

腹腔镜远端胃癌 D₂根治术治疗局部进展期胃癌 10 年预后及影响因素分析:基于 CLASS 队列的全国多中心研究

陈豪¹ 余佩武² 黄昌明³ 胡建昆⁴ 季刚⁵ 江志伟⁶ 杜晓辉⁷ 魏东⁸ 卫洪波⁹
李太原¹⁰ 计勇¹¹ 俞金龙¹² 臧卫东¹³ 孙益红¹⁴ 陶凯雄¹⁵ 季加孚¹⁶ 余江¹ 胡彦锋¹
刘浩¹ 李国新¹ 中国腹腔镜胃肠外科研究组(CLASS研究组)

¹南方医科大学南方医院普通外科 广东省胃肠肿瘤精准微创诊疗重点实验室,广州 510515;²陆军军医大学第一附属医院普通外科,重庆 400038;³福建医科大学附属医院协和医院胃外科,福州 350001;⁴四川大学华西医院胃外科,成都 610041;⁵空军军医大学附属西京医院消化外科,西安 710032;⁶江苏省中医院 南京中医药大学附属医院普通外科,南京 210029;⁷解放军总医院第一医学中心普通外科医学部,北京 100853;⁸解放军联勤保障部队第九八九医院全军肛肠外科研究所,洛阳 471031;⁹中山大学附属第三医院胃外科,广州 510630;¹⁰南昌大学第一附属医院普通外科,南昌 330006;¹¹佛山市第一人民医院胃外科,佛山 528000;¹²南方医科大学珠江医院普通外科,广州 510280;¹³福建医科大学附属肿瘤医院 福建省肿瘤医院胃肠肿瘤外科,福州 350014;¹⁴复旦大学附属中山医院普通外科,上海 200032;¹⁵华中科技大学同济医学院附属协和医院胃外科,武汉 430022;¹⁶北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所胃肠肿瘤中心 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室,北京 100142
通信作者:李国新,Email:gzliguoxin@163.com

【摘要】 目的 探讨腹腔镜远端胃癌 D₂根治术治疗局部进展期胃癌 10 年预后及影响因素。
方法 采用回顾性队列研究方法。收集 2004 年 2 月至 2010 年 12 月中国腹腔镜胃肠外科研究组(CLASS研究组)腹腔镜胃癌外科多中心临床数据库中 16 家医院收治的 652 例(陆军军医大学第一附属医院 214 例、福建医科大学附属医院协和医院 191 例、南方医科大学南方医院 52 例、四川大学华西医院 49 例、空军军医大学附属西京医院 43 例、江苏省中医院 25 例、解放军总医院第一医学中心 14 例、解放军联勤保障部队第九八九医院 12 例、中山大学附属第三医院 12 例、南昌大学第一附属医院 10 例、佛山市第一人民医院 9 例、南方医科大学珠江医院 7 例、福建医科大学附属肿瘤医院 7 例、复旦大学附属中山医院 3 例、华中科技大学同济医学院附属协和医院 2 例、北京大学肿瘤医院 2 例)局部进展期胃癌患者的临床病理资料;男 442 例,女 210 例;年龄为(57±12)岁。患者均行腹腔镜远端胃癌 D₂根治术。观察指标:(1)手术情况。(2)术后病理学检查情况。(3)术后恢复及并发症情况。(4)随访情况。(5)预后影响因素分析。采用门诊和电话方式进行随访,了解患者术后肿瘤复发转移及生存情况。随访时间截至 2020 年 3 月。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,偏态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 或 $M(\text{范围})$ 表示。计数资料以绝对数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料比较采用 Mann-Whitney U 非参数检验。采用寿命表法计算生存率, Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, Log-Rank 检验进行生存分析。

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220221-00100

收稿日期 2022-02-21

引用本文:陈豪,余佩武,黄昌明,等.腹腔镜远端胃癌 D₂根治术治疗局部进展期胃癌 10 年预后及影响因素分析:基于 CLASS 队列的全国多中心研究[J].中华消化外科杂志,2022,21(3):362-374. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220221-00100.



