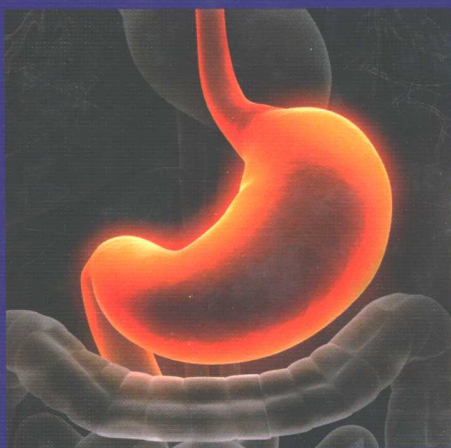


林超鸿 秦环龙 编著

胃肿瘤治疗学

WEI ZHONG LIU ZHI LIAO XUE



上海交通大学出版社
SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY PRESS

胃肿瘤治疗学

林超鸿 秦环龙 编著

上海交通大学出版社

内 容 提 要

本书介绍胃肿瘤的解剖学基础、病因、临床病理学、分子生物学、临床表现和诊断、围术期处理、外科治疗,常见并发症和处理、肿瘤化疗、介入治疗、放射治疗、生物治疗、营养支持治疗、中医中药治疗,等等,反映了国内外胃肿瘤学的新理论、新治疗方法等,有助于读者了解胃肿瘤治疗学的新进展。

本书适合于高等医学院校学生及肿瘤专业医师参考。

图书在版编目(CIP)数据

胃肿瘤治疗学 / 林超鸿, 秦环龙编著. —上海:
上海交通大学出版社, 2013
ISBN 978-7-313-09575-6

I. ①胃… II. ①林… ②秦… III. ①胃肿瘤—治疗学 IV. ①R735.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 073139 号

胃肿瘤治疗学

林超鸿 秦环龙 编著

上海交通大学出版社出版发行

(上海市番禺路 951 号 邮政编码 200030)

电话: 64071208 出版人: 韩建民

常熟市华通印刷有限公司印刷 全国新华书店经销

开本: 889 mm×1194 mm 1/16 印张: 21.25 字数: 620 千字

2013 年 9 月第 1 版 2013 年 9 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-313-09575-6/R 定价: 88.00 元

版权所有 侵权必究

告读者: 如发现本书有印装质量问题请与印刷厂质量科联系
联系电话: 0512-52391383

主 编 林超鸿 秦环龙

编辑委员会 (以章节编发先后为序)

林超鸿	教授	上海交通大学附属第六人民医院 上海中大肿瘤医院
王承泰	副教授	上海交通大学附属第六人民医院
鲍萍萍	副主任医师	上海市疾病预防控制中心
郑 莹	研究员	上海市疾病预防控制中心
金 凡	研究员	上海市肿瘤研究所
秦环龙	教授	同济大学附属第十人民医院
周晓明	讲师	上海交通大学医学院
王建华	研究员	上海交通大学医学院
邹 扬	副教授	上海交通大学附属第六人民医院
郑成竹	教授	上海第二军医大学附属长海医院
戴坤扬	副教授	上海交通大学附属第六人民医院
徐幼龙	副主任医师	上海市长宁区中心医院
刘福坤	教授	南京中医药大学附属医院
刘文韬	博士	上海交通大学医学院附属瑞金医院
刘泰福	教授	复旦大学附属肿瘤医院
吴国豪	教授	复旦大学附属中山医院
王羲明	教授	上海中医药大学附属市中医医院
周平红	副教授	复旦大学附属中山医院
朱正钢	教授	上海交通大学医学院附属瑞金医院
丁友成	副教授	同济大学附属东方医院
高仁元	硕士	上海交通大学附属第六人民医院
张 鹏	博士	同济大学附属第十人民医院

主 编 简 介



林超鸿,男,1933年9月出生于福建省仙游县。1953年毕业于福建医学院。曾任上海市第六人民医院主任医师;上海第二医科大学(现为上海交通大学医学院)市六临床医学院外科教授、研究生导师;《肿瘤杂志》编委等职。现任上海中大肿瘤医院顾问。1959年首先阐明脾切除术后发热原因和防治方法。1962年阐明胆囊管部分梗阻综合征发病机制。1963年开展胰十二指肠切除合并门静脉切除和移植术。1968年开展胃癌淋巴结转移研究,首创胃癌选择性D₃手术。同年首创保留胰腺清除脾动脉干淋巴结胃癌切除术。1976年在中国首先采用区域性动脉灌注化疗药物(介入治疗)治疗晚期胃癌。1976年开展“无瘤技术”和腹腔温热灌洗化疗,预防胃肠道癌肿腹腔种植转移。1979年建立中国第一株SGC-7901胃腺癌细胞株。1985年首创保留脾、胰清除脾门和脾动脉干淋巴结胃癌切除术。领导胃肿瘤小组的胃癌手术合并化疗、放疗和免疫等综合治疗达到国际先进水平。累计发表论文80余篇。先后获得中央卫生部一等奖、上海市科技进步二等奖、中华医学科技三等奖和上海医学科技三等奖等。



