

膜解剖理念在新辅助治疗胃癌患者手术中的应用思考

赵东兵 张晓杰

国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院
医院胰胃外科 100021

通信作者:赵东兵, Email: dbzhao2003@sina.com



扫码阅读电子版



赵东兵

【摘要】 进展期胃癌的标准治疗方式仍然是以手术为主的综合治疗,以D₂根治术为代表的外科手术对规范胃癌的外科治疗,改善患者预后和生活质量等方面做出了突出的贡献。近年来,新辅助化疗对进展期胃癌的治疗取得一定的疗效,随着胃癌外科领域的膜解剖理念不断发展,对胃癌的手术方式也提出了

新的挑战。对于接受新辅助治疗后的胃癌患者,是否能够完成膜解剖胃癌根治术是当下值得探讨的热点问题之一。我们认为,如果新辅助治疗使系膜边缘推向系膜内,理论上膜解剖手术联合新辅助治疗是有利于提高进展期胃癌疗效的。但膜解剖在新辅助治疗患者中存在两个重要问题:(1)新辅助治疗胃癌患者术中胃周组织普遍存在不同程度的水肿,干扰到层次的解剖,由于患者凝血功能的破坏造成出血明显,很难达到“微出血”或者“无血”,因此,对于新辅助化疗后胃癌患者是否能够实施膜解剖的胃癌根治术,尚存争议;(2)对于病理完全缓解的患者,是否需要行膜解剖手术,临床中是通过强化新辅助治疗来获得最大的病理缓解率,还是以膜解剖手术获取患者的生存获益,尚存争议。开展膜解剖手术在新辅助治疗患者中应用的多中心临床研究是解决众多临床困惑的唯一途径。

【关键词】 胃肿瘤; 膜解剖; 新辅助化疗; D₂根治术

基金项目: 中国癌症基金会北京希望马拉松专项基金 (LC2017L01)

DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200430-00249

Thinking of the application of membrane anatomy in gastric cancer surgery after neoadjuvant therapy

Zhao Dongbing, Zhang Xiaojie

National Cancer Center, National Clinical Research Center for Cancer, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Corresponding author: Zhao Dongbing, Email: dbzhao2003@sina.com

【Abstract】 The standard treatment for advanced gastric cancer remains surgery-based comprehensive treatment. The D₂ radical surgery has made outstanding contributions to the standardization of gastric cancer surgery, which has improved patients' prognosis and quality of life. In recent years, neoadjuvant chemotherapy has achieved a certain effect on the treatment of advanced gastric cancer. With the continuous development of the concept of membrane anatomy in gastric cancer surgery, new surgical challenges have also been raised. For patients after neoadjuvant therapy, there is heated controversy in the possibility of completing radical gastrectomy with membrane anatomical concept for gastric cancer. We believe that if neoadjuvant therapy pushes mesenteric cancer cell back into the mesentery, theoretically membrane anatomy combined with neoadjuvant therapy is beneficial to the treatment efficacy of advanced gastric cancer. However, membrane anatomy has two important problems when combined with neoadjuvant therapy: (1) After neoadjuvant chemotherapy, there are varying degrees of edema around the stomach tissue, which will affect the visualization of anatomic planes. In addition, because the patients' coagulation function is damaged to a certain extent, it is difficult to avoid bleeding or minimize bleeding during the operation. Therefore, it is still controversial whether the patients with gastric cancer after neoadjuvant chemotherapy can undergo radical gastrectomy with membrane anatomy. (2) For patients with complete pathological remission, whether to obtain the maximum rate of pathological remission through intensive neoadjuvant therapy, or to obtain the survival benefit of patients with membrane anatomy surgery in clinic is still controversial. Faced with these confusions, multi-center clinical researches on the application of membrane anatomy surgery after neoadjuvant therapy is the only solution.

【Key words】 Stomach neoplasms; Membrane anatomy; Neoadjuvant chemotherapy; D2 radical surgery

Fund program: Beijing Hope Run Special Fund of Cancer Foundation of China (LC2017L01)

DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200430-00249

胃癌是亚洲地区,尤其是我国高发恶性肿瘤之一,由于其早期诊断率低,进展期治疗效果欠佳,因而成为我国学者着重要解决的健康问题。全球癌症统计结果显示,2018 年胃癌新发病例超过一百万例,胃癌相关死亡近 80 万例^[1]。目前,肿瘤的综合治疗,包括新辅助治疗对胃癌的疗效业已得到证实,但外科手术仍然是胃癌治疗的核心手段。近年来,随着胃癌外科领域的膜解剖理念的不断发展,对胃癌的手术方式也提出了新的挑战。对于接受新辅助治疗后的胃癌患者,是否能够完成膜解剖胃癌根治术是当下值得探讨的热点问题之一。本文分享我们在新辅助治疗胃癌患者手术中应用膜解剖理念的一些思考。

