·正反之辩·

辩题一：胃癌新辅助化疗2~3程有效后应继续化疗还是尽快手术

【导语】 胃癌的新辅助治疗是近年来胃癌外科的主要进展，已经被胃外科医生广为接受。其肿瘤降期、延缓肿瘤进展和提高手术R_0切除率等疗效已经得到证实。目前，关于胃癌新辅助治疗2~3程有效后，是尽快手术还是继续化疗仍存在争议。

建议继续化疗

林书萌 刘合利

中南大学湘雅医院胃肠外科，长沙 410008

通信作者：刘合利，Email：heliliu@csu.edu.cn

基金项目：湖南省自然科学基金（科药联合基金）（2022JJ80117）

在胃癌新辅助化疗的实施过程中，有许多细节需要着重研究，如化疗方案和术前化疗周期数等。我们认为，在胃癌新辅助治疗2~3程有效后，应继续化疗2个周期，理由如下。

一、尽可能降低肿瘤分期和缩小肿瘤

对于难以进行一期手术切除的局部进展期胃癌，新辅助化疗能针对性缩小局部肿瘤体积、实现肿瘤降期，以达到手术R_0切除的目的，并改善患者的疾病无进展生存期及总体生存期[1]。MAGIC研究中应用ECF化疗方案（表阿霉素+顺铂+氟尿嘧啶）证实了这一理论，随后开展的关于新辅助不同化疗方案的EORTC研究和FFCD研究，依旧证明了新辅助化疗能够显著改善进展期胃癌患者预后[2-4]。在新辅助化疗2~3程后，若影像学和肿瘤标志物检测等评估有效后，继续予以1~2程化疗，可进一步使肿瘤降期、区域阳性淋巴结数目减少或体积减小，甚至达到病理完全缓解，以期获得更高的R_0切除率。

二、改善肿瘤免疫微环境

肿瘤免疫微环境是指肿瘤组织中存在的免疫细胞及其细胞因子、细胞外基质等，构建了肿瘤免疫屏障，并在肿瘤的发生、转移、复发及对治疗的反应中起到重要作用[5]。目前，进展期胃癌的临床诊疗中，以PD-1抑制剂为代表的免疫治疗已成为重要的治疗手段，且其与化疗药物联合使用的效果优于单独应用化疗，已作为重要方案写入我国胃癌治疗指南。有研究表明，新辅助化疗能够重塑胃癌免疫微环境，促进抗肿瘤免疫细胞的招募，减少抑制性免疫细胞的浸润等，在一定程度上将肿瘤免疫微环境转变为抗肿瘤状态，以达到抗肿瘤免疫作用，并改善预后[6]。在进展期胃癌中应用新辅助化疗有效，则提示肿瘤免疫微环境转化的可能，与免疫治疗结合时或许能够获得更显著的肿瘤降期并提高病理缓解率。新辅助化疗一方面能作用于肿瘤细胞，另一方面则改善肿瘤免疫微环境，与免疫治疗相辅相成。因免疫治疗起效相对较慢，所以化疗有效后，继续化疗2个疗程，进一步巩固治疗效果。

三、改善术后患者预后

新辅助化疗的最终目的是为根治性手术创造条件，提高R_0切除率，并改善术后患者预后。Wang等[7]研究发现，应用FLOT方案+手术组的3年生存率显著高于直接手术组。Eto等[8]的研究显示，101例接受新辅助化疗治疗后再行根治性胃切除术的胃癌患者，其预后并未明显受到术后并发症的影响，提示新辅助化疗有可能通过降低术后并发症发生率而改善预后。同时，也已经有临床研究提出，新辅助化疗能显著减少局部进展期胃癌术后近期并发症的发生率，可明显降低术后Ⅲ~Ⅳ级近期并发症的风险[9]。目前临床多先采取2~3程新辅助治疗后评估效果，若肿瘤组织对其反应明显，那么就术后并发症风险的控制以及患者远期预后而言，再继续1~2程化疗也利大于弊。

综上所述，新辅助化疗作为目前局部进展期胃癌治疗中不可或缺的一部分，其在降低肿瘤分期、提高R_0切除率和改善患者总体预后方面有着重要的作用。在临床实践中，胃癌作为一种异质性显著的肿瘤，新辅助化疗方案的选择与周期往往都因个体差异而调整变化，但在肿瘤对新辅助化疗敏感的前提下，若能够在达到病理完全缓解后再手术，那么适当延长新辅助化疗周期也是可取的。对于2~3程化疗有效且无严重不良反应的患者，继续应用1~2程化疗能够进一步缩小肿瘤，在全部的新辅助治疗疗程结束3~6周后再予以手术，使患者获得最大收益。在

DOI：10.3760/cma.j.cn441530-20240508-00171

收稿日期 2024-05-08 **本文编辑** 万晓梅

引用本文：林书萌, 刘合利, 杨廷, 等. 辩题一：胃癌新辅助化疗2~3程有效后应继续化疗还是尽快手术[J]. 中华胃肠外科杂志, 2024, 27(7): 678-683. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240508-00171.

