

# 进展期胃癌患者腹腔镜微创切除术前应用新辅助化疗的效果分析

杨立平\*, 李晓峰, 耿兴隆, 秦伟, 戴勇, 党宝宝#, 杨生虎, 韩云, 董晋(青海大学附属医院腹部腔镜外科, 西宁 810001)

中图分类号 R453.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)27-3797-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.27.15

**摘要** 目的:观察进展期胃癌患者腹腔镜微创切除术前应用新辅助化疗的疗效和安全性。方法:回顾性分析93例进展期胃癌患者资料,按治疗方案的不同分为单纯组(55例)和联合组(38例)。单纯组患者均行腹腔镜微创切除术治疗。联合组患者于腹腔镜微创切除术前给予亚叶酸钙注射液 $400\text{ mg/m}^2$ +奥沙利铂注射液 $85\text{ mg/m}^2$ ,静脉滴注2 h,  $d_1$ +氟尿嘧啶注射液 $2\ 400\text{ mg/m}^2$ ,静脉滴注46 h,  $d_2$ ,2周为1个疗程,共2~4个疗程,后隔4周行腹腔镜微创切除术。两组患者术后均给予肠外营养、预防性抗炎等常规治疗,并于术后行6个疗程奥沙利铂+卡培他滨方案或替吉奥+奥沙利铂方案化疗。观察联合组患者的临床疗效及不良反应发生情况,两组患者的手术时间、术中失血量、术中输血、切除范围、中转开腹情况、淋巴结清扫数目、完整切除情况、术后首次排气时间、恢复流质进食时间、术后住院天数及并发症发生情况。结果:联合组患者客观缓解率为44.8%,疾病控制率为92.2%,发生I级不良反应23例次、II级13例次、III级3例次。联合组患者完整切除率显著高于单纯组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组患者手术时间、术中失血量、术中输血率、切除范围、中转开腹率、淋巴结清扫数目、术后首次排气时间、恢复流质进食时间、术后住院天数、并发症发生率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:腹腔镜微创切除术前采用亚叶酸钙、奥沙利铂、氟尿嘧啶新辅助化疗方案用于进展期胃癌的疗效显著,可提高术中完整切除率,且未增加不良反应的发生。

**关键词** 进展期胃癌;新辅助化疗;亚叶酸钙;奥沙利铂;氟尿嘧啶;疗效;安全性

## Analysis of the Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced Gastric Carcinoma Patients before Laparoscopic Minimally Invasive Resection

YANG Liping, LI Xiaofeng, GENG Xinglong, QIN Wei, DAI Yong, DANG Baobao, YANG Shenghu, HAN Yun, DONG Jin (Dept. of Endoscopic Surgery of Abdomen, the Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810001, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To observe the efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric carcinoma patients before laparoscopic minimally invasive resection. **METHODS:** In retrospective analysis, 93 patients with advanced gastric carcinoma were divided into single group (55 cases) and combined group (38 cases). Single group received laparoscopic minimally invasive operation. Combination group was given Tetrahydrofolate injection  $400\text{ mg/m}^2$ +Oxaliplatin injection  $85\text{ mg/m}^2$ , i.v., 2 h,  $d_1$ . Fluorouracil injection  $2\ 400\text{ mg/m}^2$ , i.v., 46 h,  $d_2$ . A treatment course lasted for 2 weeks, both received 2-4 courses of treatment and 4 weeks later received laparoscopic minimally invasive resection. Both groups received routine treatment as parenteral nutrition and preventive anti-inflammation. They were given oxaliplatin+capecitabine or gimeracil oteracil potassium capsule+oxaliplatin chemotherapy for 6 courses. Clinical efficacies and ADR of combination group were observed. Operation time, intraoperative blood loss, intraoperative blood transfusion, resection range, conversions to laparotomy, the number of lymph node dissection, complete resection and postoperative first exhaust time, the time of fluid feeding recovery, the length of hospital stay and complications were observed in 2 groups. **RESULTS:** The objective remission rate and disease control rate of combination group were 44.8% and 92.2%; there were 23 case time of grade I ADR, 13 case time of grade II ADR and 3 case time of grade III ADR. Complete resection rate of combination group was significantly higher than that of single group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). There

with advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of six trials[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012, 70(6):861-873.

