doi:10.11659/jjssx.09E016008

·临床研究·

术前不同化疗方案联合腹腔镜胃大部分切除术治疗胃恶性肿瘤的疗效

王绍华,艾正友,付 林,朱健伟,田 彬 (简阳市人民医院普外科,四川 简阳 641400)

[摘 要] **目的** 比较术前采用S-1(口服氟脲嘧啶衍生物)联合顺铂(CS方案)及多西紫杉醇联合顺铂及S-1(DCS方案)进行化疗联合胃大部切除术治疗胃恶性肿瘤的效果及毒副作用。**方法** 选择我院2010年1月至2013年6月67例胃恶性肿瘤患者,其中33例接受CS方案(CS组),34例接受DCS方案(DCS组)。分析2组患者化疗相关副作用,包括腹泻、恶心及急性上呼吸道感染等症状,血常规、血生化指标的改变,以及因化疗导致的死亡事件等;手术相关分析包括手术时间、术中出血量、术后胃肠道功能恢复时间、术后疼痛的发生率、住院时间、手术切除淋巴结的成功率、术后感染、肠梗阻及肠道排空延迟等并发症发生率;同时比较2组患者术后3年生存率以及术后3年复发率。**结果** 2组患者在手术时间、术中出血量、术后胃肠道功能恢复时间、手术切除淋巴结的成功率、术后疼痛发生率、住院时间、术后感染、肠梗阻及肠道排空延迟等手术相关数据比较,差异无统计学意义($P>0.05$);在化疗相关并发症方面2组差异也无统计学意义($P>0.05$)。但DCS组在术后3年生存率以及术后3年复发率方面优于CS组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 采用CS方案和DCS方案在并发症以及手术相关数据上没有明显区别,但在治疗效果上,DCS方案具备一定的优势。

[关键词] 术前化疗;紫杉醇;顺铂;口服氟脲嘧啶衍生物;胃大部切除术

[中图分类号] R453;R735.2;R656.6 [文献标识码] A [收稿日期] 2016-12-02

Therapeutic efficacy of different preoperative chemotherapy combined with laparoscopic gastrectomy for patients with malignant gastric tumor

WANG Shao-hua, AI Zheng-you, FU Lin, ZHU Jian-wei, TIAN Bin (Department of General Surgery, Jianyang People's Hospital, Jianyang Sichuan 641400, China)

Abstract: Objective To compare the therapeutic effects and side effects of cisplatin-S-1 (CS) program and docetaxel-cisplatin-S-1 (DCS) program on patients with malignant gastric tumor who were treated by laparoscopic gastrectomy. **Methods** A total of 67 patients in our hospital from January 2010 to June 2013 were included in this study, of which 33 cases accepted cisplatin-S-1 program (CS group), 34 cases accepted DCS program (DCS group). The related side effects including diarrhea, nausea and acute upper respiratory infection, change of routine blood tests, blood biochemical index, and death caused by chemotherapy were analyzed. The related index of surgery including operation time, blood loss, recovery time of gastrointestinal function, pain incidence, hospital stay, lymph nodes resection success rate, postoperative infection, obstruction, intestinal emptying delays were recorded. Meanwhile, the 3-year survival rate after operation and postoperative 3-year recurrence rate between the two groups were compared. **Results** There was no significant difference in operation time, intraoperative blood loss, postoperative recovery time of gastrointestinal function, the lymph nodes resection success rate, the incidence of postoperative pain, as well as the length of hospital stay, postoperative infection rate, and complications such as obstruction and intestinal emptying delays between the two groups ($P>0.05$). And there was no significant difference in chemotherapy-related complications between the two groups ($P>0.05$). But the postoperative 3-year survival rate and postoperative 3-year recurrence rate of DCS group was better than those of the CS Group ($P<0.05$). **Conclusion** There is no significant difference in complications and surgery-related index between the two preoperative chemotherapy. However, the DCS programs have more advantages in therapeutic effects.

