

胃癌术前辅助治疗原发灶病理完全缓解 16 例病例报告

许 哲,曹勤洪,王志勇,李为芬,刘福坤

(江苏省中医院消化肿瘤外科,江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:分析胃癌术前辅助治疗后原发灶病理学完全缓解(pathological complete response, pCR)患者的临床特征并讨论原发灶 pCR 病例的后续治疗方法。方法:筛选江苏省中医院 2006~2012 年接受术前辅助治疗的胃癌病例中原发灶 pCR 的 16 例临床资料,分析其临床特征,结合目前已有的临床试验结果讨论其个体化治疗策略。结果:16 例治疗前原发灶肿瘤临床分期均为 T2 以上,采用表阿霉素 + 顺铂 + 氟尿嘧啶(ECF 方案)。2 例术后病理提示有淋巴结转移,8 例术后未行辅助治疗。所有患者至今均无病生存,提示预后好。结论:术前辅助治疗能改善胃癌总体生存率,但现有胃癌术前辅助治疗方案的病理缓解率较低,有待改良,pCR 病例的临床预后良好,其后续治疗方法有待进一步研究。

[关键词] 胃癌;术前辅助治疗;动脉介入化疗;病理完全缓解

[中图分类号] R735.2

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2013)07-921-03

doi:10.7655/NYDXBNS20130713

术前辅助治疗的优势包括:术前辅助治疗耐受性较术后辅助化疗高;使肿瘤降期,提高可切除率;提供活体药敏检测的效果;术前可能存在的微转移灶获得早期治疗;减少手术操作挤压肿瘤导致的转移可能性等。但也可能存在某些病例对化疗不敏感,化疗期间疾病进展导致消化道梗阻、穿孔等并发症,或肿瘤进展、转移而失去手术机会。近年来大规模临床研究结果发现胃癌术前辅助治疗不仅提高手术可切除率、总体生存率,而且并未明显增加围手术期并发症及病死率^[1],因此被美国国立综合癌症网络(national comprehensive cancer network, NCCN)推荐作为胃癌的标准治疗方法。但胃癌术前辅助治疗的病理学完全缓解(pathological complete response, pCR)率很低,甚至无 pCR^[1-2]。因此其治疗方法有待进一步改进。本文即对 2006~2012 年完成的 752 例胃癌术前辅助治疗中 16 例 pCR 病例的临床特征进行分析。

1 对象和方法

1.1 对象

从 2006~2012 年在本院行胃癌术前辅助治疗的患者临床资料中筛选出术后病理报告原发灶为 pCR 者共 16 例,其中男 15 例,女 1 例;平均年龄 60 岁(48~71 岁)。所有病例胃镜活检病理诊断均为腺癌。胃镜检查发现肿瘤部位:胃上部癌 3 例,胃中部癌 4 例,胃下部癌 9 例。

1.2 方法

术前辅助治疗方案:静脉途径表阿霉素 + 顺铂 + 氟尿嘧啶(ECF 方案)化疗[表阿霉素 50 mg/m² d1, 顺铂 60 mg/m² d1, 5-氟尿嘧啶(5-FU)500 mg/m² d1~5, 每 3 周重复];动脉介入途径 ECF 方案化疗:表阿霉素 50 mg/m² d1, 顺铂 60 mg/m² d1, 5-FU 1 000 mg/m² d1, 经胃左动脉注入,3 周为 1 个疗程。其中静脉化疗 1 周期 1 例,2 周期以上 2 例;动脉介入化疗 1 周期 7 例,2 周期 1 例;联合静脉及动脉介入化疗 5 例。术前辅助治疗的不良反应主要为 0~Ⅲ度胃肠道反应,0~Ⅰ度外周神经毒性和血液学毒性。

临床疗效评估:主要通过 CT 影像学来评价效果。

2 结果

治疗前临床分期为 T2N0M0 的 8 例患者未进行疗效评估而直接手术,其他病例均复查 CT,均显示获得临床缓解。

所有患者均接受胃癌 D2 根治术,其中根治性远端胃大部切除 12 例,根治性近端胃大部切除 3 例,根治性全胃切除 1 例。术后检出淋巴结转移的中位数为 20 枚(15~25 枚);其中 2 例患者术后病理证实原发灶完全缓解,但清除淋巴结中分别有 2 枚和 4 枚可见癌转移。无相关手术并发症及手术死亡。

