Terashima MN, Ooki YC, Kurokawa YN, et al. Primary results of a phase 3 trial to evaluate bursectomy for patients with subsersal/serosal gastric cancer (JCOG 1001)[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(suppl 4S): abstract 5.
 - [10] Kitano S, Iso Y, Moriyama M, et al. Laparoscopy-assisted Billroth I gastrectomy[J]. Surg Laparosc Endosc, 1994, 4(2): 146-148.
 - [11] Shimada Y. JGCA (The Japanese Gastric Cancer Association). Gastric cancer treatment guidelines[J]. Jpn J Clin Oncol, 2004, 34(1):58.
 - [12] 黄江龙, 卫洪波, 郑宗珩, 等. 进展期远端胃癌腹腔镜与开腹根治术的对照研究[J]. 中华胃肠外科杂志, 2012, 15(6):615-617. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2012.06.025.
 - [13] 李政焰, 石彦, 赵永亮, 等. 腹腔镜与开腹进展期远端胃癌 D₂ 根治术疗效对比[J]. 中华胃肠外科杂志, 2016, 19(5):530-534. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.05.012.
 - [14] 中华医学会外科学分会腹腔镜与内镜外科学组, 中国研究型医院学会机器人与腹腔镜外科专业委员会. 腹腔镜胃癌手术操作指南(2016 版)[J]. 中华消化外科杂志, 2016, 15(9): 851-857. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.09.001.
 - [15] Inaki N, Etoh T, Ohyama T, et al. A multi-institutional, prospective, phase II feasibility study of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with D2 lymph node dissection for locally advanced gastric cancer (JLSSG0901)[J]. World J Surg, 2015, 39(11):2734-2741. DOI:10.1007/s00268-015-3160-z.
 - [16] Park YK, Yoon HM, Kim YW, et al; COACT group. Laparoscopy-assisted versus open D2 distal gastrectomy for advanced gastric cancer: results from a randomized phase II multicenter clinical trial (COACT1001)[J]. Ann Surg, 2018, 267(4):638-645. DOI:10.1097/SLA.0000000000002168.
 - [17] Hu Y, Ying M, Huang C, et al; Chinese Laparoscopic Gastrointestinal Surgery Study (CLASS) Group. Oncologic outcomes of laparoscopy-assisted gastrectomy for advanced gastric cancer: a large-scale multicenter retrospective cohort study from China[J]. Surg Endosc, 2014, 28(7):2048-2056. DOI:10.1007/s00464-014-3426-9.
 - [18] Hu Y, Huang C, Sun Y, et al. Morbidity and mortality of laparoscopic versus open D2 distal gastrectomy for advanced gastric cancer: a randomized controlled trial [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(12):1350-1357. DOI:10.1200/JCO.2015.63.7215.
 - [19] Song J, Oh SJ, Kang WH, et al. Robot-assisted gastrectomy with lymph node dissection for gastric cancer: lessons learned from an initial 100 consecutive procedures [J]. Ann Surg, 2009, 249(6):927-932. DOI:10.1097/01.sla.0000351688.64999.73.
 - [20] Yoon HM, Kim YW, Lee JH, et al. Robot-assisted total gastrectomy is comparable with laparoscopically assisted total gastrectomy for early gastric cancer[J]. Surg Endosc, 2012, 26(5): 1377-1381. DOI:10.1007/s00464-011-2043-0.
 - [21] Inoue K, Nakane Y, Kogire M, et al. Phase II trial of preoperative S-1 plus cisplatin followed by surgery for initially unresectable locally advanced gastric cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2012, 38(2):143-149. DOI:10.1016/j.ejso.2011.11.009.
 - [22] Kim SW. The result of conversion surgery in gastric cancer patients with peritoneal seeding[J]. J Gastric Cancer, 2014, 14(4):266-270. DOI:10.5230/jgc.2014.14.4.266.
 - [23] Yoshida K, Yamaguchi K, Okumura N, et al. Is conversion therapy possible in stage IV gastric cancer: the proposal of new biological categories of classification[J]. Gastric Cancer, 2016, 19(2):329-338. DOI:10.1007/s10120-015-0575-z.
 - [24] Kodera Y, Ito S, Mochizuki Y, et al. Long-term follow up of patients who were positive for peritoneal lavage cytology: final report from the CCOG0301 study[J]. Gastric Cancer, 2012, 15(3): 335-337. DOI:10.1007/s10120-012-0156-3.
 - [25] Takemura N, Saiura A, Koga R, et al. Long-term outcomes after surgical resection for gastric cancer liver metastasis: an analysis of 64 macroscopically complete resections[J]. Langenbecks Arch Surg, 2012, 397(6):951-957. DOI:10.1007/s00423-012-0959-z.
 - [26] Iwasaki Y, Sasako M, Yamamoto S, et al; Gastric Cancer Surgical Study Group of Japan Clinical Oncology Group. Phase II study of preoperative chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by gastrectomy for clinically resectable type 4 and large type 3 gastric cancers (JCOG0210)[J]. J Surg Oncol, 2013, 107(7):741-745. DOI:10.1002/jso.23301.
 - [27] Rudloff U, Langan RC, Mullinax JE, et al. Impact of maximal cytoreductive surgery plus regional heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) on outcome of patients with peritoneal carcinomatosis of gastric origin: results of the GYMSSA trial [J]. J Surg Oncol, 2014, 110(3):275-284. DOI:10.1002/jso.23633.

(收稿日期:2018-07-24)

(本文编辑:卜建红)