Keywords: preoperative chemotherapy; docetaxel; cisplatin; S-1; gastrectomy

胃肠道肿瘤是世界上最常见的肿瘤之一[1],在癌症发病率中排名第五,其病死率世界排名第三[2]。手术治疗一直是该类疾病的主要治疗手段。目前医学界应用较为广泛的手术方式是腹腔镜手术。腹腔镜手术包括完全腹腔镜手术和腹腔镜手术与开放手术相结合。完全腹腔镜手术最早在1999年被报道,并成为最普遍的术式[3-4]。近些年来,很多学者提出可以联合术前化疗用于治疗胃肠道肿瘤[5-6],Yoshikawa等[6]曾于2009年报道,患者在接受2~3个疗程的术前伊立替康(irinotecan)治疗后,其术后3年生存率达到了27.0%。Tsuburaya等[7]在2014年报道了使用2~3个疗程的顺铂(cisplatin)联合口服氟脲嘧啶衍生物(CS方案)进行治疗,术后3年生存率可以达到58.8%,而且没有发生因为治疗本身导致的死亡事件。近年来,有文献报道多西紫杉醇(docetaxel)联合顺铂(cisplatin)及S-1(DCS方案)在治疗无法进行手术切除的病例或复发性胃癌时

具有显著效果[8-12]。为此,本研究拟比较采用 CS 方案及 DCS 方案进行术前化疗的效果及毒副作用。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究共纳入 2010 年 1 月至 2013 年 6 月于我院接受手术的 67 例胃肠道肿瘤患者,其中有 33 例接受 CS 方案,有 34 例接受 DCS 方案。纳入患者具有胃大部切除术的手术指征,并无化疗药物过敏病史,年龄 18 ~ 80 岁。CS 组 33 例患者年龄 47 ~ 73 岁,平均 63.5 岁,DCS 组 34 例患者年龄 45 ~ 72 岁,平均 64.5 岁。所有的患者术前均行病理检查确认肿瘤分期为 T1 ~ T3 期。2 组患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 化疗方法

CS 组患者术前进行 2 ~ 3 个周期的治疗,具体方案:在第 8 天采用 60 mg/m^2 顺铂,从第 1 天到第 21 天每 2 d 1 次 40 mg/m^2 的S-1,期间停药 1 周。DCS 组患者在第 1 天接受多西紫彬醇(40 mg/m^2)和顺铂(60 mg/m^2)治疗,并从第 1 天到第 14 天每 2 d 1 次口服 S-1 40mg/m^2,之后停药 2 周。

毒副作用根据不良事件通用标准 4.0 版进行评估[13],若发现以下不良事件,化疗将推迟到患者康复:中性粒细胞超过 1 500/mm^3;血红蛋白浓度超过 8.0 g/dL,血小板数量超过 75 000/mm^3;天冬氨酸转氨酶和丙氨酸氨基转移酶水平低于 100 IU/L;总的血清胆红素水平低于 2.0 mg/dL。

另外,发生非血液学不良事件也应将化疗推迟到患者康复,主要包括疲劳、腹泻、过敏反应、肺炎、周围神经病变以及听力障碍达到 0 级或 1 级。多西紫杉醇、顺铂和 S-1 剂量在以下副作用发生时需减量:①4 级中性粒细胞减少,3 级或4 级血小板减少,血清总胆红素水平大于 3.0 mg/dL,血清肌酐浓度大于 1.5 mg/dL;②3 级非血液学不良事件如发热性中性粒细胞减少、恶心、呕吐、食欲减退、疲劳、碱性磷酸酶水平升高、c-谷氨酸转移酶水平升高、高血糖高钙血症、低钙血症、高钠血症、低钠血症、高钾血症或低钾血症;③2 级及以上的非血液学不良事件如腹泻、口腔炎、皮疹、斑丘疹、手掌-足底 erythrodysesthesia 综合征、荨麻疹、过敏反应、周围神经或听力障碍。在化疗周期的第 22 天至第 28 天,通过增强 CT 检查以及肿瘤标志物水平检测来进行疗效评价。除非发生了具有明显进展性或不能接受的不良事件,否则 2 个周期的术前化疗将按计划完成。如果化疗方案或者手术方案经综合评估并与患者及家属沟通后不能被接受,研究将终止。