\* 主治医师, 硕士研究生。研究方向:普通外科。电话:0971-6230831。E-mail:66236986@qq.com

# 通信作者:副主任医师。研究方向:普通外科。电话:0971-6230829。E-mail:664763852@qq.com

[13] Morizane C, Okusaka T, Ueno H, *et al.* Phase I/II study of gemcitabine as a fixed dose rate infusion and S-1 combination therapy (FGS) in gemcitabine-refractory pancreatic cancer patients [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 69(4):957-964.

(收稿日期:2016-12-08 修回日期:2017-07-18)

(编辑:陈宏)

was no statistical significance in operation time, intraoperative blood loss, intraoperative blood transfusion, resection range, conversions to laparotomy, the number of lymph node dissection, postoperative first exhaust time, the time of fluid feeding recovery, the length of hospital stay or the incidence of complications between 2 groups ( $P>0.05$ ). CONCLUSIONS: For advanced gastric carcinoma patients before laparoscopic minimally invasive resection, tetrahydrofolate, oxaliplatin and fluorouracil neoadjuvant chemotherapy show therapeutic efficacy and can improve the rate of complete resection without increasing the incidence of ADR.

**KEYWORDS** Advanced gastric carcinoma; Neoadjuvant chemotherapy; Tetrahydrofolate; Oxaliplatin; Fluorouracil; Therapeutic efficacy; Safety

新辅助化疗(Neoadjuvant chemotherapy, NC)是指在实施手术或放疗等局部治疗前进行的全身化疗,其目的是缩小癌灶,尽可能杀灭看不见的转移细胞,以利于后续的手术、放疗等。NC在食管癌<sup>[1]</sup>、乳腺癌<sup>[2]</sup>的应用中具有显著效果,具有提高肿瘤切除率,改善患者预后的优点。对于早期胃癌患者常行手术切除,无需术前NC;对于进展期胃癌患者,虽然手术切除仍是主要的治疗方法,但随着近年来对NC的重视,其在进展期胃癌治疗中的应用也呈现出逐年增加趋势<sup>[3]</sup>。亚叶酸钙+奥沙利铂+氟尿嘧啶(FOLFOX6)方案是常用的胃癌NC方案。腹腔镜微创切除术是早期胃癌的首选治疗方法之一,疗效虽已得到广泛认可,但对于进展期胃癌患者难度较大,效果尚待明确。在本研究中,笔者分析了进展期胃癌腹腔镜微创切除术前应用FOLFOX6NC方案的疗效和安全性,旨在为临床提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

回顾性分析2013年1月—2016年2月我院收治的93例进展期胃癌患者资料,其中男性61例,女性32例;年龄20~65岁,平均(46.8±11.2)岁。按治疗方案的不同将所有患者分为联合组(38例)和单纯组(55例)。两组患者性别、年龄、体质量指数(BMI)等基本资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过。

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)经病理及影像学检查确诊为原发性胃癌;(2)UICC分期为ⅡB~ⅢC期;(3)行腹腔镜微创切除术;(4)根据患者的意愿,部分患者在术前行2~4个疗程的FOLFOX6NC方案;(5)临床及随访资料完整、可靠。排除标准:(1)既往有化疗、放疗、生物治疗、免疫治疗等肿瘤治疗史;(2)未完成NC。

### 1.3 治疗方法

单纯组患者均行腹腔镜微创切除术治疗。联合组患者于腹腔镜微创切除术前给予亚叶酸钙(重庆药友制药有限公司,规格:10 mL:0.1 g,批准文号:国药准字H20010615)400 mg/m<sup>2</sup>+奥沙利铂注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,规格:100 mL:0.1 g,批准文号:国药准字H20050962)85 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注2 h, d<sub>1</sub>+氟尿嘧啶注射液(上海旭东海普药业有限公司,规格:10 mL:0.25 g,批准文号:国药准字H31020593)2 400 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注