一、胃癌的膜解剖与淋巴结清扫的关系

以 D₂ 清扫为标准的胃癌根治术对胃癌的外科规范治疗和预后提高方面的贡献已达成广泛的共识,其手术的核心是在于淋巴结的完整清扫。由于淋巴结主要是沿血管分布,因而 D₂ 胃癌根治术是以“血管导向”为主的手术方式。龚建平^[2-3]阐述的膜解剖理念,从外科学的角度提出了“膜桥”及“神圣平面”等操作概念。在膜解剖理论下认为,所有体腔器官及组织表面均覆盖着一层膜结构,并包绕着血管等将其悬挂于后壁形成系膜结构。因而,在膜解剖理念中的胃癌根治术,其核心是强调手术操作的“神圣平面”,这个平面是双层膜之间的一个潜在间隙,在此间隙内几乎无血管神经等结构通过。从手术的侧重点来说,D₂ 手术着重于彻底地清扫淋巴结,而膜解剖手术则更注重系膜结构的完整切除。因此,提出了完整系膜切除术(complete mesentery excision, CME),即强调系膜完整,而不严格定义淋巴清扫范围,即 D₂+CME 和 D₃+CME 手术,并对两者有严格的界定^[4-7]。

在临床实践中针对膜解剖的认识和复制,我们体会,技术进步的支持是至关重要的,主要体现在高清腹腔镜、3D 腹腔镜以及机器人手术等方面。高清腹腔镜为膜结构的认识提供了保障,而膜解剖理念也是随着腹腔镜技术应用而逐渐为人认知。3D

腹腔镜相对来说更具有立体化的视野,对于膜结构和间隙的把握更为准确。王黔等^[8]报道了 3D 腹腔镜下的膜解剖胃癌根治术复制,利用 3D 腹腔镜技术对膜解剖及间隙进一步认识和证实,同时发现术中出血少、创伤小并能够完成区域化的淋巴结完整清除,足以达到 D₂ 淋巴结清扫标准。龚建平团队的研究显示,采用膜解剖的胃癌根治术在术中控制出血及淋巴结清扫方面具有优势,而在术后并发症及术后死亡等方面差异无统计学意义,但也证实了其安全性^[9]。但是目前为止,我们尚未获得证据支持基于膜解剖的胃癌根治术带来的生存获益。因而,对于膜解剖的胃癌根治术,我们仍然需要更多的研究来证实其必要性和可行性。其中最为关注的则是龚建平教授的临床研究,其 3 年随访结果将在 2021 年完成^[10]。

二、胃癌新辅助化疗的价值

MAGIC 研究为胃癌的新辅助化疗奠定了基础,该研究证实了新辅助化疗对于降低肿瘤分期、提高 R₀ 切除率以及延长患者生存的价值^[11]。MAGIC 研究之后,包括 FNCLCC/FFCD 研究^[12]、ST03 研究^[13]和 FLOT4 研究^[14],也陆续证实了新辅助化疗在进展期胃癌中的疗效。由于新辅助化疗的价值不断得到证实,2018 年的美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南中,将新辅助化疗联合手术切除作为可切除进展期胃癌的首选治疗方案写入指南^[15]。在欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)的指南中,也将 2~4 周期的新辅助化疗作为临床分期大于 T₁ 期胃癌的标准治疗^[16]。在第 5 版的日本胃癌学会(Japanese Gastric Cancer Association, JGCA)指南中, cTNM 分期为 T₂₋₄ 期且合并肿大淋巴结(Bulky N)的患者推荐新辅助化疗^[17]。尽管各个指南对于入选患者的分期标准有所不同,但是,作为围手术期综合治疗的重要组成部分,新辅助化疗已被国际上各大指南所推荐。2018 年中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)指南也推荐, cⅢ 期的患者接受新辅助化疗^[18]。季加孚教授提出,相较于辅助化疗,新辅助化疗实际是将部分术后化疗挪至手术前,同时利用新辅助化疗依从性高、降低肿瘤分期、提高手术切除率的优点,使患者获益更多,因此任何一个需要术后辅助化疗的进展期胃癌患者都适宜接受新辅助化疗^[19]。由此我们可以推断,在进展期胃癌为主的中国,将会有越来越多的胃

瘤患者进入新辅助治疗的范围。在龚建平^[20]膜解剖的理论体系中认为,肿瘤可分为系膜内癌、系膜外癌和系膜边癌;肿瘤根治手术主要针对系膜内癌,不应人为地将系膜内癌的膜样信封破坏,形成系膜外癌,失去手术根治机会;新辅助放化疗的本质是将系膜边癌推向系膜内。因此,从理论上讲,膜解剖理论并不排斥新辅助治疗的实施,因此,我们认为,如何在临床实践中评价和判断膜解剖理论应用于新辅助治疗患者手术中的价值和意义,将是未来必然要面对的课题之一。两者是互相排斥,还是能得到加法的结果,临床医生对此尤为关切。