秦环龙,男,1965年生。主任医师、教授、博士生导师。1997年6月毕业于上海医科大学(现为复旦大学医学院)。2007年在美国哈佛大学医学院进行短期学习。从事外科临床工作20余年,擅长胃肠肿瘤的手术治疗,精于危重患者的肠外营养治疗。现为上海市第十人民医院院长。目前担任中华医学会儿肠外肠内营养分会委员及青年委员会副主任委员,上海肠外肠内营养分会副主任委员兼秘书长,《中华临床营养杂志》副主编;《中华普通外科杂志》等8种杂志编委。先后在国际重要学术期刊发表SCI论著40余篇,累计发表学术论文180余篇。先后承担科技部863计划、973项目及国家自然科学基金项目,上海市科委重大及重点项目,上海市国际合作项目,上海市科委卫生科技发展重点项目等累计20余项。曾入选教育部新世纪优秀人才培养计划,上海市优秀学科带头人,上海市卫生系统百名跨世纪优秀学科带头人培养计划,承担过上海市青年科技启明星计划和跟踪计划,拥有国家专利6项,获全国和上海市医药卫生系统先进个人荣誉称号。先后获得教育部科技进步一等奖、上海医学科技进步二等奖和三等奖,中华医学科技三等奖、上海医学科技三等奖等。

序

胃癌是中国常见恶性肿瘤之一,其病死率占各种恶性肿瘤之首位。中国胃癌防治研究工作起步远较食管癌、肝癌等为晚。20世纪60年代开始,北京、天津、上海、沈阳和南京等地医务人员,逐步开展了胃癌诊治工作。到70年代,随着纤维胃镜的引进、试制和不断普及,全国各地陆续对胃癌进行了普查、诊断、治疗和预防的研究。1978年各地学者组织起来,成立了全国胃癌协作组,在北京召开第一届胃癌学术会议,制订了全国胃癌协作方案,规范及统一登记表格,促进了防治研究工作。在此基础上先后召开了多次会议,在胃癌防治方面取得了一定成效。多年来,在全国胃癌工作者的努力下,各省、自治区纷纷成立了胃癌协作组,早期胃癌发现逐渐增多,其中有些还是微小胃癌。同时开展胃癌根治手术(D₂、D₃手术)为主综合治疗,提高胃癌术后生存期。此外,还建立了胃癌细胞株、胃癌动物模型,在单克隆抗体及胃癌基因研究方面也取得了重大进展。

上海市第六人民医院在胃癌防治、研究方面开展较早,40余年来在胃癌诊治方面做出了不少成绩,目前林超鸿等教授在多年工作积累的基础上,学习和吸收国内、外学者在胃癌防治中的经验,还根据作者自己多年来实践经验和科研成果编著成专著,在许多方面提出了新的见解和自己的观点。

本书内容广泛、丰富、全面,图文并茂,内容涉及胃癌流行病、分子生物学基础、病理学分期进展、诊断和治疗、外科手术治疗、腹腔温热灌注化疗、腹膜种植转移防治、胃癌化疗和介入治疗、术中放疗和生物治疗等;同时对胃其他肿瘤诊断与治疗给予一定篇幅介绍。阅读后能开阔眼界,增长见识,实为国内不可多得的胃肿瘤治疗专著。

吴超

2013年5月于上海

前 言

胃肿瘤是中国常见恶性肿瘤之一,其中胃癌在中国的发病率和病死率均居恶性肿瘤的首位,对中国人民健康是一种严重威胁。新中国成立后,在党和政府的关怀和支持下,广大医务人员开展胃癌诊断和治疗的研究,开展大规模的流行病学和病因学的调查研究,也曾经开展一些胃癌普查工作,取得了一定的成绩,但与国外一些医学发达国家相比,尚存在一定的差距。尤其是中国开展胃癌普查存在一些困难,因而临床发现的胃癌 80%以上是中晚期进展期胃癌,在中小城市和广大农村发现的胃癌 90%以上为进展期胃癌,与日本发现的胃癌 70%左右为早期胃癌相比存在较大差距。由于进展期胃癌治疗较为困难,治疗结果很不满意。因此,除积极开展胃癌普查,提高早期胃癌诊断水平外,进行进展期胃癌治疗研究,提高患者生活质量和生存期,仍是当务之急。近 30 余年来,国内外学者积极进行进展期胃癌治疗的研究,在胃癌合理胃淋巴结切除范围;保留脏器功能的根治手术;腹膜种植转移的防治;胃癌以手术为主配合化疗、放疗、免疫、生物等综合治疗都取得了可喜的成果。鉴于国内尚无胃肿瘤手术及综合治疗专门著作,为了帮助广大医务人员了解国内外在胃肿瘤治疗的研究成果,掌握以外科手术为主综合治疗技术,进一步提高中国胃肿瘤的治疗水平。上海市第六人民医院胃肿瘤研究小组并邀请了有关专业的知名专家、教授,编写了这部《胃肿瘤治疗学》专著。

本书内容特点大体可归纳为以下几点:① 外科手术治疗,以应用解剖学、病理组织学、免疫生物学和分子生物学为基础,对各种手术术式和具体操作过程,以及术后并发症的预防和处理方法,做详细介绍。同时用一定篇幅介绍近年来保留脏器功能胃癌根治手术方法、操作过程和适应证。② 基础理论与临床实践相结合,普及与提高相结合,突出以外科手术治疗为主,配合化疗、放射治疗、免疫治疗、生物治疗、中医中药等综合治疗措施。③ 本书编写中,主要参考国内外各种标准术式和综合治疗经验以及研究的成果,结合我院胃肿瘤研究小组 40 多年来研究成果和临床经验总结,希望能对广大医务人员有所帮助,为提高中国胃肿瘤治疗水平,做些小小贡献,起到抛砖引玉的作用。