表1 两组患者基本资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 Comparison of baseline data between 2 groups ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	联合组(n=38)	单纯组(n=55)
男性/女性,例	24/14	37/18
年龄,岁	45.3±10.1	47.8±7.1
BMI,kg/m <sup>2</sup>	23.2±4.6	22.1±3.8
美国麻醉医师协会分级,例(%)		
Ⅰ级	8(21.0)	9(16.4)
Ⅱ级	27(71.1)	38(69.1)
Ⅲ级	3(7.9)	8(14.5)
合并基础疾病,例(%)	9(23.7)	17(30.9)
肿瘤位于胃部的位置,例(%)		
上	6(15.7)	9(16.4)
中	12(31.6)	11(20.0)
下	20(52.7)	35(63.6)
肿瘤直径,cm	5.5±1.6	5.1±1.8
分化程度		
中、高分化	19(50.0)	22(40.0)
低分化	19(50.0)	33(60.0)
脉管癌栓阳性,例(%)	15(39.5)	24(43.6)
国际抗癌联合会(UICC)分期,例(%)		
Ⅱ期	6(15.7)	9(16.4)
Ⅲ期	32(84.3)	46(83.6)

46 h, d<sub>2</sub>, 2周为1个疗程,并于第2个疗程结束后行计算机断层扫描、超声胃镜等检查,若出现癌灶增大、远处转移、浸润加深、癌胚抗原明显升高等表现则转为手术治疗,若肿瘤未进展则再行2个疗程NC,后隔4周行腹腔镜微创切除术。两组患者术后均给予肠外营养、预防性抗炎等常规治疗,并于术后行6个疗程的奥沙利铂+卡培他滨(XELOX)或替吉奥+奥沙利铂(SOX)方案化疗。

### 1.4 观察指标

观察两组患者手术时间、术中失血量、术中输血和切除范围及中转开腹情况、淋巴结清扫数目、完整切除情况、术后首次排气时间、恢复流质进食时间、术后住院天数,记录两组患者的并发症发生情况。

### 1.5 疗效判定标准

按实体瘤疗效评价标准(RECIST)分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)<sup>[4]</sup>。客观缓解率(RR)=(CR例数+PR例数)/总例数×100%。疾病控制率(DCR)=(CR例数+PR例数+SD例数)/总例数×100%。

### 1.6 不良反应

按照世界卫生组织(WHO)抗癌药物常见不良反应分级标准<sup>[4]</sup>分为0~Ⅳ级。

## 1.7 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用  $t$  检验;计数资料以率表示,采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 联合组患者临床疗效

联合组患者 RR 为 44.8%, DCR 为 92.2%, 详见表 2。

表 2 联合组患者临床疗效 [ $n=38$ , 例(%)]

Tab 2 Clinical efficacy of combination group [ $n=38$ , case(%)]

分级	CR	PR	SD	PD	RR, %	DCR, %
ⅡB	1(2.6)	1(2.6)	3(7.8)	1(2.6)	5.2	13.0
ⅢA	1(2.6)	5(13.3)	4(10.5)	1(2.6)	15.9	26.4
ⅢB	0(0)	5(13.3)	5(13.3)	1(2.6)	13.3	26.6
ⅢC	0(0)	4(10.5)	6(15.7)	0(0)	10.4	26.2
合计					44.8	92.2

### 2.2 不良反应

联合组患者发生 I 级不良反应 23 例次、II 级 12 例次、III 级 3 例次,出现的不良反应经对症处理后均好转,未出现化疗相关死亡,详见表 3。

表 3 联合组患者不良反应发生情况(例次)

Tab 3 Occurrence of ADR in combination group (case time)

不良反应	I 级	II 级	III 级
血液系统			
中性粒细胞减少	3	4	0
贫血	2	1	1
血小板减少	2	1	0
白细胞减少	1	0	0
非血液系统			
恶心	4	2	0
纳差	3	2	1
呕吐	2	2	0
色素沉着	2	0	0
腹泻	1	1	0
肝毒性	1	0	1
神经毒性	1	0	0
黏膜炎	1	0	0
合计	23	13	3

### 2.3 两组患者术中术后相关指标比较

联合组患者完整切除率显著高于单纯组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组患者手术时间、术中失血量、术中输血率、切除范围、中转开腹率、淋巴结清扫数目、术后首次排气时间、恢复流质进食时间、术后住院天数比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),详见表 4。

### 2.4 两组患者并发症发生率比较

联合组患者出现 3 例肺炎、3 例切口感染、2 例胸腔积液、1 例腹腔感染、1 例十二指肠残端瘘、1 例吻合口出血,并发症发生率为 28.9%;单纯组患者出现 4 例切口感