8 例治疗前分期为 T2N0M0 的患者未接受术后治疗。5 例采用 ECF 方案进行术后化疗,其中 3 例

完成了方案要求周期数,2例因不能耐受化疗不良反应,换用奥沙利铂+卡培他滨方案化疗并完成要求周期数。其余3例术后化疗方案分别采用FOLFOX、CapeOX、DC,均因化疗不良反应未完成要求周期数。辅助化疗不良反应包括0~Ⅲ度的胃肠道毒性、I~Ⅲ度的外周神经毒性及0~Ⅲ度血液学毒性等。16例均随访至2012年12月,中位随访时间30个月(3~74个月),均存活。

3 讨论

目前胃癌术前辅助治疗方面的研究取得了循证医学方面的证据,并被国内外临床治疗指南推荐作为标准治疗。但pCR率仍很低,需要进一步研究其他化疗方法或与其他治疗方法,如放疗、免疫治疗等联合治疗。本院自20世纪90年代开始进行胃癌术前辅助治疗的研究,当时主要为局部进展期胃癌,特别是不能手术切除的病例^[3],在增加胃癌手术切除成功率、改善预后方面取得了较好的效果,本文总结经静脉及动脉介入术前辅助治疗获得pCR的病例资料,为研究新的胃癌术前治疗方法提供参考。

3.1 化疗方案的选择

目前化疗方案主要以5-FU、顺铂为主,之前患者获得pCR的研究报道很少,如著名的MAGIC研究就没有患者获得pCR^[1],说明目前用于胃癌术前化疗的方案有待改善。近年来用于晚期胃癌或胃癌术后辅助化疗的新药不断涌现,如奥沙利铂^[4]、紫杉醇类^[2]、伊立替康^[5]、S-1^[6]、卡培他滨^[7]等,也逐渐应用于术前化疗。Biffi等^[8]以多烯紫杉醇为主的TCF方案应用于局部进展期可切除胃癌的术前化疗中,术后病理提示pCR率达到11.7%,明显高于目前已报道的其他化疗方案,说明TCF方案用于术前化疗有一定优势。

3.2 化疗途径的选择

目前已有的胃癌化疗途径除静脉化疗外还有动脉介入化疗及腹腔灌注化疗。经动脉介入化疗时药物首先到达靶器官,瞬间的药物分布浓度可提高数倍或数十倍,药物不经全身循环途径,到达靶器官时与蛋白结合的药物也较静脉给药低得多,药物效价提高2~22倍,疗效可提高4~10倍^[9],因此可能增加术前化疗的pCR率。但是目前尚未见经静脉与动脉介入途径化疗的疗效对比研究,无法明确何种化疗途径在术前化疗pCR率方面更具有优势。Brenner等^[10]对进展期胃癌的Ⅱ期临床试验采用术前进行2

个周期的顺铂+氟尿嘧啶方案化疗,术后5~10d开始进行3个周期的腹腔灌注氟尿嘧啶+亚叶酸钙化疗,术前及术后化疗均耐受好,中位随访时间43个月,存活率39.5%,认为该方案能使进展期胃癌患者获益,但是目前尚未有术前腹腔灌注化疗用于胃癌术前治疗的研究。

