

·讲 座·

进展期胃癌术式选择及术中腹腔化疗探析

张高嘉 郭建生 王 仆 郝希山

天津市肿瘤防治重点实验室 天津医科大学附属肿瘤医院综合外科 (天津市 300060)

摘要 阐述晚期胃癌TNM IV期,其复发形式多见于腹膜播散性转移和种植,并影响预后之重要因素。即使进行根治术,亦仅称之为非治疗性切除术。进展期胃癌进行广泛淋巴清扫价值始终存在分歧和争议。侵出浆膜之患者其五年治疗率低下。肉眼腹膜种植者,腹腔游离癌细胞近乎100%。伴随侵出面积增大,其治疗率而降低。肿瘤标志物监测诸如TPA,CA724,CA242,CA199以及CEA等,睿智据理规范和启迪术式及术中化疗之实施,选定多元化特异性高的标志物检测,可提高敏感性,皆阳性者则诊断无疑。临床残留癌细胞是客观存在,术中第一时间强烈干预腹腔内置入抗癌药物为最理想。诸如MMC-CH,CDDP,Vp16以及区域性缓释化疗抗肿瘤植入剂Sinofuan等不乏为首选。晚期胃癌循规蹈矩进行D2或D3术式,难以达到期望阈值。D2术式不能提高患者生存率。D1,D2术式术后生存率统计学上分析无明显差异。淋巴清扫仅有助于病理分期确切性,偏倚扩大根治术,善其预后难以期待。

关键词 晚期胃癌 肿瘤标志物 术中腹腔化疗

Surgical Procedure Selection and Intraoperative Intra-abdominal Chemotherapy for Patients with Advanced Gastric Cancer

ZHANG Gaojia, GUO Jiansheng, WANG Pu, HAO Xishan

Corresponding author: ZHANG Gaojia, E-mail: sxj@yahoo.com.cn

Department of Surgery, Cancer Institute and Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300060, China

Peritoneal dissemination is commonly found in stage 4 gastric cancer patients and it is a key factor in the prognosis of advanced gastric cancer. Radical resection for gastric cancer is still controversial and is considered a palliative procedure. In patients with tumors penetrating through the serosa, the 5-year survival rate is low. Isolated cancer cells almost always exist when peritoneal metastasis is detectable by the naked eye. Patients with more tumor invasion out of the stomach have a lower survival rate. Combined use of biomarkers TPA, CA242, CA212, CA199, and CEA can increase the sensitivity of diagnosis. When residual tumor is clinically confirmed, intraoperative peritoneal chemotherapy should be administered. Anti-cancer agents such as MMC-CH, CDDP, VP-16 and controlled-release Sinofuan can be used. For patients with advanced gastric cancer, it is hard to predict the outcome of traditional D2 or D3 radical resection. D2 resection does not increase patient survival. No statistical significance was found in survival rates between D1 and D2 resection. Lymph node resection is only helpful for the identification of precise pathological staging. Expanded radical resection does not improve the survival of patients with advanced gastric cancer.

Keywords Advanced gastric cancer; Tumor marker; Intraoperative intra-abdominal chemotherapy

胃癌仍属于人类主要癌症的死亡原因之一,中国尤为凸显,一旦确诊50%均属晚期,所谓晚期AGC(Advanced gastric Cancer),即T_{4a},N₂₋₃,P₁₋₃,S₂₋₃,TNM IV期。复发形式多见于腹膜播种性转移和种植,尤以浆膜浸润者,难以摆脱腹膜散植之厄运,系影响预后重要因素。惯性思维,予以所谓根治术,长期追踪40%的上述患者复发,其中80%的有远处转移,40%局部复发^[1]。胃癌的早期诊断至关重要,合理选择术式根治,疗效毋庸置疑,应予以肯定。至于AGC者预后欠佳,伴有侵出浆膜者尤甚,即使循规蹈矩进行D2或D3术式,亦难以达到期望之效

果。侵出浆膜且盆底ECC或局部转移种植,粟粒状结节,其术式选择与预后生存率无关,临床上仅能达到改善生存质量而已^[2,3]。迄今为止AGC的诊疗仍处于生存期低迷滞后态势。

鉴证临床病理生物学行为,诸如侵出浆膜与否,腹腔内脱落癌细胞(ECC)阴、阳性,以及肿瘤标志物TPa T1MP CA724 Ca242 Ca199,CEA及芯片等睿智据理,启迪规范术式施以手术和术中腹腔化疗。与其超根治或绝对根治术,不如行以相对根治术,恰如其分选择术式,加之术中腹腔置药等列为首选,对AGC者有所助益,反之实有削足适履之嫌。

