经验交流 文章编号:0253-3626(2009)03-335-04

新辅助化疗在进展期消化道肿瘤中的疗效评估

帅磊渊,王子卫

(重庆医科大学附属第一医院普外科 重庆市普外科重点实验室,重庆 400016)

【摘 要】目的:评价新辅助化疗在Ⅲ、Ⅳ期消化道肿瘤治疗中的疗效。方法:收集我院 2006 年 6 月 ~2007 年 10 月间 30 例Ⅲ、Ⅳ期消化道肿瘤患者,其中Ⅲa 期 9 例,Ⅲb 期 13 例,Ⅳ期 8 例。入院后经胃镜,肠镜和 CT 检查,其中 20 例晚期消化道肿瘤患者进行 2 次术前化疗,再行 CT 复查后手术治疗,术后对比肿瘤体积,切除癌组织中的标记微血管密度指标 CD105 及凋亡抑制蛋白 survivin 的含量变化。结果:(1)肿瘤体积变化在化疗组化疗前后有统计学差异($P<0.05$),介入化疗组和全身化疗组间有统计学差异($P<0.05$)。(2)新生微血管密度在 3 组间均有统计学差异($P<0.05$)。(3)凋亡抑制蛋白 survivin 的含量在化疗组和对照组间统计学差异($P<0.05$),介入化疗组和全身化疗组间无明显统计学差异。无手术死亡率。结论:晚期消化道肿瘤患者新辅助化疗能提高手术切除率及治疗效果。

【关键词】消化道肿瘤;新辅助化疗;手术;疗效

【中国图书分类法分类号】R735 【文献标识码】A 【收稿日期】2008-04-10

Evaluation of the curative effect of neoadjuvant chemotherapy for advanced carcinoma in the digestive tracts

SHUAI Lei-yuan, et al

(*Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To evaluate the therapeutic effect of neoadjuvent chemotherapy for grade Ⅲ and Ⅳ carcinoma in the digestive tracts, *Methods*: A total of 30 cases of carcinoma in the digestive tracts were collected; including 9 cases in grade Ⅲa, 13 cases in grade Ⅲb, and 8 cases in grade Ⅳ admitted to our hospital. Through gastroscope、enteroscope and CT investigation after admission, 20 cases had been determined as advanced carcinoma in the digestive tracts before operation. Then the cases underwent chemotherapy twice, were rechecked by CT, and finally accepted operation treatment. The changes of the cancer volume, labelling micovessel index CD105 and the content of the inhibitory protein of apoptosis survivin from excisional tumor tissue were compared after operation. *Results*: 1. The change of tumor volume before and after chemotherapy showed statistical significance($P<0.05$), and there was statistical significance($P<0.05$) of difference between intervenient chemotherapy group and systematic chemotherapy group. 2. Neogenetic microvessel density showed statistical significance($P<0.05$) of difference between esach two of three groups($P<0.05$). 3. The content of inhibitory protein of apoptosis survivin showed statistical significance($P<0.05$) of difference between chemotherapy group and control group, but there was no statistical significance ($P>0.05$) between intervenient chemotherapy group and systematical chemotherapy group. None died from operation. *Conclusion*: Surgical therapy after neoadjuvent chemotherapy for advanced cancer in the digestive tracts can improve the rate of exairesis and therapic effect.

【Key words】Carcinoma in the digestive tracts; Neoadjuvant chemotherapy; Surgery; Curative effect

在我国,多数消化道肿瘤患者就诊时已属进展期,手术切除率低。往往因肿瘤侵及邻近器官,或发生广泛浸润转移而失去手术机会或仅能行姑息性切除手术,5 年生存率低,治疗效果差。如何提高此类病人的治疗效果,值得进行研究。新辅助化疗是指在局部治疗(手术或放疗)之前给予的化疗,也称早期化疗。

