

新辅助治疗在进展期胃癌中的临床应用 效果及对预后的影响

张春林, 赵林

(甘肃省肿瘤医院, 甘肃 兰州, 730050)

摘要: **目的** 探讨新辅助治疗在进展期胃癌中的临床应用效果及对预后的影响。**方法** 选取 86 例进展期胃癌患者作为研究对象, 将其随机分为观察组和对照组, 每组 43 例。观察组患者于术前接受新辅助化疗并于术后接受辅助化疗, 对照组患者只在术后接受辅助化疗。对观察组的术前化疗疗效和 2 组患者的毒性反应、根治性切除率、术后 1 年复发率和术后 2 年生存率进行观察和分析。**结果** 观察组患者经过新辅助化疗治疗后, 临床有效率达到 74.4%, 有 37 例患者(86.0%)进行了胃癌根治性手术, 而对照组中有 28 例患者(65.1%)进行了胃癌根治性手术, 观察组行根治性手术的患者比例显著高于对照组($P < 0.05$); 观察组行远端胃大部切除术的比例显著高于对照组($P < 0.05$); 观察组和对照组患者消化道毒性反应的发生率分别为 76.7% 和 72.1%, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 2 组患者出现骨髓抑制反应的比例分别为 9.3% 和 7.0%, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 给予对症治疗均能顺利完成化疗, 未发生严重并发症和死亡病例; 观察组和对照组患者的术后 1 年肿瘤复发率分别为 11.6% 和 32.6%, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 且观察组患者的肿瘤复发时间显著长于对照组($P < 0.05$); 2 组患者的 2 年生存率分别为 90.7% 和 72.1%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 新辅助治疗可有效控制进展期胃癌患者病情的进展, 有利于肿瘤的切除, 并可显著降低复发率, 延缓复发时间并提高生存率, 对改善患者预后积极的作用, 且安全性和患者耐受性较高, 值得临床推广应用。

关键词: 新辅助化疗; 进展期胃癌; 疗效观察; 预后

中图分类号: R 735.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2013)21-046-04 **DOI:** 10.7619/jcmp.201321013

Clinical application of neoadjuvant therapy in advanced gastric cancer and its effect on prognosis

ZHANG Chunlin, ZHAO Lin

(Gansu Tumor Hospital, Lanzhou, Gansu, 730050)

ABSTRACT: Objective To explore the clinical application of neoadjuvant therapy in advanced gastric cancer and its effect on prognosis. **Methods** Eighty-six advanced gastric cancer patients were selected as research subjects and randomly divided into observation group ($n = 43$) and control group ($n = 43$). The observation group was treated with preoperative neoadjuvant chemotherapy and the postoperative adjuvant chemotherapy, while the control group was only treated with the adjuvant chemotherapy after operation. The effects of preoperative chemotherapy of the patients in the observation group and the toxic reactions, radical resection rates, 1-year recurrence rates, the postoperative 2-year survival rates of the two groups were observed and analyzed. **Results** In the observation group, 43 patients were treated with neoadjuvant chemotherapy treatment and the clinical effectiveness rate was 74.4%. A total of 37 patients underwent radical operations of gastric cancer, accounting for 86% of patients in the group, while 28 patients in the control group underwent the radical operation of gastric cancer, accounting for 65.1%. The ratio of the patients in the observation group undergoing the radical operation was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The ratio of the patients undergoing the distal gastrectomy in the observation group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). The ratio of the gastrointestinal toxicity

收稿日期: 2013-04-20

reactions of the patients in the observation group and the control group were 76.7% and 72.1% respectively and the differences between the two groups were not statistically significant ($P > 0.05$). The ratio of the bone marrow inhibition of the patients in the two groups patients were 9.3% and 7% respectively and the difference between the two groups was not significant ($P > 0.05$). When the symptomatic treatments were given, all the patients could finish the chemotherapy smoothly. No severe complications and deaths were observed. The tumor recurrence rates after 1-year of the patients in the observation group and the control group were 11.6% and 32.6% respectively and there were significant differences between the two groups ($P < 0.05$). The time of tumor recurrence in the observation group was significantly longer than that of the control group ($P < 0.05$). The 2-year survival rates of the patients in the two groups were 90.7% and 72.1% respectively and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$).

Conclusion The neoadjuvant treatment can effectively control the deterioration of advanced gastric cancer, benefit the tumor resection and can significantly reduce the recurrence rate, delay the time to recurrence and improve the survival rate. The treatment plays a positive role in improving the prognosis of patients, has high safety and patient tolerance, and is worthy of the clinical application.