3.3 术前综合治疗模式

目前已有的肿瘤治疗方法均已在胃癌术前治疗中进行了有益的探索,如放疗、免疫治疗等。如在结肠直肠癌中广泛应用的术前同步放化疗也已应用于胃癌,并取得了可喜的疗效。综合已有文献报道,局部进展期胃癌患者术前放化疗获得了>15%的pCR率,如Stahl等^[11]对低位食管腺癌及贲门癌的术前化疗与联合放化疗对比的Ⅲ期临床研究发现,术前联合放化疗组的pCR率明显优于术前单纯化疗组(15.6% vs 2.0%)。van Hagen等^[12]对食管及食管胃结合部癌的临床研究采用术前化疗(卡铂+紫杉醇)并行同步放疗,pCR率达到29%。此外在免疫治疗方法用于胃癌术前治疗方面也进行了有益探索,如Cesana等^[13]对胃癌患者术前应用低剂量白细胞介素2(IL-2)治疗,能激活外周血及肿瘤周围淋巴细胞数量,但未能改善预后。术前联合应用免疫治疗及化疗方面也进行了相关研究,如Safran等^[14]对胃食管癌术前联合应用卡铂+紫杉醇+同步放疗+Cetuximab,临床缓解率为70%,pCR率达到27%。

3.4 获得pCR后的治疗方法探讨

术前化疗后手术范围是否需要根据疗效进行调整甚至免于手术是曾经存在争议的话题,但目前较为统一的观点是应按照治疗前分期进行手术,即仍需接受标准的D2根治术。本组16例原发灶pCR患者中有2例术后病理检查淋巴结仍然有癌转移(TON+),说明胃癌术前化疗后原发灶和转移淋巴结的反应程度并不一致,因此有必要后续进行标准的根治性手术切除。此外,pCR作为术前治疗患者预后良好的标志仍需通过前瞻性随机临床研究来进一步证实,而且手术后病理是目前判断pCR的唯一准确标准,因此,在尚未找到确切可靠的疗效评估标准之前,手术治疗还是必需的。术后辅助治疗方面,目前已有的临床研究大部分采用了追加完成所有化疗周期数。本组病例中有8例术前分期为T2N0M0,术后病理分期为TON0M0的病例未接受进一步化疗而直接进行随访,存活率为100%,提示术前分期较早且经术前化疗获得pCR的病例不经术后辅助化疗仍能获得长期生存,因此有必要进行相关的临床试

验以获得循证学依据。

目前相关临床研究中单纯应用术前化疗的胃癌 pCR 率方面尚不能令人满意,而联合化疗、放疗及免疫治疗的术前综合治疗模式将是今后努力的方向。胃癌 pCR 患者的后续治疗方案,如手术及术后辅助治疗等,仍需要更多的循证医学依据。

[参考文献]

- [1] 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
- [2] Ajani JA, Winter K, Okawara GS, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(24): 3953-3958
- [3] 刘福坤, 李国立, 黎介寿, 等. III、IV 期胃癌新辅助化疗后再手术疗效的临床研究 [J]. *外科理论与实践*, 2003, 8(1): 25-27
- [4] Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(1): 36-46
- [5] Ilson DH. Phase II trial of weekly irinotecan/cisplatin in advanced esophageal cancer [J]. *Oncology (Williston Park)*, 2004, 18(Suppl 14): 22-25
- [6] Sakuramoto S, Sasako M, Yamauchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(18): 1810-1820
- [7] Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/Cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(4): 666-673
- [8] Biffi R, Fazio N, Luca F, et al. Surgical outcome after docetaxel-based neoadjuvant chemotherapy in locally advanced gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(7): 868-874
- [9] 刘福坤, 姚学权. 胃癌的新辅助化疗 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2006, 13(1): 17-20
- [10] Brenner B, Shah MA, Karpeh MS, et al. A phase II trial of neoadjuvant cisplatin-fluorouracil followed by postoperative intraperitoneal floxuridine-leucovorin in patients with locally advanced gastric cancer [J]. *Ann Oncol*, 2006, 17(9): 1404-1411
- [11] Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(6): 851-856
- [12] van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(22): 2074-2084
- [13] Cesana GC, Romano F, Piacentini G, et al. Low-dose interleukin-2 administered pre-operatively to patients with gastric cancer activates peripheral and peritumoral lymphocytes but does not affect prognosis [J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(4): 1295-1304
- [14] Safran H, Suntharalingam M, Dipetrillo T, et al. Cetuximab with concurrent chemoradiation for esophagogastric cancer: assessment of toxicity [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 70(2): 391-395

[收稿日期] 2013-02-21

欢迎投稿 欢迎订阅