我们自 2006 年 6 月至 2007 年 10 月,对 30 例术前评估属于Ⅲ、Ⅳ期消化道肿瘤患者,在患者知情同意后进行术前新辅助化疗后再行手术,取得了较为满意的治疗效果,报告如下。

作者介绍:帅磊渊(1978-),男,硕士,
研究方向:胃肠道肿瘤的基础与临床。

通讯作者:王子卫,男,教授,E-mail:wangziwei571@sina.com。

1 临床资料与方法

1.1 一般资料

我们随机选择到我院就诊的消化道肿瘤患者,在行胃镜或纤维结肠镜确诊为肿瘤后,再行腹盆部超声,腹盆部 64 排螺旋 CT 图像三维重建, 证实为进展期消化道肿瘤的纳入研究组,在争得患者同意后,分为手术组(胃癌Ⅲa 期 5 例,Ⅲb 期 2 例,Ⅳ期 2 例,直肠癌Ⅲb 期 1 例),介入化疗组(胃癌Ⅲa 期 2 例,Ⅲb 期 3 例,Ⅳ期 2 例,直肠癌Ⅲb 期 1 例,Ⅳ期 2 例),全身化疗组(胃癌Ⅲa 期 2 例,Ⅲb 期 4 例,Ⅳ期 2 例,直肠癌Ⅲb 期 2 例),每组 10 例病人。各组病人间年龄、性别、肿瘤分期、肿瘤组织病理学等无显著性差异。化疗组术前再行腹盆部 64 排螺旋 CT 图像三维重建。共有 22 例患者成功行根治术取得标本。见表 1。

1.2 化疗方案

全身化疗组:奥沙利铂 130 mg/m^2,IV D1.亚叶酸钙冻粉针 120 mg/m^2,IV D1-3.5-FU 500 mg/m^2.IV D1-3。介入组使用相同药物, 在插管成功后将总剂量相同上述药物一次性灌注。上述两种化疗均以间隔 21 d 为 1 个周期,共 2 个周期。两组均在化疗结束后 5 d 左右施行手术。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组 完善术前准备后直接手术。

1.3.2 介入化疗组 DSA 下采用 Seldinger 法经一侧股动脉插管,经造影证实导管插入主要供血动脉起始部后,导管选择或超选择插入肿瘤区域的主要营养血管, 直接注入化疗药物。完毕后压迫穿刺部位 15 min,回病房平卧 24 h。

1.3.3 全身化疗组 经外周静脉直接静脉滴注化疗药物。

1.4 试剂

所用试剂为鼠抗人 CD105 抗体(浓缩液),兔抗人 Survivin 抗体(浓缩液),SP-9000 免疫组化染色试剂盒,浓缩型 DAB 试剂盒等,购自北京中杉金桥。

1.5 检测标准判定

肿瘤体积大小测定在我院 CT 室由 GE 公司 ADW4.2 图像处理系统测定处理;MVD 计数以 CD105 染成棕黄色的单个内皮细胞或内皮细胞簇作为 1 个血管单位。在低倍镜(×40) 下选择微血管密度最高的 5 个区域, 然后在高倍镜(×400)视野下计数 3 次,取其平均值;免疫组化中 survivin 阳性染色定位于细胞浆,染色为淡黄色或棕褐色颗粒,采用北航生物医学图像分析系统,选定空白区定标,每张切片随机观察 5 个具有代表性的高倍视野(×400),测定其光密度值进行计算,获得所选视野的累积光密度值(IOD)。

1.6 统计学方法

体积,MVD,Survivin 光密度值均以均数 ± 标准差表示;差异性采用 t 检验与方差分析,检验水准 α=0.05 表示。采用 SPSS11.5 统计软件包进行统计学分析。

2 结 果

本实验中对照组患者中 7 例行根治术, 手术切除率 70%;介入组 8 例患者行根治术,手术切除率 80%;全身化疗组 7 例行根治术。手术切除率 70%。介入化疗组和全身化疗组均未出现严重化疗毒副反应,仅少数患者出现轻度胃肠道反应,经相应对症处理后好转。