循证籍鉴于兹,示以诊疗佐据,侵出浆膜与否是影响预后的重要因素,加之术中淋巴管切断癌细胞外溢,以及瘤组织溢出血液淤腹腔。即使进行所谓治愈性切除术,大部分患者均在2~3年内复发,甚至死亡,侵出浆膜并游离于腹腔时,发生腹膜种植、转移已于肯定^[4~6]。古贺报道^[7],癌细胞侵出浆膜后,腹腔种植播散,其发生率占50%,术中即使肉眼观察未发现腹腔种植,腹腔洗净液癌细胞阳性报告不乏其人。饭冢等^[4]称,侵出浆膜阴性者,术后恢复良好,其5年治愈率80%。而阳性者5年治愈率在50%以下,其复发形式,几乎均为腹膜种植,肉眼观腹膜种植者其腹腔游离癌细胞近乎100%。侵出浆膜面积大小与预后有密切相关性,盆腔癌细胞(ECC)阳性,随侵出面积增大而阳性率上升。20cm²以下者阳性率20%,20cm²以上者其阳性率33.0%,其2年生存率明显低下^[8]。国内徐惠绵等^[9]报告,S⁺者胃癌脱落细胞阳性率43.2%,侵出面积>20cm²以上者EEC阳性率>60%,Takahashi发表^[10]113例,侵出浆膜者3年生存率亦仅20%。且称浸润面积少者,血行转移再发为少见,面积广者腹膜播种者增多。

肿瘤侵犯深度(S)与ECC之关系,侵出浆膜后ECC阳性率,随侵犯深度而逐渐上升,侵至与侵出有明显差异,侵出面积越大,预后越差,<16cm²中位生存期33个月,>16cm²中位生存期14个月($P<0.05$)。北村等报告^[11]S₀者ECC1.1%,S₁45.6%,之阳性率。饭冢等认为^[12]肉眼观浆膜浸润度S₁以下者,腹腔EEC未发现。而S₂者则ECC为27%。亦有报告^[13]观点与之有悖,貌似肉眼浆膜完整,其实已被各种水解酶诸如 β -葡萄糖醛酸酶,酸性磷酸酶等溶解,癌细胞裸露并脱落于腹腔,S₂已成定论。徐氏报告^[9]S⁺胃癌ECC阳性率43.2%,浸润面积>20cm²以上者其ECC阳性率大于60%。朱氏报导^[14],14 000例AGC胃癌根治术后复发率50%~70%,主要原因是机体内亚临床癌灶的存在。其云,腹膜复发50.4%,局部复发25.9%,16组淋巴转移21.3%~39.0%,血型转移(肝转移)4.7%。微观角度观察晚期胃癌,所谓根治术期望清扫所有瘤细胞是虚幻自慰。亚临床残留癌细胞是客观存在的,常规细胞学检查淋巴结阴性者,其中30%为阳性。RT-PCR微小癌灶检出率30%(45/150),而常规细胞学其阳性率为12.7%(19/150)。进展期胃癌进行广泛淋巴结清扫价值始终存在分歧和争议,D2术式不能提高患者术后生存率,D1、D2术式术后生存率统计学上分析,无明显差异^[15]广泛淋巴结清扫,仅有助于病理分期的确切性,逆向偏倚扩大根治术,善其预后,难

以期待。

肿瘤标志物另类选择与筛选,前沿思维枚不胜举,略陈如下窥视一斑。CEA,胃癌血清中CEA敏感性为13%~35.7%,因其有假阳性,诸如消化性溃疡,肝胆疾患,肠上皮化生等,均可一过性中度升高,故CEA不能作为AGC的特殊指标。

然而,血清CEA与胃癌的分期呈现显著的正相关,在一定程度上反映了胃癌的发展阶段和生物学特征,胃癌根治与姑息切除,血清CEA值均显著下降,CEA含量与胃癌生存期有明显的相关性^[16]。

胃癌血清CA199敏感性为13.3%~40.6%,其水平与敏感度随胃癌TMN分期递增而升高,IV期者和肝转移尤为明显,CEA、CA199联合检测,胃癌术后复发敏感性为85.3%^[17],对术后监护及治疗可起重要的作用。YoshikaWa等报道^[18]TIMP(Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1),CEA和CA199三者对预示腹膜转移有相似敏感性,三种标志物检测腹膜转移占73.3%,肿瘤复发者占88.8%。