三、膜解剖和新辅助化疗的结合与探索

1. 膜解剖理念手术与新辅助化疗的结合:无论是新辅助治疗,还是膜解剖手术,我们相信其临床的实践价值在于能使进展期胃癌患者获益。在龚建平^[4]的“第五转移”理论中,认为胃癌的转移不仅局限于传统的转移方式,另外还存在“第五转移”,即系膜内的转移;其在手术标本中进一步也证实了“第五转移”的存在,且对于进展期胃癌转移率甚至达到了 20%。如果行传统胃癌 D₂根治术,则会产生“癌泄露”的风险。在以“膜导向”的胃癌根治术中,由于对于膜结构的完整保护,因而使整个标本完整的切除,这也就能够避免系膜内转移癌的泄露^[21]。因此,我们认为,如果新辅助治疗使系膜边癌推向系膜内,理论上膜解剖手术联合新辅助治疗是有助于提高进展期胃癌疗效的。

2. 膜解剖在新辅助治疗患者中的临床探索:进展期胃癌术前分期的准确性仍然存在较大的局限性,N 分期和系膜内癌及系膜外癌的界定和评判,在临床实践中亦无法统一,因此,尝试将新辅助治疗方法和膜解剖理念有效结合可能对完善膜解剖理念有着现实的意义。本中心在 2006—2018 年间,新辅助治疗进展期胃癌 494 例,前期的研究报道证明了腹腔镜对新辅助治疗的患者的安全性和有效性^[22]。我们团队在 2017 年后,对新辅助治疗后的患者尝试复制膜解剖的理念,但因为病例数所限,目前尚不能进行临床总结。膜解剖在手术操作过程中的核心在于减少出血,完整切除,以及避免副损伤,而有腔隙化效应(cavity effect)的超声刀和高清腹腔镜(乃至 3D 高清腹腔镜)或手术放大镜下,才能看到其具体标志,顺利地完膜解剖操作,但是在新辅助治疗的胃癌患者中可能存在以下两方面的问题。

一是膜间隙的辨识:随着高清腹腔镜的推广,外科医师逐渐观察到开放手术中无法肉眼识别的膜间隙和膜结构。池畔和王泉杰^[23]认为,所谓“膜解剖”,即器官与器官之间或器官与后腹膜间均有两层膜相对隔绝,且各器官被膜所包裹。因此,要完整切除该器官,须精准解剖出类似于两页纸之间的膜间隙,要解剖出该间隙,首先要找到覆盖于其上的另一层膜,即“膜桥”(“膜桥”为龚建平教授命名)。在切开膜桥的同时,通过超声刀切割后的“空洞化”效应,可使“膜桥”浮起,从而展开膜间隙,基于膜解剖理论指导手术,可使手术“微出血”或“无血”,保护重要神经(如盆丛),避免癌结节和转移淋巴结遗留在术床,使外科手术艺术化^[24]。笔者在临床工作中对新辅助治疗胃癌患者进行手术操作的体会是,术中胃周组织普遍存在不同程度的水肿,干扰到层次的解剖,而新辅助治疗对患者凝血功能的破坏也造成患者出血明显,很难达到“微出血”或者“无血”。也有研究显示,接受新辅助化疗后的患者,胃周组织可产生闭塞性血管炎、组织血栓以及纤维化等病理变化,同样淋巴结可产生玻璃样变、炎症浸润及纤维化^[25]。因而,在接受新辅助化疗后是否能够实施膜解剖的胃癌根治术,在目前看来,仍然是一个有争议的领域,需要进一步的研究来证实其可行性。

二是病理完全缓解的问题:新辅助治疗患者中,有部分患者会出现病理完全缓解,这部分患者的预后优于其他的患者^[26]。那么对于病理完全缓解的患者,是否需要行手术,临床中是通过强化新辅助治疗来获得最大的病理缓解率、还是以膜解剖手术获取患者的生存获益?我们的临床经验是,在部分新辅助放疗的患者中,其组织水肿和纤维化使膜解剖手术的实施变得困难甚至是不可能的。而对新辅助患者获益人群的研究以及膜解剖实施生存获益的研究等众多问题,仍是有待解决的问题。

综上,开展膜解剖手术在新辅助治疗患者中应用的多中心临床研究是解决众多临床困惑的唯一途径,我们愿意与有志于此的全国同道一起努力,共同解决这些问题。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.