1.3 手术方法

术前通过腹腔或者盆腔 CT 对肿瘤的位置、大小以及侵犯程度进行初步判断。患者全身麻醉,取仰卧位。手术时,主刀医生站在患者的左侧,一助站在患者的右侧,二助站在患者双腿之间。进行脾-胃韧带分离时,主刀医生的位置应改为站在患者的双腿之间。手术过程中沿结膜的边缘使用超声刀切断大网膜。一助分离胃和大网膜,将胃转向头侧,胰腺边缘和胰头表面的横结肠系膜前叶被剥离下来翻向上方,沿胰腺和胰头面下缘切除 14 号淋巴结。随后,从其他内脏结构分离右胃网膜动脉,同时清除 6 号淋巴结,胃网膜右动脉和胃网膜左静脉分别被切断并结扎。胃十二指肠动脉沿十二指肠后壁游离,分离十二指肠横部。一助改变牵引方向,将胃向上提拉,暴露胃黏膜皱襞。暴露脾动脉,此时可切除第 7、8、9 和 11 P 号淋巴结。然后分离胃左动脉根部,使用止血夹夹住后切断。此时,便可切除 1 号和 3 号淋巴结,再沿肝总动脉切除第 5、8、12 号淋巴结,结扎胃右血管。一助松开对胃的牵拉、肝下缘使用牵引器拉长,位于十二指肠和幽门之间的 3 ~ 5 cm的肠管被分离出来。主刀医生将胃网膜左动脉和左静脉分离出来并使用血管剪剪断,同时清除 4sb 号淋巴结。然后进行胃十二指肠切除术,在幽门下约 2 cm处进行线性切割吻合。标本送检,确保切缘阴性,仔细检查无损伤、出血后,沿十二指肠小弯切开 2 cm 的切口,沿胃大弯切开 3 cm 的切口,使用约翰逊吻合器在胃后壁和侧壁进行缝合。再次检查无损伤、出血后关闭切口。

1.4 观察指标

观察 2 组患者化疗相关的严重不良反应、局部不良反应、术后并发症、术后 3 年生存率及复发率。

1.5 统计学方法

所有数据使用 SPSS 16.0 软件进行分析。计量数据采用均值 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采取两独立样本 t 检验的方式,若数据采用百分比(%)的形式呈现,则采用 χ^2 检验。而术后感染、肠梗阻、肠道排空延迟等数据则采用 Fisher 检验。$P<0.05$ 被认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者化疗相关不良反应情况

2 组患者术前各有 1 例出现严重不良反应,CS 组和 DCS 组分别有 6 例、7 例出现局部不良反应。其中 CS 组和 DCS 组分别有 2 例、5 例因局部不良反应而减

少了化疗剂量。术前化疗期间2组患者由化疗导致的3级或4级毒性副作用包括白细胞减少、中性粒细胞减少、贫血、血小板减少症、低钠血症、低钾血症、厌食、腹泻、恶心、发热性中性粒细胞减少、急性上呼吸道感染等的指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 手术相关结果

所有腹腔镜手术都顺利完成。2组患者在平均手术时间、术中出血量、术后胃肠道功能恢复时间、术后疼痛率、住院时间、手术切除淋巴结的成功率等方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