Ubukata报道^[19],术前检测156例胃癌患者,CA-724、CEA、CA199对临床有效性进行对比,示CA724敏感性高于CA199,与CEA相似,对于浸润者CEA、CA724联合检测诊断价值予以肯定。

CA724诊断胃癌的敏感性为59%~96%,特异性为95%~100%,复发性胃癌敏感性为60%~90%,其峰值高低提示肿瘤浸润,转移的负荷情况且CA724敏感度高于CEA。

TPA(Tissue Polypeptide Antigen血清组织多肽)其阳性率上升与分期相平行的关系,伴随胃癌的进展而上升^[20]。涉谷智颜^[21]亦有雷同不悖上述见解。TPA在侵出浆膜或未侵出浆膜在统计学上有显著差异($P<0.01$),TPA值呈现阳性,则断然肯定盆腔,Dougla's窝细胞阳性。CA242有关报道^[22],对270例胃癌和32例胃癌进行检测,敏感性33.7%,CA242水平值与阳性率TNM分期同步递增,且IV期者尤为凸现,CA242与CEA联合检测其敏感性为89.1%。

叶颖江等报道^[23],CA199、CA242、CEA、CA125、CA153五项联合检测,恶性者明显高于良性组($P<0.01$)肿瘤切除后,标志物水平显著下降,术后未降者,转移与复发为68.8%,而术后再升高者,复发转移率为77.78%,并认为多种肿瘤标志物检测,对胃癌复发和转移之诊断有一定价值。5项指标全部 $\geq$ 临界值为阳性,其特异度为92.15%,阳性率预测为84.67%,准确率为77.91%。Lai称^[24]CA724、CEA、CA199、TPA、CA125联合检测其敏感性分别为16.4%、31.4%、16.11%、31.6%和6%,联合后检测敏

感性为 56.5%。Marrelli 报道^[25]术前检测 CEA、CA199、CA724 血清水平,三者之一为阳性者,即使确诊早期癌,仅为属于复发高危组。涵盖上述,说明同时选定多元化,特异性高的肿瘤标志物检测,可提高敏感性,皆为阳性者,则诊断无疑。对诊断,治疗以及预后评估有所助益。

亚临床残留癌细胞是客观存在的,术中第一时间腹腔内置药强烈干预为最理想。腹腔置药化疗起始于 1984 年,Takahashi 等^[26]首次采取 MMC—CH 治疗 AGC,近 100 例置药患者,其中 51 例获得良好疗效。谷天理等^[27]测试腹腔游离癌细胞的活性,较为活跃,然而接触 MMC 后癌细胞的活性明显低下,据此腹腔置药,可称之预防和治疗腹腔种植有效手段之一。对 S₂,P₀者术中腹腔置入 MMC40mg 加 NS1000ml,60 分钟后,由腹腔再引出检测回收率,MMC 为 18.4%,即 81.6%由腹腔吸收且无明显不良反应^[28]。梁寒等^[30]论述 MMC—CH 腹腔化疗具有以下特点:1)具有大量微孔,可以吸附大量抗癌药。2)抗癌药缓释作用,游离 MMC 浓度长时间维持恒定水平,其吸附和释放过程中,生物学活性可以达到 99%。3)MMC—CH 颗粒不能通过毛细血管壁入血,而保留在腹腔和淋巴结内。4)时效性强,在腹腔形成粘连前进行,使药物均匀广泛布局于腹腔内。Sakakibara 等^[29]同样报告 50 例,4 例长期存活 39~80 个月,对照组,未接受 MMC—CH,腹腔化疗者,其生存期未能超过 24 个月,同时称云,P₃者腹腔播散性种植,腹腔化疗不能提高生存率。梁寒等报道^[30]术中 MMC—CH 腹腔置入预防复发的结果。置药组和对照组各 62 例,两组 3~5 年生存率分别为 70.16%,44.51%和 27.09%,14.45%。置药组较对照组 3、5 年生存率分别提高 43.07%及 30.06%, $P=0.0004$ 。赵海平等^[31]临床报道 72 例 AGC 病例,分为 MMC—CH 组和单纯热灌组均采取 D2 术,MMC—CH 组和对照组患者的 3~5 年生存率分别为 49.24%、43.36%和 43.46%和 35.58%。置药组较对照组的 3、5 年生存率分别提高 5.78%和 7.88%, $P<0.05$ 。