循证医学时代，若要回答这个问题，仍需要开展较大规模的随机对照临床研究。

建议尽快手术

杨廷　宋武
中山大学附属第一医院胃肠外科，广州 510080
通信作者：宋武，Email：Songwu@mail.sysu.edu.cn

新辅助化疗在降低胃癌分期、提高手术成功率以及延长患者生存时间等方面发挥了显著作用。对于那些经过2~3个周期新辅助化疗效果显著的胃癌患者，一旦肿瘤达到临床手术指征，建议患者尽早接受手术而不是继续化疗。理由如下。

一、长期化疗增加手术风险和术后并发症

研究表明，新辅助化疗会引起患者特殊的病理学变化。例如，Becker等[10]在对术前接受化疗的胃癌患者进行病理组织分析时发现，泡沫细胞、纤维化和血管病变等明显增加。新辅助化疗所致的组织水肿和纤维化可能改变组织的解剖关系，导致手术过程中出血量增加和手术时间延长。Umeda等[11]的研究也证实，接受新辅助化疗的患者手术时间更长，出血量更多。因此，新辅助化疗可能对手术安全性产生潜在影响，尤其是长期接受新辅助化疗的患者，其组织结构受到更大影响，手术风险更高。

对于接受新辅助化疗后进行手术的患者，研究发现，新辅助治疗会增加术后漏的风险，包括吻合口漏、十二指肠残端漏和胰漏等[12-14]。此外，新辅助化疗还会增加胃癌患者术后感染的风险，尤其是针对存在高危因素的患者，如高龄和高体质指数者[15]。甚至有研究指出，新辅助化疗是胃癌术后并发症和死亡的独立危险因素[16]。

二、化疗药物的全身不良反应

长期接受新辅助化疗会因化疗药物的不良反应而降低患者对手术的耐受能力。化疗药物可能导致骨髓抑制，进而使患者的白细胞、红细胞和血小板减少，降低免疫力。此外，化疗药物还可能引发剧烈的胃肠道反应，导致患者的营养吸收减少，体质量减轻，体力下降；部分化疗药物还可能对患者的心肺和肝肾功能造成损害。所有这些危害都会增加患者手术的风险，并延长患者术后的恢复时间。因此，缩短化疗疗程、减轻化疗药物对身体的不良反应，能够提高患者对手术的耐受能力。

三、增加抗药性

长期的新辅助化疗可能会引发肿瘤细胞的基因变异，改变药物的代谢途径和排泄方式，加强基因修复过程，增加对化疗药物的耐药性。这导致肿瘤细胞对化疗药物的敏感性降低，使得肿瘤恶性程度加剧，同时降低患者术后辅助化疗的疗效[17]。甚至，一些患者在新辅助化疗期间可能会出现肿瘤进展，肿瘤体积增大，从而延误手术时机，对患者远期预后造成更大危害。

四、尽早获得病理学结果以指导后序治疗

手术提供了有关肿瘤的详细病理学信息，包括肿瘤类型、分级和淋巴结受侵情况等，这些信息对确定治疗方案、评估预后以及指导后续治疗至关重要。同时，手术仍然是局部进展期胃癌患者唯一可以根治的治疗手段。手术能够直接切除肿瘤组织，从而根除癌细胞的来源，并有效抑制肿瘤的复发、进展和转移[18]。虽然新辅助化疗在胃癌治疗中也扮演着重要角色，但通常作为辅助手段，旨在控制肿瘤进展，使其达到降期，为患者创造手术机会，清除微转移病灶[19]。因此，当患者通过新辅助化疗有效控制肿瘤后，应尽快进行手术以获取治愈的机会。

五、增加心理负担和治疗成本

长期进行新辅助化疗也会给患者带来沉重的心理负担，例如，胃癌患者在继续化疗的过程中面临着治疗效果的不确定性和可能引发的不良反应。脱发、失眠、焦虑和抑郁等不良反应是普遍存在的，而由化疗引起的身体变化，尤其是脱发，可能会对患者的自尊心和身体形象产生负面影响。此外，长期化疗延长了治疗过程，增加了患者的经济负担，并可能导致医疗资源的浪费[20]。

综上我们认为，当患者进行新辅助化疗2~3程有效后，肿瘤的分期已符合进行手术的指征，建议此时抓住手术的时机，尽快为患者安排手术为宜。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参　考　文　献

[1] Xiong BH, Cheng Y, Ma L, et al. An updated meta-analysis of randomized controlled trial assessing the effect of neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer[J]. Cancer Invest, 2014,32(6):272-284. DOI:10.3109/07357907.2014.911877.

[2] 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.

[3] Schuhmacher C, Gretschel 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]. J Clin Oncol, 2010, 28(35):5210-5218. DOI:10.1200/JCO.2009.26.6114.

[4] 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.

[5] 高壬驰，陈潼，孟兰迪杨，等.肿瘤免疫微环境及其在靶向治疗中的应用[J].中国新药与临床杂志，2024,43(2):120-127. DOI:10.14109/j.cnki.xyylc.2024.02.07.