KEY WORDS: neoadjuvant chemotherapy; advanced gastric cancer; clinical observation; prognosis

研究^[1]显示手术方式、TNM分期、是否存在肝转移、是否存在淋巴结转移和中药治疗对胃癌患者术后的预后具有影响。多因素分析结果显示,手术方式、中药参与治疗是影响患者术后生存率的独立预后因素。由于中国胃癌的早期检出率较低,所以进展期胃癌是临床上的主要诊疗对象,目前针对胃癌的治疗模式已经转变为以分期为导向的生物医学模式,对胃癌患者开展个体化诊疗已成为临床医生面临的重要任务^[2]。多年来的临床实践表明,在治疗胃癌的过程中,传统的手术和术后化疗的临床疗效并不是很理想,准确进行术前评估,在个体化原则基础上制定恰当的术前新辅助化疗方案和规范化的手术方案等已成为新的要求,这些手段的加入使胃癌的治疗疗效得到了显著的提高^[3]。本研究探讨新辅助治疗在进展期胃癌中的临床应用效果及对预后的影响,现报告如下。

1 资料与方法

选取 2009 年 1 月—2010 年 12 月本院收治的 86 例进展期胃癌患者作为研究对象。纳入标准:经内镜超声、CT 和活检病理诊断为中晚期胃癌(Ⅱ、Ⅲ期)的患者;接受化疗前的白细胞计数(WBC) $>4.0 \times 10^9$,血小板计数(PLT) $>10.0 \times 10^9$,血红蛋白浓度(HGB) >90 g/L;无肝功能损

伤症状;Karnofsky 评分 >60 ;预计生存期不低于 3 个月。排除远处转移、并发急性并发症、幽门或贲门梗阻、急性胃穿孔、大量呕血和黑便的患者。将上述患者按随机化原则分为观察组和对照组,每组 43 例。观察组中男 23 例,女 20 例,年龄 35~84 岁,中位年龄 60 岁,平均病程为 (3.2 ± 0.4) 年;对照组中男 22 例,女 21 例,年龄 34~83 岁,中位年龄 58 岁,平均病程为 (3.1 ± 0.5) 年。

观察组患者于术前 9 周接受新辅助化疗并于术后 3 周接受辅助化疗,对照组患者只在术后 3 周接受辅助化疗。在接受新辅助化疗前,对观察组的患者进行化疗前评估,根据患者的个体临床特点和疾病进展情况选择个性化的新辅助化疗方案。新辅助化疗以 3 周为一个周期,共进行 3 个周期,化疗药物为奥沙利铂、亚叶酸钙和 5-氟尿嘧啶,一般于化疗第 1 天给予患者静滴奥沙利铂和输注亚叶酸钙(剂量为 130 mg/m^2)2~6 h,每 3 周给药一次,同时静滴 5-氟尿嘧啶,剂量为 $300 \sim 500 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,连续给药 3~5 d。于每次化疗疗程后,对患者进行影像学检查以评估化疗的治疗效果,同时定期复查各类生化常规指标,记录患者的不良反应发生情况。在观察组患者接受新辅助化疗后 3 周后,对 2 组患者的手术治疗指征进行评估,并将其收治入院进行手术治疗。手术治疗时,根据术中探查结果确定手术方案,行根治

性手术时,术式为胃癌标准根治性手术 + D2/D2 + 区域淋巴结清扫术,其余患者根据探查情况选择行姑息性手术或症状缓解手术。术后根据病理检查结果对 2 组患者行术后辅助化疗,其中观察组患者的治疗方案依据术前化疗效果制定,对照组患者的术后辅助化疗方案为奥沙利铂、亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶联合应用或 5-氟尿嘧啶单药应用,辅助化疗 3 周,门诊复查。

观察指标和判定标准:于化疗前对 2 组患者进行血、尿、便常规检查,肝、肾功能检查以及心电图、B 超声、CT 等影像学检查。根据 CT 检查结果判定观察组患者在术前化疗期间病灶的大小,在术前化疗期每 2 周重复检查以上指标 1 次并使用胃镜观察疾病的进展程度,从而判定术前化疗的效果,疗效判定标准如下:① 完全缓解(CR):主要病变缩小 50% 以上,症状显著减轻或基本消失,胃镜检查肉眼有时可见病灶消失;② 部分缓解(PR):主要病变缩小 28%~50%,症状减轻,胃镜检查肉眼可见病灶缩小大于 50%,底部清洁,可见肉芽组织;③ 疾病稳定(SD):CT 检查结果未见显著好转,临床症状无明显改善,胃镜检查肉眼可见病灶缩小不足 50%,病灶变浅,可见有少许污物;④ 疾病进展(PD):病变增大大于 20%,胃镜检查肉眼可见病灶变大或出血,有明显淋巴结肿大。以 CR + PR 计算临床有效率。同时观察 2 组患者的化疗毒性反应。在术后计算 2 组患者的根治性切除率,并通过电话和门诊复查对所有患者随访 2 年。