笔者^[32]术中腹腔注入 CDDP、VP16,观察随访 100 例(置药组,对照组各 50 例)。3、5 年生存率分别为 40%、26%和 20%、6%,术中腹腔置药明显优于对照组($P<0.05$)。

三尺井清司等^[14]亦充分的肯定腹腔置药组比对照组生存期延长,报告腹腔置入 MMC—CH 后 5 年生存率Ⅲ期由 32.4%升至 54.7%($P<0.01$)Ⅳ期由 8.1%升至 11.5%。Ⅲ、Ⅳ期分别提高 22.3%和 3.4%,并认为其适应症:1)年龄 70 岁以下。2)心肺、肝肾功能正常。3)术中所见 P₀₋₃,H₀,S₂-S₃。确认腹腔置

药对浆膜浸润之胃癌有预防和治疗效果。

AGC,尤以侵出浆膜者,其预后极差,逆向自许,理论上应予肯定,施以任何术式,均不能称之为根治术,归结为非治愈性切除术范畴为宜。叠加析解肿瘤标志物临床之应用,追踪观察,术前、术中以及术后亚临床癌灶癌细胞微转移,对预后评估,肿瘤进展态势考量得以可靠论证。合理标记模式,相互补阙整合,丰实检测手段,筛选敏感性特异性高的肿瘤标志物,对研究监测术前、术中以及术后预防与治疗应属日臻上乘之举,具有启迪,导向至关重要的临床价值。

AGC 的治疗,迄今尚无规范性治疗标准,所谓根治术,微观角度观察期望清扫所有癌细胞是虚幻自慰。术中腹腔化疗置药,疗效充分界定,MMC—CH,CDDP,VP16,区域性缓释化疗抗肿瘤植入剂 sinofuan 等不乏为首选,实施中将会进一步探索拓展和认知。

参考文献

- 1 叶坤辉,安理.胃癌分子靶治疗药物的新进展[J].临床肿瘤学杂志,2007,12(1):1-10.
- 2 Glimelius B, Ekström K, et al. Hoffman K. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer[J]. Ann Oncol, 1997, 8(2): 163-168.
- 3 Ajani JA. Chemotherapy for gastric carcinoma:new and old options[J]. Oncology(Williston Park), 1998, 12(10 Suppl 7): 44-47.
- 4 饭冢保夫,山村秉彦,镰田阳.胃癌における腹腔游离癌细胞预后[J].癌の臨床,1981,29(15):1808.
- 5 三轮晃一,北村秀夫,荻野茂.腹腔内游离癌細胞の意义[J].日癌治,1980,6(10):616.
- 6 刘庆华,陈峻青.胃癌腹腔内游离癌细胞与预后:(附 100 例临床报告)[J].中国实用外科杂志,1996,16(10):616-617.
- 7 古贺成昌.再发胃癌の治療[J].臨床外科,1984,39(11):1567.
- 8 雷哲明.胃癌手術例における胃周囲およびグラス窩洗滌細胞診の意义[J].日消外会志,1985,23(3):273.
- 9 徐惠绵,王剑峰,王振宇.CEA mRNA,CEA 蛋白及細胞学检测胃癌腹腔液中游离癌细胞评价[J].中华肿瘤杂志,2000,21(1):45-47.
- 10 Takahashi T, Hagiwara A, Shimotsu M, et al. Prophylaxis and treatment of peritoneal carcinomatosis: intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C bound to activated carbon particles[J]. World J Surg, 1995, 19(4): 565-569.
- 11 北村正次,荒井邦佳,岩崎善毅.胃癌の术中腹腔内洗净細胞診の意義[J].癌の臨床,1994,40(3):302-305.
- 12 饭冢保夫,松井孝夫,广网保明.浆膜癌浸润面积から見た胃癌患者の预后[J].癌の臨床,1987,23(3):2000-2005.
- 13 王剑峰,徐惠绵,吴涛.RT-PCR 检测胃癌腹腔液中癌细胞 CEA mRNA,MRNA 的表达预测腹膜转移的研究[J].中国肿瘤临床,2000,27(7):511-513.
- 14 三尺井清司,高桥俊雄,小島治,进行度においた胃癌治療の評価と今後の問題点[J].日消外会志,1994,27(4):952-956.
- 15 朱正纲.应进一步提高胃癌综合治疗的疗效[J].中华胃肠外科杂