从成功行根治术的病例数来看,新辅助化疗后行根治手术的总体百分比未见明显提高。从相同分期的行根治手术的比例来看,Ⅲa 的患者根治性手术切除率均为 100%,Ⅲb 期时根治手术切除率差别也不大, 但Ⅳ期时对照组比例为 0,化疗组分别为 75%,50%。针对我 国患者就诊现状,消化道肿瘤患者以Ⅲb,Ⅳ 期患者居多,尽管病例数偏少,在统计上无统计学意义, 但试验结果提示新辅助化疗值得进一步探讨。

介入化疗组和全身化疗组患者在行新辅助化疗前和化疗完成后(手术前)各自行肿瘤图像的三维重建,分别测量肿瘤的体积(术前,术后),经过 CT 图像对比观察,可以得到如下数据(见表 2)。

表 1 3 组患者行根治手术的例数(根治数/总数)

	对照组	介入化疗组	全身化疗组
Ⅲa	5/5(100%)	2/2(100%)	2/2(100%)
Ⅲb	2/3(66.7%)	3/4(75%)	4/6(66.7%)
Ⅳ	0/2(0%)	3/4(75%)	1/2(50%)
合计	7/10(70%)	8/10 (80%)	7/10(70%)

表 2 化疗前后患者肿瘤体积均数±标准差(mm^3)

	化疗前	化疗后	化疗前后体积差值
介入化疗组	48.79 ± 14.27	45.08 ± 13.86[a]	3.71 ± 2.50
全身化疗组	46.64 ± 10.23	44.92 ± 10.40[b]	1.72 ± 0.89[c]

注:a:与介入化疗前比较,P<0.05;b:与全身化疗前比较,P<0.05;c:两组体积变化的差值比较,P<0.05

化疗组患者在化疗前后各自的肿瘤体积变化均有统计学意义，而且介入化疗组的体积变化较全身化疗组大（$P<0.05$）。这可能与介入化疗时肿瘤局部化疗药物浓度高，使肿瘤在局部的坏死增加有关。

在完成新辅助化疗后，对于各组行根治性手术的患者我们取肿瘤组织行免疫组化法检测标本内的微血管密度 MVD 和凋亡抑制蛋白 Survivin 的表达。在微血管分布最为密集的浸润边缘区域，介入化疗组和全身化疗组的 MVD 较单纯手术组低，介入化疗组和全身化疗组比较也有差异，统计学处理有显著性意义（见表 3 及图 1~3）。凋亡抑制蛋白Survivin 的表达在化疗组与单纯手术组间存在显著性差异，而介入化疗组与全身化疗组间无差异（见表 3 及图 4~6）。

表 3 化疗后患者 MVD 和凋亡抑制蛋白 Survivin 的表达

	MVD	Survivin（IOD）
对照组	24.36 ± 3.36	23 438.60 ± 5 536.22
介入化疗组	12.22 ± 2.98[a]	16 904.27 ± 2 580.09[c]
全身化疗组	16.21 ± 3.54[a,b]	17 909.21 ± 3 515.50[c,d]