本书可供高等医学院校、教学医院以及市、县基层医院普通外科、肿瘤内外科、放疗科以及从事胃肿瘤研究人员参考查阅。

本书在编写过程中得到张鹏博士的大力协助,在此表示衷心感谢。本书执笔者虽然尽了最大努力,由于编者水平有限,可能还存在一定缺点和不足之处,诚恳地希望读者提出批评、指正。

林超鸿

2013 年 5 月

目 录

第一章 概论	1
第一节 胃癌治疗的现状	1
第二节 胃癌治疗的进展	1
第二章 胃癌应用解剖学基础	7
第一节 胃的形态分布	7
第二节 胃的组织结构	8
第三节 胃的生理	10
第四节 胃的发生及其系膜韧带形成的演变	13
第五节 胃的血管和分布	14
第六节 胃的神经分布	16
第七节 胃淋巴的分布	17
第八节 胃各部位、各组淋巴结、血管走行与各部韧带的关系	22
第三章 胃癌流行状况及病因学研究	23
第一节 胃癌流行状况	23
第二节 胃癌病因的流行病学研究	28
第四章 胃癌临床病理学	37
第一节 早期胃癌	37
第二节 进展期胃癌	38
第三节 胃癌临床病理分期	41
第四节 胃癌病理分期、生物学行为与预后的关系	47
第五节 胃癌浸润与转移	51
第六节 胃癌的淋巴结转移	52
第五章 胃癌的分子生物学基础	58
第一节 概述	58
第二节 与胃癌相关的癌基因	58
第三节 与胃癌相关的抑癌基因	61
第四节 其他基因在胃癌发生中的作用	65
第六章 胃癌临床表现、诊断	68
第一节 胃癌临床表现	68
第二节 胃癌症状学临床意义	69

第三节 胃癌诊断	70
第七章 胃癌围术期处理	77
第一节 手术前准备	77
第二节 手术后处理	79
第三节 特殊患者的处理	84
第四节 手术危机的定量评估	94
第八章 胃癌的外科治疗	97
第一节 胃癌的外科治疗简史与研究进展	97
第二节 胃癌手术适应证和禁忌证	98
第三节 胃癌手术的基本要求和准则	98
第四节 胃癌根治切除术	99
第五节 全胃切除术后消化道重建	112
第六节 胃癌姑息性手术	116
第七节 胃癌手术方法和综合治疗的选择	117
第八节 缝、吻合器在胃外科手术中的应用	117
第九节 胃癌的腹腔镜手术治疗	126
第九章 胃肿瘤手术后常见并发症及处理	132
第一节 胃肿瘤术后近期并发症	132
第二节 胃肿瘤术后远期并发症	139
第十章 胃癌化学治疗	145
第一节 胃癌化学治疗适应证及禁忌证	145
第二节 胃癌化疗的种类与方法	145
第三节 常用胃癌化疗方案	161
第十一章 胃癌腹腔化疗	166
第一节 腹腔内温热化疗原理	166
第二节 腹腔化疗种类和实施方法	167
第三节 腹腔化疗的临床应用	169
第十二章 胃癌的介入治疗	171
第一节 胃癌介入治疗基础	171
第二节 介入化疗作用机制研究	174
第三节 胃癌介入化疗	175
第四节 胃动脉内栓塞化疗	183
第十三章 胃癌的放射治疗	185
第一节 引言	185
第二节 胃癌放射治疗的发展	185

第三节 胃癌放射治疗的种类	185
第四节 胃非霍奇金淋巴瘤的治疗	188
第十四章 胃癌的生物治疗	190
第一节 肿瘤的免疫治疗	190
第二节 胃癌的基因治疗	194
第十五章 肿瘤患者营养支持	203
第一节 肿瘤患者营养不良的原因及发生机制	203
第二节 营养不良的危害及营养治疗的作用	211
第三节 癌性恶病质的防治对策	219
第十六章 中医中药在胃癌治疗中的应用	223
第一节 中医学对胃癌的记载和论述	223
第二节 胃癌的中医中药治疗	225
第三节 胃癌的中西医结合治疗	228
第四节 中医中药与放疗结合治疗胃癌	231
第十七章 胃癌内镜治疗	233
第一节 概述	233
第二节 内镜高频电黏膜切除术	233
第三节 内镜黏膜下剥离术	237
第四节 微波疗法	244
第五节 激光疗法	245
第六节 冷冻疗法	247
第七节 经内镜药物注射疗法	248
第十八章 晚期胃癌的治疗	251
第十九章 残胃癌的治疗	257
第二十章 胃癌复发的治疗	263
第二十一章 胃肠道恶性肿瘤腹膜种植转移的预防和治疗	268
第一节 腹膜的基础理论	268
第二节 胃肠道恶性肿瘤腹膜转移和复发机制	270
第三节 胃肠道恶性肿瘤腹膜转移的诊断	271
第四节 胃肠道恶性肿瘤腹膜转移的治疗	274
第二十二章 胃非上皮性肿瘤	280
第二十三章 原发性胃恶性淋巴瘤	284