统计学方法:所有数据应用 EXCEL 建立数据库,应用 SPSS 13.0 统计软件包进行统计学分析,计数资料采用卡方检验进行分析,计量资料采用 *t* 检验进行分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者围术期的临床疗效比较

观察组患者经过新辅助化疗治疗后,其中 CR 3 例(7%),PR 29 例(67.4%),SD 10 例(23.3%),PD 1 例(2.3%),临床有效率为 74.4%。观察组中有 37 例患者(86.0%)进行了胃癌根治性手术,对照组中有 28 例患者(65.1%)进行了胃癌根治性手术,观察组行根治性手术的患者比例显著高于对照组($P < 0.05$);2 组行全胃切除术和近端胃大部切除术的患者比例无显著

差异($P > 0.05$),但观察组行远端胃大部切除术的患者比例显著高于对照组($P < 0.05$),见表 1。观察组有 3 例患者(7%)行脾脏或胆囊联合切除,行根治性手术的病例术中未出现明显组织水肿,病灶周边的层次较为清晰,出现的转移灶均较为孤立,病灶周围淋巴结的包膜完整。术后患者均未出现腹腔出血、感染等严重并发症。对照组中有 4 例(9.3%)行大网膜、脾脏或部分横结肠联合切除,有 3 例(7%)术后出现肠梗阻现象,经对症治疗症状均有所缓解。

表 1 2 组患者手术治疗情况比较[n(%)]

| 手术类型 | 观察组 | 对照组 | P |
|----------|----------|----------|-------|
| 根治性切除术 | 37(86.0) | 28(65.1) | <0.05 |
| 全胃切除术 | 7(16.3) | 13(30.2) | >0.05 |
| 近端胃大部切除术 | 7(16.3) | 3(7.0) | >0.05 |
| 远端胃大部切除术 | 23(53.5) | 12(27.9) | <0.05 |
| 姑息性手术 | 6(14.0) | 15(34.9) | |

2.2 2 组患者化疗毒性反应情况比较

观察组和对照组患者出现的主要化疗毒性反应是恶心、呕吐、腹泻和口腔黏膜炎等消化道反应,毒副反应发生率分别为 76.7% 和 72.1%,差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组和对照组出现白细胞减少等骨髓抑制反应的比例分别为 9.3% 和 7.0%,差异无统计学意义($P > 0.05$),给予对症治疗后,患者均能顺利完成术前和术后化疗,未出现严重的并发症。

2.3 2 组患者预后情况比较

观察组和对照组患者的术后 1 年肿瘤复发率分别为 11.6% 和 32.6%,差异有统计学意义($P < 0.05$),且观察组患者的肿瘤复发时间显著长于对照组($P < 0.05$);2 组患者的 2 年生存率分别为 90.7% 和 72.1%,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 2 组患者预后情况比较[n(%)]

| 组别 | n | 术后 1 年复发率 | 复发时间/月 | 2 年生存率 |
|-----|----|-----------|--------------|-----------|
| 观察组 | 43 | 5(11.6)* | 8.68 ± 0.61* | 39(90.7)* |
| 对照组 | 43 | 14(32.6) | 7.02 ± 0.53 | 31(72.1) |

与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

3 讨论

胃癌是中国人常见的消化系统恶性肿瘤,其病因尚未完全阐明,但研究^[4]发现胃癌的发病与吸烟、高盐饮食、幽门螺杆菌感染等因素有关。胃癌具有恶性度高、早期症状隐匿的特点,多数患

者在就诊时已发展到癌症的中晚期,失去了早期根治的条件,严重影响了患者的术后生存^[5]。有研究^[6]显示,即使是在诊治技术迅速进步的今天,胃癌患者的术后 5 年复发率仍较高,中位生存期仅为 3~24 个月。近年来,临床工作者对胃癌预后的相关因素进行了大量研究,结果显示肿瘤的直径、Lauren 分型、T 分期、N 分期、TNM 分期和肿瘤部位都是与预后相关的因素^[7]。还有研究^[8]显示,患者术前血清血管生成素-2(Ang-2)水平升高与肿瘤大小、Borrmann 分型、分化程度、淋巴结转移率、浸润深度等相关,可对患者的术后生存率和复发率产生负面影响。