- [2] 龚建平. 膜解剖的兴起与混淆[J]. 中华胃肠外科杂志, 2019, 22(5):401-405. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.05.001.
- [3] 龚建平. 外科膜解剖——新的外科学基础[J]. 中华实验外科杂志, 2015, 32(2): 225-226. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2015.02.003.
- [4] 龚建平. 从“膜解剖”和“第五转移”看胃癌根治术的规范化实施[J]. 中华胃肠外科杂志, 2015, 18(2): 121-122. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2015.02.006.
- [5] 房学东. 胃癌D₂根治术与全胃系膜切除手术的解析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2013, 16(1): 8-11. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2013.01.003.
- [6] 张建平, 沈健, 董小刚, 等. 胃癌完整系膜切除手术的实用膜解剖学初探[J]. 中华胃肠外科杂志, 2019, 22(10): 926-931. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.10.005.
- [7] 袁远, 宋玉成, 张广坛, 等. 胃系膜与胃癌根治手术[J]. 中华胃肠外科杂志, 2015, 18(2): 185-186. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2015.02.021.
- [8] 王黔, 杨弘鑫, 张镭, 等. 3D腹腔镜下膜解剖胃癌根治术的复制[J]. 中华胃肠外科杂志, 2019, 22(5): 423-426. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.05.005.
- [9] Xie D, Yu C, Liu L, et al. Short-term outcomes of laparoscopic D2 lymphadenectomy with complete mesogastrium excision for advanced gastric cancer[J]. Surg Endosc, 2016, 30(11): 5138-5139. DOI: 10.1007/s00464-016-4847-4.
- [10] Shen J, Cao B, Wang Y, et al. Prospective randomized controlled trial to compare laparoscopic distal gastrectomy (D2 lymphadenectomy plus complete mesogastrium excision, D2 + CME) with conventional D2 lymphadenectomy for locally advanced gastric adenocarcinoma: study protocol for a randomized controlled trial[J]. Trials, 2018, 19(1): 432. DOI: 10.1186/s13063-018-2790-5.
- [11] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa055531.
- [12] Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(13): 1715-1721. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.0597.
- [13] Cunningham D, Stenning SP, Smyth EC, et al. Peri-operative chemotherapy with or without bevacizumab in operable oesophagogastric adenocarcinoma (UK Medical Research Council ST03): primary analysis results of a multicentre, open-label, randomised phase 2-3 trial[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(3): 357-370. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30043-8.
- [14] Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4 - AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(12): 1697-1708. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30531-9.
- [15] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): gastric cancer (Version 2.2018) [EB/OL]. (2018-05-22) [2020-04-01]. <http://www.nccn.org>.
- [16] Smyth EC, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2016, 27(suppl 5): v38-v49. DOI: 10.1093/annonc/mdw350.
- [17] 中国抗癌协会胃癌专业委员会青年委员会. 第5版日本《胃癌治疗指南》临床问题解读[J]. 中国实用外科杂志, 2019, 39(1): 53-69, 84. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2019.01.11.
- [18] Wang FH, Shen L, Li J, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer[J]. Cancer Commun (Lond), 2019, 39(1): 10. DOI: 10.1186/s40880-019-0349-9.
- [19] 季加孚, 季鑫. 胃癌新辅助化疗的现状与展望[J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(20): 1458-1461. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2012.20.004.
- [20] 龚建平. 外科解剖中的第三元素及其影响[J]. 中华胃肠外科杂志, 2016, 19(10): 1081-1083. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.10.001.
- [21] 毕然, 魏玉哲, 王宽. “双眼看世界”——腹腔镜胃癌根治术膜解剖复制体会与思考[J]. 中华胃肠外科杂志, 2019, 22(5): 418-422. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.05.004.
- [22] Wu C, Wang N, Zhou H, et al. Effects of neoadjuvant chemotherapy toxicity and postoperative complications on short-term and long-term outcomes after curative resection of gastric cancer[J]. J Gastrointest Surg, 2019, In press. DOI: 10.1007/s11605-019-04257-2.
- [23] 池畔, 王泉杰. 膜解剖——推动精准腹腔镜与机器人结直肠外科的动力[J]. 中华胃肠外科杂志, 2019, 22(5): 406-412. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.05.002.
- [24] 龚建平. 亚微外科——微创、膜解剖、工业的汇合[J]. 中华胃肠外科杂志, 2015, 18(8): 745-746. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2015.08.002.
- [25] Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy[J]. Cancer, 2003, 98(7): 1521-1530. DOI: 10.1002/cncr.11660.
- [26] Wang T, Wang N, Zhou H, et al. Long-term survival results of patients with locally advanced gastric cancer and pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and resection[J]. Translational Cancer Research, 2020, 9(2): 529-535. DOI: 10.21037/tcr.2019.11.37.

(收稿日期: 2020-04-30)

(本文编辑: 王静)

本文引用格式

赵东兵, 张晓杰. 膜解剖理念在新辅助治疗胃癌患者手术中的应用思考[J]. 中华胃肠外科杂志, 2020, 23(7): 657-660. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200430-00249.