2.3 术后并发症与随访情况

所有患者随访3.5年,2组患者中有3例(CS组2例,DCS组1例)因吻合口漏行手术修补,术后未发生其他并发症,无死亡、皮下气肿等发生,2组患者术后并发症比较差异无统计学意义($P>0.05$)。CS组术后3年生存率低于DCS组,差异有统计学意义($P=0.031$)。DCS组术后3年复发率低于CS组,差异有统计学意义($P=0.045$),见表2。

表1 2组患者手术相关结果比较

组别	n	手术时间(min)	术中出血量(mL)	胃肠道功能恢复时间(d)	术后疼痛率(%)	住院时间(d)	切除淋巴结成功率(%)
CS组	33	176.4±65.4	50.7±24.9	11±0.5	5.5±0.8	8.0±2.0	80.30
DCS组	34	189.3±44.5	46.2±19.9	12.5±1.0	9.6±0.2	11.5±2.4	79.50
P		0.12	0.13	0.75	0.29	0.31	0.41

表2 2组患者术后并发症及随访情况[例(%)]

组别	n	术后感染	肠梗阻	术后3年生存	术后3年内复发
CS组	33	4(11.80)	3(8.80)	14(42.80)	21(65)
DCS组	34	4(9.10)	4(12.10)	25(74.70)	11(33)
P		0.87	0.16	0.031	0.045

3 讨论

自从Kitano等[14]第1次报道腹腔镜手术治疗胃癌以来,腹腔镜手术逐步发展成熟,并成为一种临床上普遍应用的胃癌治疗手段。腹腔镜远端胃切除术相比开放性手术具有可减少术后疼痛、住院时间和体质量跌幅等优点[15-16]。

除了手术治疗外,联合化疗也是一种十分重要的治疗手段。大量文献报道了CS治疗方案可以取得良好的治疗效果[6-7,17]。同时,在本研究中,CS组的患者术后3年生存率为42.8%,这与Tsuburaya等[7]的研究相符,他们的研究结果表明接受过CS化疗方案的患者术后3年生存率为58.8%,此研究结果明显高于Yoshikawa等[6]报道的术后3年生存率27.0%,其原因有可能是Yoshikawa等[6]在统计生存率时纳入了因治疗本身而死亡的55例患者。另外,也有很多学者报道过多西紫彬醇的治疗效果。Schulz等[18]报道奥沙利铂、亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶和多西紫杉醇在肠型肿瘤患者新辅助方案的使用中收获良好的效果,但他们并没有对弥漫型患者进行相应的研究。而根据Yamada等[19]报道,在弥漫型肿瘤患者中二氢嘧啶脱氢酶信使RNA的表达更高,这是因为S-1中包含可以抑制二氢嘧啶脱氢酶活性的物质,所以DCS方案可能对肠型肿瘤有效,同样也对弥漫型肿瘤有效。事实上,目前关于术前化疗的应用依然存在着诸多不同的方案,同样的方案在不同医疗机构使用时也有不同的剂量[9-10,12]。另外,有学者提出用药的疗程周期数对手术也有重要的影响[10,20]。在我们的研究中所采用的给药方案是根据Seiji等[17]的研究制定的。无论如何,目前尚且缺乏统一的治疗标准,相信在未来会有标准的化疗方案建立起来。

本研究中多数不良反应均在之前由其他学者报道过。Schulz等[18]的研究中无患者因白细胞减少、中性粒细胞减少、贫血、血小板减少症、低钠血症等并发症退出研究。同样,在我们后续的观察中,予患者对症处理后,上述并发症可以逐渐恢复正常,未造成严重的后果。