表 4 两组患者术中术后相关指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 4 Comparison of intraoperative and postoperative related indexes between 2 groups( $\bar{x} \pm s$ )

项目	联合组( $n=38$ )	单纯组( $n=55$ )
手术时间, min	239.3 $\pm$ 78.3	206.8 $\pm$ 82.6
术中失血量, mL	142.3 $\pm$ 78.6	118.2 $\pm$ 58.5
术中输血, 例(%)	5(13.2)	5(9.1)
切除范围, 例(%)		
远端胃	26(68.4)	32(58.2)
全胃	12(31.6)	23(41.8)
中转开腹, 例(%)	6(15.8)	13(23.6)
淋巴结清扫数目, 枚	21.2 $\pm$ 9.6	24.5 $\pm$ 8.1
完整切除, 例(%)	31(81.6)*	34(61.8)
术后首次排气时间, d	3.2 $\pm$ 1.4	2.8 $\pm$ 1.1
恢复流质进食时间, d	3.9 $\pm$ 1.5	3.4 $\pm$ 1.2
术后住院天数, d	14.2 $\pm$ 4.6	12.9 $\pm$ 3.9

注:与单纯组比较, \* $P < 0.05$

Note: vs. single group, \* $P < 0.05$

染、2 例吻合口瘘、2 例肺炎、1 例胸腔积液、1 例腹腔感染、1 例十二指肠残端瘘、1 例血栓形成,并发症发生率为 21.8%。两组患者并发症发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。所有并发症均经对症处理后好转,未有患者出现围术期死亡。

## 3 讨论

国内外多个研究均肯定了 NC 在胃癌治疗中的应用价值,其可降低进展期胃癌的 TNM 分期,改善切除效果,延长无进展生存时间(PFS)与总生存时间(OS),延缓患者的生命<sup>[5-7]</sup>。Ychou M 等<sup>[8]</sup>多中心三期临床研究表明,NC 联合手术用于胃癌或食管胃结合部腺癌患者的术后 PFS、OS 和 5 年生存率均显著高于单纯手术者,远期预后令人满意。李涛等<sup>[9]</sup>研究表明,进展期胃癌患者采用 SOXNC 方案可提高有效率、根治性零级切除率及完整切除率,并降低不良反应发生率。也有研究结果表明,NC 能显著提高进展期胃癌患者的根治性手术率和生存率<sup>[10]</sup>。

目前,对于胃癌患者是否适合行 NC,主要依靠临床 TNM 分期和患者的意愿。我国 2011 年的《胃癌诊疗规范》指出,NC 适合于 T<sub>3</sub>~T<sub>4</sub> N<sub>1</sub>~N<sub>3</sub> M<sub>0</sub> 期的局部进展期胃癌患者<sup>[11]</sup>。欧洲指南认为,所有高于 T<sub>1</sub>N<sub>0</sub> 期的可切除胃癌患者均适合行 NC<sup>[12]</sup>。本研究严格按照我国 2011 年的《胃癌诊疗规范》<sup>[11]</sup>,对 T<sub>3</sub>~T<sub>4</sub> N<sub>1</sub>~N<sub>3</sub> M<sub>0</sub> 期的局部进展期胃癌患者自行决定是否在术前行 NC。

国内外对进展期胃癌行何种 NC 方案仍未统一,以氟尿嘧啶与铂类为主的化疗方案仍是当前治疗胃癌的基础方案。FOLFOX 化疗方案根据给药剂量和时间的不同可分为 FOLFOX1~7 系列方案, FOLFOX6 方案将氟尿嘧啶的给药次数减为 1 次,且连续静脉滴注的剂量

提高至 2 400 mg/m<sup>2</sup>,持续 46 h,旨在降低中性粒细胞减少的发生风险,且临床实行更加简单易行。奥沙利铂是第 3 代铂类化疗药,其主要通过产生水化衍生物而作用于 DNA,形成链内与链间交联,抑制 DNA 的合成,从而产生抗肿瘤活性与细胞毒作用,与顺铂相比,奥沙利铂抑制 DNA 的能力及细胞毒性作用更强,且不良反应更少。氟尿嘧啶是第 1 个人工合成的抗嘧啶类药物,临床应用较为广泛,其可特异性地作用于 S 期细胞,与铂类药物联合具有协同作用。亚叶酸钙是氟尿嘧啶的生化调节剂,与氟尿嘧啶合用能促进胸苷酸合成酶与氟尿嘧啶脱氧核苷酸的稳定结合,从而提高氟尿嘧啶的治疗效果。贺新伟等<sup>[13]</sup>研究表明,术前采用 FOLFOX6NC 方案治疗进展期胃癌的疗效更加显著,术后的肿瘤进展时间、生存时间、预后均可得到显著改善。