- 志,2007,10(5):403-406.
- 16 李 岩.血清胃癌肿瘤标志物的临床价值[J].继续医学教育,2006,20(3):58-62.
 - 17 张 伟,王安琼.胃癌术后随诊中CEA和CA(199)联合检测的临床意义[J].四川肿瘤防治,2004,17(4):229-230.
 - 18 Yoshikawa T, Saitoh M, Tsuburaya A, et al. Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in the plasma of patients with gastric carcinoma. A possible marker for serosal invasion and metastasis [J]. Cancer, 1999, 86(10): 1929-1935.
 - 19 Ubukata H, Katano M, Motohashi G, et al. Evaluation of CA72-4 as a tumor marker in patients with gastric cancer[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2003, 30(11): 1821-1824.
 - 20 小川健治,成高义彦,湖山信笃.胃癌大肠癌における腫瘍マーカーの臨床の有用性について進行度の観測[J].癌の臨床,1985,3(6):2640.
 - 21 涉谷智彦,山本悟.胃癌症例におけるTPAの臨床の検討[J].日消外杂志,1984,17(4):236.
 - 22 卢忠,芦加荪.CA199和CA242与胃癌病程发展关系[J].江西医学检测,2003,21(4):253-254.
 - 23 叶颖江,王衫,高志海,等.胃癌和大肠癌患者血清肿瘤标志物联合检验的临床意义[J].中华普通外科杂志,2006,21(4):272-274.
 - 24 Lai IR, Lee WJ, Huang MT, et al. Comparison of serum CA72-4, CEA, TPA, CA19-9 and CA 125 Levels in gastric cancer patients and correlation with recurrence[J]. Hepatogastroenterology, 2002, 49(46): 1157-1160.
 - 25 Marrelli D, Roviello F, De Stefano A, et al. Prognostic significance of CEA, CA19-9 and CA72-4 preoperative serum levels in gastric carcinoma[J]. Oncology, 1999, 57(1): 55-61.
 - 26 Takahashi T, Hagiwara A, Ito T. Intraabdominal administration of MMC adsorbed on activated carbon for management of carcinomatous peritonitis[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 1984, 11(8): 1550-1556.
 - 27 谷天理,竹内隆,安岛新一.胃癌における腹腔内游离癌細胞の活性について[J].癌の臨床,1991,25(2):101-106.
 - 28 平冢正弘,小川明孝,大东弘明.胃癌术后腹膜再发防止を目的とした,mitomycin腹腔内大量投入における投入量安全性[J].日癌志,1998,23(7):1574-1579.
 - 29 Sakakibara T, Ozama T, Ozaki K, et al. Four long-surviving cases of gastric cancer with peritoneal dissemination treated by intraperitoneal administration of mitomycin C adsorbed on activated carbon particles[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 1993, 20(11): 1700-1702.
 - 30 梁 寒,王 仆,王晓娜,等.活性炭吸附丝裂霉素C腹腔化疗预防进展期胃癌术后复发[J].中华外科杂志,2003,41(4):274-277.
 - 31 赵海平,欧阳晓辉,孟兴凯.胃癌根治术中腹腔温热化疗结合MMC-CH疗效评价[J].中国肿瘤临床,2006,33(2):84-86.
 - 32 张高嘉,孔大陆,王 仆.胃癌浆膜侵出对策之探讨(附100例报告)[J].中国肿瘤临床,2000,27(4):274-275.
 - 33 Bonenkamp JJ, songun I, Hermans J, et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients[J]. Lancet, 1995, 345(8952): 745-748.

(2008-06-13收稿)

(2008-08-20修回)

(董恒磊校对)

(上接第1316页)

- Biol Phys. 2006, 64(3): 862-868.
- 12 Burrige N, Amer A, Marchant T, et al. Online adaptive radiotherapy of the bladder: small bowel irradiated-volume reduction [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 66(3): 892-897.
 - 13 Sonke JJ, Zijp L, Remeijer P, et al. Respiratory correlated cone beam CT[J]. Med Phys, 2005, 32(4): 1176-1186.
 - 14 Sidhu K, Ford EC, Spirou S, et al. Optimization of conformal thoracic radiotherapy using cone-beam CT imaging for treatment verification[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 55(3): 757-767.
 - 15 Haasbeek CJ, Lagerwaard FJ, Cuijpers JP, et al. Is adaptive treatment planning required for stereotactic radiotherapy of stage I non-small-cell lung cancer[J]? Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007, 67(5): 1370-1374.
 - 16 Ramsey CR, Langen KM, Kupelian PA, et al. A technique for adaptive image-guided helical tomotherapy for lung cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 64(4): 1237-1244.

(2008-05-27收稿)

(2008-08-22修回)