注：a：与对照组比较，$P<0.05$；b：与介入化疗组比较，$P<0.05$；c：与对照组比较，$P<0.05$；d：与介入化疗组比较，$P>0.05$

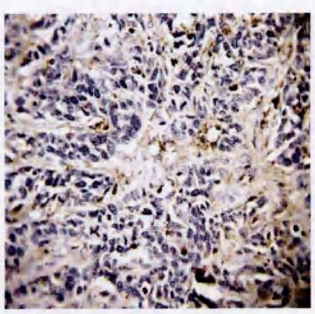


图 1 对照组 MVD 的表达（SABC ×400）

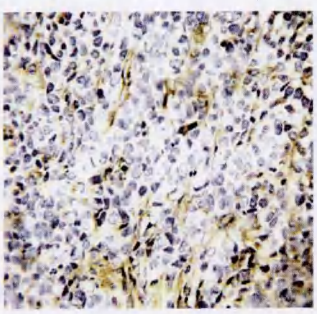


图 2 介入组 MVD 的表达（SABC ×400）

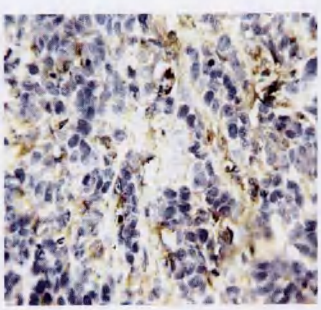


图 3 全身组 MVD 的表达（SABC ×400）

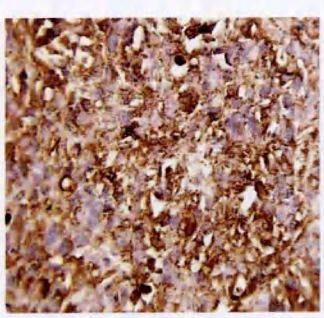


图 4 对照组 Survivin 蛋白的表达（SABC ×400）

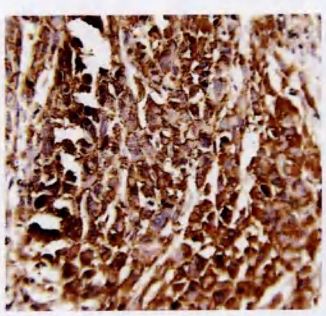


图 5 介入组 Survivin 蛋白的表达（SABC ×400）

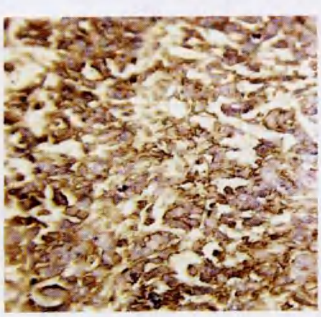


图 6 全身组 Survivin 蛋白的表达（SABC ×400）

3 讨 论

目前国内临床治疗的消化道肿瘤患者大部分属于进展期，早期病人相对较少。进展期消化道肿瘤手术切除率低，总体预后差。寻求一种经济高效的治疗方法成为当前国内外学者追求的目标。

对于晚期消化道肿瘤，术前的评估直接关系到手术的可行性。在术前评估中，肿瘤的体积，位置，与周围组织的关系，淋巴结的大小和多少等，直接影响着根治性切除率。而外科手术是目前主要的治疗手段，也是唯一有可能治愈的方式。对于进展期消化道肿瘤，提高其手术切除率，则治疗效果将明显增高。有研究表明，在肿瘤患者骨髓和外周血液中均发现有游离癌细胞存在[1,2]，提示肿瘤应作为一种全身性疾病进行综合性治疗[3]。新辅助化疗自开展以来显示了一定的应用前景，特别是在近期新的化疗药物的出现。理论上认为新辅助化疗有以下优点：(1)控制术前存在的微小癌及亚临床灶[4]；(2)有可能防止获得性耐药细胞株形成；(3)最大可能控制

原发病灶,缩小肿瘤,降低术前分期[5],使部分晚期不可手术者转化为可手术病例,提高手术切除率;(4)根据肿瘤化疗反应,确定化疗效果,依据化疗后临床及病理指导术后化疗,为选择治疗方案提供依据,并判断预后[6];(5)减少远处播散的机会。

肿瘤的生长、侵润、转移及复发与肿瘤微血管形成密切相关[7-9],MVD 是衡量肿瘤血管形成程度的标志。作为肿瘤血管形成程度衡量标志的 MVD,其变化对观察肿瘤的转移及判断预后,指导治疗具有一定的意义。