第二十四章 胃类癌	291
第二十五章 胃上皮性良性肿瘤	296
第二十六章 食管胃交界腺癌	299
第二十七章 胃肠道间质瘤	302
第二十八章 胃肠神经内分泌瘤	309
第一节 流行病学	309
第二节 分子遗传学机制	309
第三节 肿瘤的命名、分类和分级	310
第四节 胃肠道分布的神经内分泌瘤	311
第五节 常见的胃肠神经内分泌瘤临床表现	312
第六节 胃肠神经内分泌瘤的诊断	313
第七节 胃肠神经内分泌瘤的治疗	316
第二十九章 胃癌的分子靶向治疗	319
名词索引	325

第一章 概 论

第一节 胃癌治疗的现状

自 1881 年 Brillroth 成功施行胃癌切除术至今已有百余年,前半个世纪,由于切除后并发症和病死率高,切除范围不够,胃癌治疗效果不满意。近半个世纪来,由于临床诊断、病理组织学、麻醉、输血、补液、抗生素和外科技术的发展,改进和扩大手术切除范围,加上化疗药物的问世和放射治疗的应用,手术并发症和病死率降低,治疗效果逐步提高。尤其是近 30 余年,诊断技术进步,特别是纤维、电子胃镜和双对比胃钡餐应用,胃癌普查开展,早期胃癌的发现逐渐增多;对胃癌淋巴转移的深入研究,对淋巴转移有新的认识,提出合理胃和淋巴结切除范围;对同时开展胃癌腹膜种植转移防治研究,加上肿瘤生物学和免疫学的发展,新的化疗药物和新的放射原;以及免疫和生物治疗的应用,保留脏器功能的根治手术相继问世,胃癌治疗取得显著成绩。主要表现在手术率、切除率、根治切除率以及 5 年生存率均有显著提高。早期胃癌的比例增加,对局限于胃黏膜层的早期胃癌,采用胃镜下局部电切术或保留迷走神经肝支和腹腔支的胃切除术。部分进展期胃癌采用选择性 D₃ 手术,保留部分正常胃组织。对未侵及胰腺、脾脏的局限型胃贲门、胃体癌,采用保留胰腺或胰脾清除脾动物干淋巴结或脾动脉干和脾门淋巴结的胃癌切除术,减少术后并发症,特别是糖尿病发生。对有腹主动脉周围淋巴结转移患者开展 D₄ 手术。改进胃切除术和全胃切除术后胃肠道重建方法,重视胃癌患者的营养支持,提高患者术后生活质量。

在中国,胃癌普查尚未大规模开展,早期胃癌的发现在大城市仅占 10%~15%,中小城市和广大农村所占比例就更少,因而临床收治患者中、晚期进展期胃癌占 85%~95% 以上,治疗较为困难。加上多数医疗单位胃癌淋巴结切除范围不够;又缺乏综合治疗措施,除少数重点研究单位根治切除 5 年生存率在 50% 以上,一般医疗单位根治切除 5 年生存率仅在 20%~30%,在广大农村医疗单位就更低。因此进一步提高胃癌治疗疗效,是摆在我们面前亟待解决的任务。总之,胃癌治疗应以合理胃和淋巴结切除的外科治疗为主,配合化疗、放疗、免疫、生物以及中医中药等综合治疗,是今后提高胃癌疗效的主要方向。

第二节 胃癌治疗的进展

一、外科手术治疗

1881 年,Brillroth 成功做了胃癌切除术。1897 年,Schlatter 成功做了全胃切除术。1948 年,Brunschwig 和 Mc Neer 施行全胃合并胰脾联合切除术。1951 年,Havey 进行胃癌合并胰十二指肠切除术。1953 年,Appleby 施行腹腔动脉根部切断整块切除淋巴结和周围软组织胃癌切除术。中国 1953 年顾恺时采用全胃切除治疗胃癌,以后又开展全胃合并被侵脏器联合切除术治疗胃癌。1964 年,傅培彬根据胃癌淋巴结转移研究开展扩大淋巴结切除根治术。20 世纪 50 年代,日本开始胃癌淋巴结转移研究,于 1985 年 1 月修订 11 版《胃癌处理规约》中,将胃周淋巴结分为 18 组,并划定每组的部位与胃上、中、下 3 个区。按肿瘤在胃 3 个区为界限,将淋巴结由近及远分为 3 个站(分别用 N₁、N₂、N₃ 表示)来表示胃癌区域淋巴结转移程度,再按所切除淋巴结站别,定出手术切除程度以 R 表示。清除胃周相应第 1 站淋巴