[6] Huan X, Zou K, Zhang P, et al. Neoadjuvant chemotherapy is linked to an amended anti-tumorigenic microenvironment in gastric cancer[J]. Inter Immunopharmacol, 2024, 127: 111352. DOI:10.1016/j.intimp.2023.111352.

[7] Wang K, Ren Y, Ma Z, et al. Docetaxel, oxaliplatin, leucovorin, and 5-fluorouracil (FLOT) as preoperative and

postoperative chemotherapy compared with surgery followed by chemotherapy for patients with locally advanced gastric cancer: a propensity score-based analysis[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 3009-3020. DOI: 10.2147/CMAR.S200883.
[8] Eto K, Hiki N, Kumagai K, et al. Prophylactic effect of neoadjuvant chemotherapy in gastric cancer patients with postoperative complications[J]. Gastric Cancer, 2018, 21(4): 703-709. DOI:10.1007/s10120-017-0781-y.
[9] 宋庆志, 颜畅, 李粤, 等. 新辅助化疗对进展期胃癌手术的安全性分析[J/CD]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2022,14(1): 71-79.
[10] 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.
[11] Umeda S, Kanda M, Nakanishi K, et al. Short-term outcomes of gastrectomy after neoadjuvant chemotherapy for clinical stage III gastric cancer: propensity score-matched analysis of a multi-institutional database[J]. Surg Today, 2021, 51(5): 821-828. DOI: 10.1007/s00595-020-02179-0.
[12] Bickenbach KA, Denton B, Gonen M, et al. Impact of obesity on perioperative complications and long-term survival of patients with gastric cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(3): 780-787. DOI: 10.1245/s10434-012-2653-3.
[13] Kosaka T, Akiyama H, Makino H, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy among patients with pancreatic fistula after gastrectomy for advanced gastric cancer[J]. Anticancer Res, 2016,36(4):1773-1777.
[14] Téoule P, Trojan J, Bechstein W, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy on postoperative morbidity after gastrectomy for gastric cancer[J]. Dig Surg, 2015, 32(4):229-237. DOI: 10.1159/000381884.
[15] 胡建昆, 陈小龙. 新辅助治疗胃癌术后并发症的预防及处理[J]. 中国普外基础与临床杂志,2021,28(6):701-703. DOI: 10.7507/1007-9424.202104028.
[16] Nelen SD, Bosscha K, Lemmens V, et al. Morbidity and mortality according to age following gastrectomy for gastric cancer[J]. Br J Surg, 2018,105(9):1163-1170. DOI: 10.1002/bjs.10836.
[17] Varshney P, Sharma V, Yadav D, et al. The impacts and changes related to the cancer drug resistance mechanism [J]. Curr Drug Metab, 2023, 24(12): 787-802. DOI: 10.2174/0113892002266408231207150547.
[18] D'Ugo D, Rausei S, Biondi A, et al. Preoperative treatment and surgery in gastric cancer: friends or foes? [J] Lancet Oncol, 2009, 10(2): 191-195. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70021-X.
[19] Mezhir JJ, Tang LH, Coit DG. Neoadjuvant therapy of locally advanced gastric cancer[J]. J Surg Oncol, 2010, 101(4):305-314. DOI: 10.1002/jso.21483.
[20] Dunnill CJ, Al-Tameemi W, Collett A, et al. A clinical and biological guide for understanding chemotherapy-induced alopecia and its prevention[J]. Oncologist, 2018, 23(1): 84-96. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0263.

辩题二：局部晚期胃癌转化治疗中是否推荐使用吲哚菁绿荧光示踪技术

【导语】 在局部晚期胃癌转化治疗中，采用吲哚菁绿（indocyanine green，ICG）荧光示踪技术导航胃周淋巴结清扫术能够获取更多的淋巴结，辅助原发肿瘤及肝脏等转移灶的精准切除。理论上这能为患者带来更高的R_0切除率，从而改善患者的生存结局，但目前尚缺乏高级别循证医学证据。因此，在局部晚期胃癌转化治疗过程中，是否应使用ICG荧光示踪技术仍存在争议。

术中使用吲哚菁绿荧光示踪技术值得推荐

燕速　刘云荣
青海大学附属医院胃肠肿瘤外科，西宁 810001
通信作者：燕速，Email：yansuxining@outlook.com

我们认为，ICG荧光示踪技术在局部晚期胃癌转化治疗中值得推荐，理由如下。

一、ICG荧光示踪技术可以帮助发现转移灶

精准分期与局部晚期胃癌治疗结局密切相关，ICG荧光示踪探查可以帮助外科医生精准分期，辅助诊断和发现腹膜转移癌和肝脏转移癌灶，避免遗漏病灶。临床上，腹

DOI：10.3760/cma.j.cn441530-20240529-00191
收稿日期 2024-05-29　　**本文编辑** 万晓梅
引用本文：燕速 刘云荣, 屠霖, 等. 辩题二：局部晚期胃癌转化治疗中是否推荐使用吲哚菁绿荧光示踪技术[J]. 中华胃肠外科杂志, 2024, 27(7): 680-683. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240529-00191.