近年来,在肿瘤的多学科综合治疗中,新辅助化疗被广泛提倡和高度重视^[9]。有研究^[10]证实,术前应用新辅助治疗能够消除远处转移的微小病灶,经新辅助化疗后,进展期胃癌患者的肿瘤分期、分级都会显著降低,肿瘤的体积也会显著缩小,使肿瘤的体积控制在手术可根治的范围内,这些都有利于对肿瘤进行手术切除^[11],可提高切除率并改善患者的预后,而且使用新辅助化疗方案还可显著降低进展期胃癌手术的手术时间和术中出血量^[12];还有学者^[13]发现新辅助治疗可显著降低患者血清 IL-6 水平,缓解患者体内的炎症反应。美国国立综合癌症网络(NCCN)发布的恶性肿瘤临床实践指南强调,围术期化疗或术后化疗加化放疗是局限中晚期胃癌的首选治疗方案^[14]。

在临床上,应用于进展期胃癌的常用化疗药物主要有阿霉素、顺铂、多西紫杉醇和 5-氟尿嘧啶等几种,其中 5-氟尿嘧啶及其衍生物是最常用的一种,其治疗有效率较高,但不良反应较为明显^[15]。奥沙利铂是新一代的烷化剂,对肿瘤细胞的 DNA 复制有抑制作用,能够显著抑制胃癌等恶性肿瘤的生长,可与 5-氟尿嘧啶形成协同作用,并且具有不良反应少、肾毒性低、骨髓抑制反应低的优点^[16]。本研究选用了奥沙利铂、亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶的三联用药方案,结果显示新辅助治疗可有效地控制病情的发展,有利于肿瘤的切除,可显著降低肿瘤的复发率、延缓复发时间并显著提高患者 2 年生存率,对于改善患者预后有着

积极的作用。

参考文献

- [1] 江澄,陈新莲,林胜友. 胃癌术后预后影响因素的 Cox 分析[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(6): 1398.
- [2] 季加孚. 不断提高中国胃癌规范化治疗水平[J]. 中华普外科手术学杂志:电子版, 2013, 7(1): 1.
- [3] 左朝晖,欧阳永忠,汤明,等. 胃癌的综合治疗研究的进展[J]. 中华普外科手术学杂志:电子版, 2012, 6(3): 319.
- [4] 张五军. 不同新辅助化疗方案对进展期胃癌手术疗效的影响[J]. 山东医药, 2008, 48(48): 53.
- [5] Parkkin D M, Bray F I, Devesa S S. Cancer burden in the year 2000: The global picture[J]. Eur J Cancer, 2001, 37(S8): 4.
- [6] D'Angelia M, Gonen M, Brennan M F, et al. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma[J]. Ann Surg, 2004, 240(5): 808.
- [7] 徐扬,王玉,王文义. Lauren 分型对胃癌术后患者预后的影响[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2013, 27(6): 602.
- [8] 刘少平,胡亚华,方春华,等. 血清血管生成素-2 水平与进展期胃癌术后复发及预后的关系[J]. 中华临床医师杂志:电子版, 2012, 6(1): 21.
- [9] Ott K, Lordick F, Herrmann L, et al. The new credo: induction chemotherapy in locally advanced gastric cancer: consequences for surgical strategies[J]. Gastric Cancer, 2008, 11(1): 1.
- [10] 谭永刚,耿东华,苏拓,等. 奥沙利铂联合氟尿嘧啶和亚叶酸钙行新辅助化疗治疗进展期胃癌的临床疗效研究[J]. 中国全科医学, 2012, 15(17): 1937.
- [11] Mezhir J J, Tang L H, Coit D G. Neoadjuvant therapy of locally advanced gastric cancer [J]. Surg Oncol, 2010, 101(4): 305.
- [12] 张斌,姬社青,陈小兵,等. 进展期胃癌新辅助化疗疗效及对手术风险影响[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2011, 25(2): 162.
- [13] 王长明,许超,卫子然,等. 进展期胃癌新辅助化疗前后 IL-6、IL-10 的变化及其临床意义[J]. 中华临床医师杂志:电子版, 2012, 6(15): 4290.
- [14] Cunningham D, Allum W H, Stenning S P, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer[J]. N Engl J Med, 2006, 355(1): 11.
- [15] 朱夕章,徐国茂. 85 例胃癌病理分析[J]. 中国医药导刊, 2011, 13(7): 1185.
- [16] Matsevych O Y. Blunt diaphragmatic rupture: four years experience[J]. Hernia, 2008, 12(1): 73.