结称为Ⅰ式手术(R_1),同时清除胃周相应第2、第3站淋巴结称为Ⅱ式(R_2)、Ⅲ式(R_3)手术。日本胃癌研究会于1993年6月修订第12版《胃癌处理规约》中规定胃周淋巴结分为20组,将各组淋巴结分为1、2、3、4站(分别用 N_1 、 N_2 、 N_3 、 N_4 表示)。分别行清除第1、2、3、4站淋巴结手术,分别称为根治Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ式手术(简称 D_1 、 D_2 、 D_3 、 D_4 式)。2011年6月在*Gastric Cancer*(《胃癌》)杂志上公布了日本胃癌学会的日本胃癌分类规约指南,废止了以往在日本长期使用的解剖学N分期方法,改为根据淋巴结转移区域个数确定N分期方法,从而使新分期能够充分反映预后状态。 N_1 期:1~2个区域性淋巴结有转移; N_2 期:3~6个区域淋巴结有转移; N_3 期: ≥ 7 个区域淋巴结有转移; N_{3a} 期:7~15个区域淋巴结有转移; N_{3b} 期: ≥ 16 个区域淋巴结有转移。同时公布了胃癌远端胃切除术、近端胃切除术和全胃切除术的 D_1 、 D_1 扩大、 D_2 手术淋巴结清扫范围。20世纪60年代末中国林超鸿通过1498例胃癌淋巴结转移研究,发现除全胃癌外,一般淋巴结转移仍有一定规律性,在此基础上设计了选择性 D_3 术式,其术式特点是将转移较多的第1站、第2站淋巴结全部切除,第3站转移率高的几组淋巴结常规切除,转移率低的淋巴结和16组淋巴结根据术中判断有无转移(必要时冷冻切片),结合临床病理因素,决定是否予以切除,术后并发症和病死率与 D_1 、 D_2 术式无统计学差异,手术创伤较 D_3 术式小,又能避免一部分患者不必要的全胃切除,术后生活质量较好。术后5年生存率较 D_1 、 D_2 术式高,有显著统计学差异,与 D_3 术式5年生存率无统计学差异。通过长期临床观察,能提高Ⅲ期胃癌生存期。同期,林超鸿依据胃的淋巴不流入胰腺内;胃贲门、胃体癌和全胃癌侵入胰腺机会不多,为5.7%(24/439);切除脾动、静脉不会引起胰体尾部坏死,设计保留胰腺清除脾动脉干淋巴结的胃癌切除术(简称保胰法)。术后并发症和糖尿病发生明显低于胰脾联合切除胃癌手术(简称胰脾切除法),保胰法与胰脾切除法两组脾门和脾动脉干淋巴结转移率基本类似,但保胰法术后并发症明显低于胰脾切除法,而保胰法术后5年和10年生存率比胰脾切除法高,适用于BorrmannⅠ、Ⅱ、Ⅲ型胃癌。1985年,林超鸿在保胰法基础上,根据脾脏是一个重要免疫器官,在动物实验和临床资料发现脾脏对肿瘤生长和转移有密切关系,结合胃贲门癌、胃体癌和全胃癌侵入胰脾机会不多,分别为5.7%(24/439)和2.3%(10/439)胃淋巴不流入胰腺和脾脏内。6条犬先清除脾门和脾动脉干淋巴结后,将脾脏和胰体尾联合切除,以0.2cm距离进行连续切片,未发现胰腺和脾动、静脉及其分支有残留淋巴结。用流式细胞仪和Leu系列单抗检测胃癌切脾和保脾患者外周血T细胞和IL-2R,发现保脾组CD4、CD4/CD8比值和IL-2R均较切脾组高,有显著统计学差异。设计胃癌保留胰脾清除脾门和脾动脉干淋巴结切除术,术后并发症较保胰法和胰脾联合切除法低;病死率低于胰脾联合切除法,术后5年生存率与保胰法相似,但较胰脾联合切除法高,有显著统计学差异。术后有利于免疫功能恢复,适用于BorrmannⅠ、Ⅱ、Ⅲ型胃癌。近年来,日本及国内对局限于胃黏膜层微小胃癌,采用内镜下黏膜切除或剥离术,其他类型胃黏膜癌,采用保留迷走神经肝支和腹腔支的 D_1 或 D_1^+ 胃切除术或开展腹腔镜下胃癌切除术。近年来,日本通过腹主动脉周围淋巴结(16组)研究,开展腹主动脉周围淋巴结清除手术(D_4 术式)。1993年6月日本修订的第12版《胃癌处理规约》中提供腹主动脉周围淋巴结清除手术的解剖学基础。日本高桥俊雄应用微粒子活性炭(CH_{40}),注入胃浆膜下,观察胃壁内淋巴引流径路的结果,发现其他淋巴结未出现黑染,而腹主动脉周围淋巴结呈现黑染者不少。高桥滋(1990)施行腹主动脉周围淋巴结清除术(D_4)135例,切除腹主动脉周围淋巴结2114个;占全部清除胃周10513个淋巴结的20.1%,30例出现腹主动脉周围淋巴结转移(22.9%),其中第1站、第2站、第3站和第4站淋巴结均出现转移16例(53.3%),出现第2站跳跃性转移2例(6.7%),出现第3站跳跃性转移8例(26.7%),从第1站超越第2站、第3站直接转移到腹主动脉周围淋巴结3例(10%),第1站淋巴结未出现转移、从第2站直接转移到腹主动脉周围淋巴结1例(3.3%)。上述研究结果提示,胃癌淋巴结转移沿第1、2、3、4站顺序转移者约占50%,而呈跳跃性转移到腹主动脉周围淋巴结也不少。因而认为胃癌浸润深达 S_1 以上时, N_2 、 N_3 期淋巴结出现转移, N_4 期淋巴结有转移但纵隔内以及远处淋巴结未转移时、年龄 <70 岁、一般情况较好者应考虑施行腹主动脉周围淋巴结清除超扩大根治术(D_4),可能提高部分腹主动脉周围淋巴结转移者的5年生存率。近年来,日本随机对照试验JCOG9501否决预防性腹主动脉