Survivin 是近年来发现的一种凋亡抑制因子,属于凋亡抑制蛋白(Inhibitor of apoptosis protein,IAP)家族的新成员,其在终末分化的正常成人组织中无表达,但在多种肿瘤中大量表达[10]。Survivin 可能通过直接抑制凋亡终末效应器 caspase-3 和 caspase-7 的活性阻断各种刺激诱导的细胞凋亡过程,或者通过与周期蛋白依赖性激酶 CDK4 相互作用而阻断凋亡信号转导通路,从而抑制 Fas 介导的细胞凋亡。同时,Survivin 依赖细胞增殖信号进入核内,竞争性与 CDK4/P16 结合,促进核移位,导致 CDK2/CyclinE 激活和 Rb 磷酸化,促进 S 期的行进,并且 Survivin 通过与细胞有丝分裂的纺锤体结合,抑制 caspase-3 活性,确保有丝分裂正常进行。因此,肿瘤组织中过度表达 Survivin 可以促使肿瘤细胞不断分裂增殖,加快肿瘤生长。Survivin 特异性地表达于恶性组织,在良性组织中不表达,其阳性表达对肿瘤的转移和预后有重要意义,阳性表达者往往预后不佳。

综上所述,肿瘤体积,与周围组织的关系与肿瘤患者术前病情评估有直接联系,从而关系到根治性手术的开展;肿瘤微血管形成及凋亡抑制蛋白的表达关系到肿瘤的进展,转移,复发以及预后。本试验中新辅助化疗后肿瘤的体积,MVD,凋亡抑制蛋白 Survivin 的变化均较化疗前有统计学意义,从近期疗效来评估表明,新辅助化疗对于进展期消化道肿瘤患者有助于提高手术切除率和治疗效果。而且肿瘤从体积和 MVD 来看,介入化疗组和全身化疗组也有统计学差异,但仅据此认为介入化疗较全身化疗有优势还有待进一步研究。此外我们还将对远期的 3,5 年生存率进一步研究,以期得到更加充分完善的结论。

参 考 文 献

[1] Chen X M, Chen G Y, Wang Z R, et al. Detection of micrometastasis of gastric carcinoma in peripheral blood circulation[J]. World J Gastroenterol, 2004, 10(6): 804-808.

[2] Matsunami K, Nakamura T, Oguma H, et al. Detection of bone marrow micrometastasis in gastric cancer patients by immunomagnetic separation [J]. Ann Surg Oncol, 2003, 10(2): 171-175.

[3] Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, et al. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions[J]. Ann Surg, 2005, 241(1): 27-39.

[4] John E, Niederhuber MD. Neoadjuvant therapy[J]. Ann Surg, 1999, 229 (3): 309-312.

[5] Schuhmacher C, Fink U, Siewert JR. Preoperative downstaging in advanced stomach carcinoma Wishful thinking or reality[J]. Zentralbl Chir, 2000, 125(4): 333-340.

[6] Fujii M, Kochi M, Mochizuki F. Significance of neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2000, 27(11): 2028-2032.

[7] Folkman J. The role of angiogenesis in tumor growth[J]. Semin Cancer Biol, 1992, 3(2): 65-71.

[8] Gasparini G, Weidner N, Bevilacqua P, et al. Tumor microvessel density, p53 expression, tumor size, and peritumoral lymphatic vessel invasion are relevant prognostic markers in node-negative breast carcinoma [J]. J Clin Oncol, 1994, 12(3): 454-466.

[9] Maeda K, Chung Y S, Takatsuka S, et al. Tumor angiogenesis as a predictor of recurrence in gastric carcinoma[J]. J Clin Oncol, 1995, 13(2): 477-481.

[10] Ambrosini G, Adida C, Altieri DC. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma[J]. Nat Med, 1997, 3(8): 917-921.

(责任编辑:关蕴良)

《重庆医科大学学报》

欢迎投稿,欢迎订阅

邮发代号 78-132