本研究结果显示,联合组患者 RR 为 44.8%,DCR 为 92.2%;联合组患者完整切除率显著高于单纯组,差异有统计学意义;两组患者并发症发生率比较,差异无统计学意义。安全性方面,联合组患者发生 I 级不良反应 23 例次、II 级 13 例次、III 级 3 例次。这提示,术前 NC 可提高完整切除率,降低不良反应的发生,这可能与术前给予 NC 可降低临床分期有关,尤其是对于浸润较深、淋巴结转移较多的 III C 期患者,NC 可有效控制复发风险患者的微小转移癌灶。

腹腔镜微创切除术近年来发展迅猛,其手术效果与安全性越来越得到临床的认可<sup>[14]</sup>,但对于进展期胃癌患者 NC 联合腹腔镜微创切除术的效果研究较少。本研究结果显示,两组患者手术时间、术中失血量、术中输血率、切除范围、中转开腹率、淋巴结清扫数目、术后首次排气时间、恢复流质进食时间、术后住院天数比较,差异均无统计学意义。这提示,术前行 NC 对术中术后相关指标无显著影响。

综上所述,腹腔镜微创切除术前 FOLFOX6NC 方案用于进展期胃癌的疗效显著,可提高完整切除率,且未增加不良反应的发生。由于本研究纳入的样本量较小,中心单一,且回顾性分析的患者资料存在选择偏倚,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

## 参考文献

[1] 吕会来,张丽,温士旺,等.紫杉醇联合顺铂新辅助化疗用于进展期食管癌的临床观察[J].中国药房,2016,27(18):2500-2502.  
[2] 冯宇,赵霞,吕淑贞,等.表柔比星联合多西他赛新辅助化疗对乳腺癌患者癌组织 Ki-67 表达的影响及意义[J].山东医药,2016,56(24):63-65.

[3] Greenleaf EK, Hollenbeak CS, Wong J. Trends in the use and impact of neoadjuvant chemotherapy on perioperative outcomes for resected gastric cancer: evidence from the American College of Surgeons National Cancer Database [J]. *Surgery*, 2016, 159(4): 1099-1112.  
[4] 万德森.临床肿瘤学[M].2 版.北京:科技出版社,2005: 348-349.  
[5] Ronellenfitch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, et al. Perioperative chemo (radio) therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 31(5): CD008107.  
[6] Yamamoto M, Rashid OM, Wong J. Surgical management of gastric cancer: the East vs. West perspective[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2015, 6(1): 79-88.  
[7] Xiong B, Ma L, Cheng Y, et al. Clinical effectiveness of neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer: an updated meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2014, 40(10): 1321-1330.  
[8] Yehou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC anti FFCD multicenter phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(13): 1715-1721.  
[9] 李涛,陈凜.SOX 方案新辅助化疗应用于进展期胃癌的有效性和安全性研究[J].中华胃肠外科杂志,2011,14(2):104-106.  
[10] 寿涛,平竹仙,陈炜,等.新辅助化疗对局部进展期胃癌手术和生存率影响的 Meta 分析[J].中国老年学杂志,2012, 32(16):3414-3416.  
[11] 中华人民共和国卫生部医政司.胃癌诊疗规范:2011 年版[J].中国医学前沿杂志:电子版,2012,4(5):62-71.  
[12] Waddell T, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2014, 40(5): 584-591.  
[13] 贺新伟,薛迪新.改良 FOLFOX6 新辅助化疗与术后化疗治疗进展期胃癌的临床效果比较[J].中国医药导报, 2014,(32):17-20.  
[14] Lianos GD, Rausei S, Ruspi L, et al. Laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: current evidences[J]. *In J Surg*, 2014, 12(12): 1369-1373.

(收稿日期:2016-12-14 修回日期:2017-07-14)

(编辑:陈宏)