旁淋巴结清扫术能获益。

对于晚期胃癌,尤其是Ⅳ期胃癌治疗,过去存在不同意见,经过长期临床实践,只要患者全身情况许可,局部病灶条件许可,应积极争取切除胃原发灶和可以切除的转移灶,但全胃切除应慎重。能消除因癌肿引起出血、梗阻,减轻患者肿瘤负荷量。术前、术中、术后合并化疗、放疗、免疫等综合治疗,术后生存期长于未治组、单纯剖腹探查、短路手术,甚至少数患者生存5年以上。

2011年6月在 *Gastric Cancer* (《胃癌》) 杂志上公布了日本胃癌学会的胃癌治疗指南: 标准胃切除,至少切除胃的2/3并进行D₂淋巴结清扫,扩大淋巴结清扫范围,包括过去划归第3站的一部分淋巴结。清扫范围包括1、3、4d、4sb、5、6、7、8a、9、11p、11d、12a淋巴结,第6组淋巴结明显转移时应同时清扫第14组淋巴结,肿瘤侵犯十二指肠时应清除第13组淋巴结。可治愈性T₂~T₄期肿瘤侵犯近端胃大弯应同时考虑通过脾切除来彻底清除第10组淋巴结。

二、化学药物治疗

胃癌的化学药物治疗已有50余年历史,最早开始为单一用药,最常用有氟尿嘧啶(5-FU)、丝裂霉素、顺铂(CDDP)、卡铂、多柔比星(阿霉素)、依托泊苷(鬼臼乙叉苷,足叶乙苷VP-16)、阿糖胞苷、亚硝胍类、喜树碱和长春新碱等。随着肿瘤细胞动力学研究进展,促使化疗由单一用药发展到联合、交替以及序贯用药,疗效由单一用药20%左右提高到40%左右,提高药物治疗有效率。近40年来随着对肿瘤化疗药物作用机制的亚细胞水平和分子水平的研究,以及临床药理学的迅速发展,体内外药敏测试,使化疗用药合理化和个体化成为可能。化疗的发展使其与手术治疗、放射治疗并列为肿瘤三大治疗手段之一。此外,新药不断问世,给药时间、给药剂量、方法和途径不断改进,以及增效药物应用,从术后辅助化疗发展到术前化疗和术中化疗(新辅助化疗),使胃癌化疗取得进展,具体表现在以下几方面: ① 生化调节剂LV(leucovorin,亚叶酸)与5-FU联合化疗,可使5-FU增效。② 大剂量CDDP与5-FU合用可起到互补协同作用,小剂量CDDP可使5-FU生化调节增效。③ 5-FU采用24h持续输注给药方法,提高抗癌作用。④ 联合用药中,近年ECF(EPI、CDDP、5-FU、CIV)及LFEP(LV/5-FU、EPI、CDDP)方案备受关注。新药伊立替康(别名CPT-11)、L-OHP、紫杉醇(taxol)和多西他赛(docetaxel)组成的联合化疗也取得较好疗效。⑤ 20世纪60年代,日本Fujimoto等用区域性动脉介入化疗治疗胃癌,术前经股动脉插管至腹腔动脉或胃左动脉化疗,可提高2年生存率。20世纪70年初,中国林超鸿采用经股动脉插管至腹腔动脉或肠系膜上、下动脉;髂内动脉的大剂量介入化疗治疗晚期胃癌伴肝、淋巴结、腹膜转移。或术中不能切除胃癌和不能切除转移灶,经胃网膜右动脉或胃左动脉、脾动脉分支插管至腹腔动脉或肝总动脉进行多次小剂量化疗,能明显减轻症状,延长生存期。小剂量多次化疗效果优于一次大剂量化疗,介入化疗次数越多疗效越好。随后又开展Ⅲ、Ⅳ期胃癌术前介入化疗和术后介入化疗,能提高手术切除率和减少复发率。⑥ 术前经内镜在癌灶周围黏膜注射5-FU、丝裂霉素C(MMC)等,客观和组织学有效率均在50%以上。1979年,中国林超鸿等采用术前口服5-FU乳剂(多相脂质体),停药后1周手术,胃癌病灶组织学有效率为25.4%;转移淋巴结有效率为30%,其中分化好腺癌有效率40.7%,优于低分化、黏液腺癌和未分化癌,服药总剂量>6000mg效果更好,服药组生存期较未服药组高。⑦ 对晚期胃癌伴腹水或术后腹膜种植引起腹水患者,采用腹腔注入卡铂和肿瘤坏死因子,能有效减轻腹水,随后经腹腔动脉、肠系膜上、下动脉介入化疗,能有效控制腹水和病灶。陈俊青对不能切除伴有腹水进展期胃癌术前采用5-FU+CDDP腹腔化疗后,切除率可提高至55%。对侵犯浆膜层胃癌术中采用43℃低渗液+卡铂、MMC冲洗腹腔,术后腹腔化疗,显示能减少腹腔种植转移。⑧ Fujimoto对腹腔有游离癌细胞、腹膜播散种植、Douglas窝转移结节或癌性腹水,应用术中腹腔内温热化疗(IPHC)治疗,不但生存期较未用IPHC治疗组高,如灌洗液中加入MMC等化疗药物,效果更好。