除对化疗效果及副作用本身进行研究对指导临床治疗有着重要意义外,术后营养功能的恢复对患者也至关重要。许多器官的细胞利用葡萄糖作为其主要的能量来源,而脂肪是脂肪酸、酮体和甘油的来源。其中,酮体由肝合成,能量和甘油则应用于糖异生。术后脂肪代谢的两个主要机制是消耗增加和产生减少,导致体脂的激烈跌幅[21]。众所周知,残胃会导致碳水化合物的消化吸收减少并可能导致葡萄糖摄取不足和糖原贮存消耗,造成脂肪量的损失[22]。此外,胃切除术后的脂肪代谢有其独有的特点,包括低脂肪酶分泌,胃肠道的快速通过和迷走神经切断术导致的相对胰腺功能不全[23]。而在我们的研究中,2组患者术后6个月均表现出身体脂肪含量大规模复苏的迹象,但挥发性脂肪酸的损失在2组之间则有一定区别。CS组的患者术后6个月表现出挥发性脂肪酸含量恢复正常的倾向,而DCS组患者挥发性脂肪酸减少一直持续到术后10个月。具体的原因暂时无法分析,相信在未来的研究中会找到答案。同时,我们的研究仍存在一些不足。

例如,我们并没有进一步详细记录患者每日热量和食物摄入量,并分析记录以明确治疗对于消化功能的影响。这一点在未来的研究中会进行针对性地研究。

总之,在化疗的毒副作用方面,DCS 方案与 CS 方案并没有显著差异。但是术后 3 年生存率及复发率上,DCS 方案似乎存在着一定的优势,因此 DCS 化疗方案相比 CS 化疗方案应该引起更多的重视,并进行进一步研究。

[参考文献]

[1] Zhang B,Tu JC,Fang J,et al. Comparison of early-term effects between totally laparoscopic distal gastrectomy with delta-shaped anastomosis and conventional laparoscopic-assisted distal gastrectomy: a retrospective study[J]. Int J Clin Exp Med,2015,8(6):9967 - 9972.

[2] Ferlay J,Soerjomataram I,Dikshit R,et al. Cancer incidence and mortality worldwide:sources,methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. Int J Cancer,2015,136(5):E359 - 386. doi:10.1002/ijc.29210.

[3] Chen XZ,Hu JK,Liu J,et al. Comparison of short-term outcomes and perioperative systemic immunity of laparoscopy-assisted and open radical gastrectomy for gastric cancer[J]. J Evid Based Med,2011,4(4):225 - 231. doi:10.1111/j.1756 - 5391.2011.01162.x.

[4] Hu WG,Ma JJ,Zang L. Learning curve and long-term outcomes of laparoscopy-assisted distal gastrectomy for gastric cancer[J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A,2014,24(7):487 - 492. doi:10.1089/lap.2013.0570.

[5] Park IH,Kim SY,Kim YW,et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of gastric cancer patients with isolated para-aortic lymph node involvement[J]. Cancer Chemother Pharmacol,2011,67(1):127 - 136. doi:10.1007/s00280 - 010 - 1296 - y.

[6] Yoshikawa T,Sasako M,Yamamoto S,et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and extended surgery for locally advanced gastric cancer[J]. Br J Surg,2009,96(9):1015 - 1022. doi:10.1002/bjs.6665.

[7] Tsuburaya A,Mizusawa J,Tanaka Y,et al. Neoadjuvant chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by D2 gastrectomy with para-aortic lymph node dissection for gastric cancer with extensive lymph node metastasis[J]. Br J Surg,2014,101(6):653 - 660. doi:10.1002/bjs.9484.

[8] Van Cutsem E,Moiseyenko VM,Tjulandin S,et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as firstline therapy for advanced gastric cancer:a report of the V325 Study Group[J]. J Clin Oncol,2006,24(31):4991 - 4997. doi:10.1200/JCO.2006.06.8429.

[9] Fushida S,Fujimura T,Oyama K,et al. Feasibility and efficacy of preoperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 in gastric cancer patients with para-aortic lymph node metastases[J]. Anticancer Drugs,2009,20(8):752 - 756. doi:10.1097/CAD.0b013e32832ec02b.