胃癌术前新辅助治疗和术后辅助化疗研究获得长足进展。2006年《新英格兰杂志》发表MAGIC研究结果。该研究分别于术前和术后给予3个周期ECF方案化疗,较单纯手术组不仅提高了R₀切除率

(79% vs 59%, $P=0.018$), 还明显改善进展期胃癌患者的有效生存期(PFS)和5年生存率($P=0.009$)。2007年FFCD-9703试验围术期化疗组(5-FU联合DDP方案)较单纯手术组,5年生存率提高明显(38% vs 24%)。日本JCOG001、JCOG002-DI、JCOG0210、JCOG0405的Ⅱ期研究采用顺铂、伊立替康、S-1药物进行新辅助治疗获得令人鼓舞的结果,无论是伊立替康联合顺铂、S-1单药还是S-1联合顺铂,均获得了60%以上的R₀切除率。含S-1的方案疗效更好,3/4级不良反应明显低于伊立替康联合顺铂。另一项日本新辅助DCS(多西他赛+顺铂+S-1)化疗方案Ⅱ期研究,未出现治疗相关的死亡,主要不良反应有白细胞、中性粒细胞减少、贫血、厌食、恶心、呕吐和腹泻。疾病控制率100%,总缓解率75%。68.4%患者病理分期降级、R₀切除率达到92.3%,术后绝大多数患者采用S-1单药或含S-1的方案辅助化疗,3年无病生存期(DFS)和总生存期(OS)分别达到87.1%和91.1%。术后辅助化疗的地位得到肯定。全球晚期胃癌国际协作研究组(GASTRIC)对17项比较联合术后辅助治疗与单纯手术的随机对照研究,是纳入2004~2010年3838例胃癌,以氟尿嘧啶为基础的术后辅助化疗。改善患者的生存,提高5年总生存率。2007年《新英格兰杂志》发表了日本学者进行的ACTSGC研究,接受D₂手术的Ⅱ、Ⅲ期胃癌,术后接受S-1辅助治疗1年,与单纯手术组相比,5年总生存提高了10%(71.7% vs 61.1%, HR=0.669),无复发生存也有显著提高(65.4% vs 53.1%, HR=0.653)。2012年, *Lancet* 杂志发表CLASSIC研究结果。Ⅱ、Ⅲ期胃癌D₂手术,术后接受ELOX方案化疗较单纯手术可明显提高3年DFS,初步显示可提高OS,数据仍在随访观察中。REAL-2研究比较了ECF标准方案与卡培他滨代替5-FU和奥沙利铂替代顺铂的ECF、ECX、EOF和EOX之间疗效,4种方案疗效相似、EOX方案稍具优势,且Ⅲ~Ⅳ度粒细胞和血小板计数减少较少。

三、放射治疗

以往一直认为胃腺癌对放射线敏感性低,当达到杀灭肿瘤细胞照射量时,正常胃黏膜已难以耐受,而胃周围肝胰等脏器对放射敏感性高,易引起放射性损伤,加上照射野无法包括全部肿瘤的转移灶,因而胃癌放射治疗进展不大。20世纪70年代,由于新的放射原的发现,放射生物学的进步,放射治疗方法的改进,特别是直线加速器应用,放射治疗作为综合治疗手段之一得到肯定。术前胃腺癌放射剂量以40 Gy为宜,能使60%以上患者的原发灶不同程度地缩小,胃钡餐检查60%患者显示充盈缺损缩小;溃疡变浅,胃壁变软,胃腔扩大。胃镜检查约85%患者溃疡变小变浅,能提高5.3%~20%切除率,能提高5年生存率11%左右。但胃黏液腺癌和印戒细胞癌对放射不敏感,不宜进行放疗。胃癌术中放疗是在胃原发灶和转移淋巴结切除后,在直视下用限光筒对准病灶和淋巴引流靶区实施一次大剂量照射(20~40 Gy),临床结果显示,大多数报道能提高Ⅱ、Ⅲ期胃癌10%~20%的5年生存率,少数报道也可提高Ⅳ期胃癌5年生存率。院资料显示能提高Ⅱ、Ⅲ期胃癌5年生存率14.4%~20%,Ⅲ期胃癌采用D₂术式加术中放疗的1~5年生存率均较单纯D₂手术有显著提高,5年生存率提高达24.3%。而采用选择性D₃术式加术中放疗较单纯选择性D₃手术后仅3~4年的生存率提高,有显著统计学差异。由于手术打击、体力下降,患者往往难以承受,所以胃癌术后放疗较少采用,多为术中不能切除胃癌或残留肿瘤术中照射后的不足剂量,以银夹标记,术后从体外补充照射剂量达到60 Gy可提高疗效。近年来应用最先进放疗技术如三维适形放疗(3D-CRT)和调强放疗(IMRT),扩大胃癌术前和术后放疗适应证。