[10] Koizumi W,Nakayama N,Tanabe S,et al. A multicenter phase II study of combinedchemotherapy with docetaxel,cisplatin,and S-1 in patients with unresectable or recurrent gastric cancer(KDOG 0601)[J]. Cancer Chemother Pharmacol,2012,69(2):407 - 413. doi:10.1007/s00280 - 011 - 1701 - 1.

[11] Nakayama N,Koizumi W,Sasaki T,et al. A multicenter, phase I dose-escalating study of docetaxel,cisplatin and S-1 for advanced gastric cancer(KDOG0601)[J]. Oncology,2008,75(1 - 2):1 - 7. doi:10.1159/000151613.

[12] Sato Y,Takayama T,Sagawa T,et al. Phase II study of S-1,docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with unresectable metastatic gastric cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol,2010,66(4):721 - 728. doi:10.1007/s00280 - 009 - 1215 - 2.

[13] National Cancer Institute. Common Terminology Criteria fo rAdverse Events(CTCAE) v4.0. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40. Accessed3 June 2016.

[14] Kitano S,Iso Y,Moriyama M,et al. Laparoscopy-assisted Billorath I gastrectomy[J]. Surg Laparosc Endosc,1994,4(3):146 - 148. doi:10.1111/ases.12217.

[15] Lee SI,Choi YS,Park DJ,et al. Comparative study of laparoscopy-assisted distal gastrectomy and open distal gastrectomy[J]. J Am Coll Surg,2006,202(6):874 - 880. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2006.02.028.

[16] Lee JH,Yom CK,Han HS. Comparison of long-term outcomes of laparoscopy-assisted and open distal gastrectomy for early gastric cancer[J]. Surg Endosc,2009,23(8):1759 - 1763. doi:10.1007/s00464 - 008 - 0198 - 0.

[17] Seiji Ito,Takeshi Sano,Junki Mizusawa,et al. A phase II study of preoperative chemotherapy with docetaxel,cisplatin,and S-1 followed by gastrectomy with D2 plus paraaorticlymph node dissection for gastric cancer with extensivelymph node metastasis: JCOG1002[J]. Gastric Cancer,2016. doi:10.1007/s10120 - 016 - 0619 - z.

[18] Schulz C,Kullmann F,Kunzmann V,et al. NeoFLOT:multicenter phase II study ofperioperative chemotherapy in resectable adenocarcinoma of thegastroesophageal junction or gastric adenocarcinoma-very goodresponse predominantly in patients with intestinal type tumors[J]. Int J Cancer,2015,137(3):678 - 685. doi:10.1002/ijc.29403.

[19] Yamada Y,Boku N,Nishina T,et al. Impact of excision repair cross-complementing gene 1(ERCC1) on the outcomes of patients with advanced gastriccancer: correlative study in Japan Clinical Oncology Group trialJCOG9912[J]. Ann Oncol,2013,24:2560 - 2565. doi:10.1093/annonc/mdt238.

[20] Yoshikawa T,Taguri M,Sakuramoto S,et al. A comparison of multimodality treatment:two andfour courses of neoadjuvant chemotherapy using S-1/CDDP orS-1/CDDP/docetaxel followed by surgery and S-1 adjuvantchemotherapy for macroscopically resectable serosa-positivegastric cancer:a randomized phase II trial(COMPASS-D trial)[J]. Jpn J Clin Oncol,2012,42(2):74 - 77.

[21] Jacobs DO,Robinson MK. Body composition. In:Fischer JE(ed) Nutrition and metabolism in the surgical patient,2nd edn[J]. Little Brown and CO Boston,1996:3 - 26.

[22] Kiyama T,Mizutani T,Okuda T,et al. Postoperative changes in body composition after gastrectomy[J]. J Gastrointest Surg,2005,9(3):313 - 319

[23] Bae JM,Park JW,Yang HK,et al. Nutritional status of gastric cancer patients after total gastrectomy[J]. World J Surg,1998,22(3):254 - 260.

(编辑:杨 颖)