四、免疫生物学治疗

近十余年来以生物反应调节剂为主的免疫治疗日益受到重视,已成为肿瘤综合治疗的一个组成部分。主要有以下几方面:①细胞因子过继治疗,主要有转移因子、干扰素、白细胞介素、肿瘤坏死因子等。②微生物及其产物,主要有BCG类、短小棒状杆菌、溶白性链球菌SU(OK-432)、云苓多糖-K(PSK)、香菇多糖、红色奴卡菌及其细胞壁、高聚金葡素等。如与化学药物合并应用能提高疗效和延长生存期,香菇多糖(lentinan)、OK-432、干扰素等已得到临床肯定。短小棒状杆菌、高聚金葡素等对消除

胸腔积液、腹水有较好疗效。此外,白介素-Ⅱ(IL-2)还可增加某些化疗药物疗效。③ 肿瘤杀伤细胞过继治疗,最有前途有 LAK、Mφ、NK、TIK 和 TIL 细胞,其中 LAK、TIL 细胞在临床中应用最多,对晚期肿瘤取得一定疗效。隋雨辰曾用 LAK 细胞及 rIL-2 和林超鸿曾用 TIL 细胞进行胃癌根治切除后腹腔灌注预防腹膜种植转移取得较好结果。④ 免疫导向治疗,是指用单克隆抗体为载体,将细胞毒性物质带到肿瘤病灶,特异地杀伤瘤细胞,目前仍在临床探索中。⑤ 肿瘤特异性主动免疫(ASI),将手术切除肿瘤组织制备成瘤苗。近年来,已用经放射线照射、丝裂霉素 C 处理后的活瘤细胞;生化提纯的瘤细胞表面抗原;癌基因的基因工程产物;人工合成的肿瘤多肽抗原和肿瘤抗原内影像单抗疫苗等,通过动物 ASI 试验,能使荷瘤动物生存期和生存率明显提高,已进入Ⅲ期临床试验中。

五、胃内镜治疗

近年来随着内镜技术的进步和内镜器械的改进和发明,在内镜超声和内镜染色的配合下,早期胃癌没有淋巴结转移患者采用内镜黏膜切除术(EMR)和内镜黏膜下剥离术(ESD)治疗快速发展,取得较好疗效。同时采用腹腔镜进行早期胃癌切除术也快速发展。

六、中医学治疗

近年来有报道对进展期胃癌,采用手术切除、化疗和中医中药综合治疗,生存期优于单纯手术切除和化疗,这可能与提高机体免疫功能有关。此外,中医学治疗在减轻化、放疗副作用方面取得较好效果。

(林超鸿)

参 考 文 献

- [1] 尾谷 纮. 胃癌外科の历史と现在[J]. 外科治疗, 1982, 47: 133.
- [2] Schlatter C. Esophagoenterostomy after total extirpation of the stomach[J]. Lancet, 1898, 1: 141.
- [3] Brunschwig A. Pancreato-gastrectomy and splenectomy for advanced cancer of the stomach[J]. Cancer, 1948, 1: 427.
- [4] Mc Neer G, et al. Resection of the stomach and adjacent organs in continuity for advanced[J]. Cancer, 1948, 1: 449.
- [5] Havey H D, et al. Gastric Carcinoma Cancer, 1957, 4: 717.
- [6] Appleby L H. The Coeliac axis in the expansion of the operation for gastric carcinoma[J]. Cancer, 1953, 6: 704.
- [7] 顾恺时,等. 全胃切除术治疗胃癌[J]. 中华外科杂志, 1953, 6: 437.
- [8] 傅培彬,等. 从淋巴结继发癌考虑扩大胃癌根治术的范围[J]. 中华外科杂志, 1965, 13: 620.
- [9] 尾谷 纮. 胃癌におけるリニペ系统の彻底的廓清法[J]. 日本外科学会杂志, 1953, 54: 464.
- [10] 尾谷 纮,等. 胃癌手术における合并切除について[J]. 癌の 临床, 1955, 6: 263.
- [11] Lin Chaohong. A new method of extensive resection of gastric carcinoma: selective type Ⅲ operation[J]. W J G 1998, 4: 264.
- [12] Lin C H. Clinical experience in the surgical treatment of 1399 cases of gastric carcinoma[J]. Chinese Med J, 1987, 100: 373.
- [13] 林超鸿,等. Ⅲ期胃癌治疗的探讨[J]. 中华外科杂志, 1995, 33: 548.
- [14] 林超鸿,等. 胃癌手术保留胰腺清除脾动脉干淋巴结的新方法[J]. 上海医学, 1990, 13: 125.
- [15] 木下平,等. 胃癌手术における脾动脉干周围リニペ廓清——脾合并切除と脾动脉合并切除による脾温存手术の比较[J]. 日外会杂志, 1992, 93: 128.
- [16] 林超鸿,等. 胃癌手术保留脾脏和胰腺清除脾门和脾动脉干淋巴结的新方法[J]. 肿瘤, 1991, 11: 116.
- [17] 岩永刚,等. 早期胃癌手术[J]. 消化器外科, 1992, 15: 693.
- [18] 谷俊一,等. 胃癌の缩小手术[J]. 消化器外科, 1995, 18: 559.
- [19] 大原毅. 早期胃癌に対する缩小手术とその考之方[J]. 日消外志, 1981, 24: 167.
- [20] 单吉贤,等. 早期胃癌缩小手术与扩大手术治疗结果的比较[J]. 中国肿瘤临床, 1999, 26: 330.