采用 COX 风险回归模型进行单因素和多因素分析。**结果** (1)手术情况:652 例患者中,617 例行 D₂ 淋巴结清扫术,35 例行 D₂ 淋巴结清扫术;348 例消化道重建方式为 Billroth II 吻合,218 例为 Billroth I 吻合,25 例为 Roux-en-Y 吻合,61 例为其他;12 例行联合脏器切除;569 例术中输血,83 例术中未输血。652 例患者手术时间为 187(155,240)min,术中出血量为 100(50,150)mL。(2)术后病理学检查情况:652 例患者肿瘤最大径为(4.5±2.0)cm;淋巴结清扫数目为 26(19,35)枚,其中>15 枚 570 例,≤15 枚 82 例;淋巴结转移数目为 4(1,9)枚;肿瘤近端切缘为(4.8±1.6)cm,肿瘤远端切缘为(4.5±1.5)cm。652 例患者中,肿瘤 Borrmann 分型为 I~II 型 255 例,III~IV 型 334 例,缺失 Borrmann 分型资料 63 例;肿瘤分化程度为高-中分化 171 例,低-未分化 430 例,缺失肿瘤分化程度资料 51 例;肿瘤病理学 T 分期 T2 期、T3 期、T4a 期分别为 123、253、276 例,病理学 N 分期 N0 期、N1 期、N2 期、N3 期分别为 116、131、214、191 例,病理学 TNM 分期 II 期、III 期分别为 260、392 例。(3)术后恢复及并发症情况:652 例患者术后首次下床活动时间为 3(2,4)d,首次肛门排气时间为 4(3,5)d,首次进食全流质食物时间为 5(4,6)d,术后住院时间为 10(9,13)d。652 例患者中,69 例发生术后并发症,Clavien-Dindo I~II 级、III a 级、III b 级、IV a 级并发症患者分别为 60、3、5、1 例。同 1 例患者可合并多种并发症。手术并发症和系统并发症中,发生率最高的分别为十二指肠残端瘘(3.07%,20/652)和呼吸系统并发症(2.91%,19/652)。69 例患者经治疗后均顺利转归并出院。(4)随访情况:652 例患者均获得随访,随访时间为 110~193 个月,中位随访时间为 124 个月。298 例术后复发转移患者中,255 例术后≤5 年复发转移,其中远处转移、腹膜转移、局部复发、多处复发转移、其他部位复发转移分别为 21、69、37、52、76 例;43 例术后>5 年复发转移,上述指标分别为 5、9、10、4、15 例;两者复发转移类型比较,差异无统计学意义($\chi^2=5.52, P>0.05$)。术后≤5 年和>5 年复发转移患者病理学 TNM 分期 II 期、III 期分别为 62、193 例和 23、20 例,两者病理学 TNM 分期比较,差异有统计学意义($\chi^2=15.36, P<0.05$);病理学 T 分期 T2 期、T3 期、T4a 期分别为 42、95、118 例和 9、21、13 例,两者病理学 T 分期比较,差异无统计学意义($Z=-1.80, P>0.05$),进一步分析,两者病理学 T2 期、T3 期比较,差异均无统计学意义($\chi^2=0.52, 2.08, P>0.05$),两者 T4a 期比较,差异有统计学意义($\chi^2=3.84, P<0.05$);病理学 N 分期 N0 期、N1 期、N2 期、N3 期分别为 19、44、85、107 例和 12、5、18、8 例,两者病理学 N 分期比较,差异有统计学意义($Z=-3.34, P<0.05$),进一步分析,两者病理学 N0 期、N3 期比较,差异均有统计学意义($\chi^2=16.52, 8.47, P<0.05$),两者 N1 期、N2 期比较,差异均无统计学意义($\chi^2=0.85, 1.18, P>0.05$)。652 例患者术后中位总生存时间为 81 个月,10 年总生存率为 46.1%,其中病理学 TNM 分期 II 期、III 期患者 10 年总生存率分别为 59.6%、37.5%,两者比较,差异有统计学意义($\chi^2=35.29, P<0.05$)。进一步分析,病理学 TNM 分期 II A 期、II B 期、III A 期、III B 期、III C 期患者 10 年总生存率分别为 65.6%、55.8%、46.9%、37.1%、24.0%,5 者比较,差异有统计学意义($\chi^2=55.06, P<0.05$)。病理学 T2 期、T3 期、T4a 期患者 10 年总生存率分别为 55.2%、46.5%、41.5%,3 者比较,差异有统计学意义($\chi^2=8.39, P<0.05$)。病理学 N0 期、N1 期、N2 期、N3 期患者 10 年总生存率分别为 63.7%、56.2%、48.5%、26.4%,4 者比较,差异有统计学意义($\chi^2=54.89, P<0.05$)。(5)预后影响因素分析:单因素分析结果显示年龄,肿瘤最大径,肿瘤分化程度(低-未分化),病理学 TNM 分期,病理学 T 分期,病理学 N 分期(N2 期、N3 期),术后化疗是影响行腹腔镜远端胃癌 D₂根治术局部进展期胃癌 10 年总生存率的相关因素(风险比=1.45, 1.64, 1.37, 2.05, 1.30, 1.68, 3.08, 0.56, 95% 可信区间为 1.15~1.84, 1.32~2.03, 1.05~1.77, 1.62~2.59, 1.05~1.61, 1.17~2.42, 2.15~4.41, 0.44~0.70, $P<0.05$)。多因素分析结果显示:肿瘤最大径>4 cm,肿瘤分化程度为低-未分化,病理学 TNM 分期 III 期是影响行腹腔镜远端胃癌 D₂根治术局部进展期胃癌 10 年总生存率的独立危险因素(风险比=1.48, 1.44, 1.81, 95% 可信区间为 1.19~1.84, 1.11~1.88, 1.42~2.30, $P<0.05$),术后化疗是影响行腹腔镜远端胃癌 D₂根治术局部进展期胃癌 10 年总生存率的独立保护因素(风险比=0.57, 95% 可信区间为 0.45~0.73, $P<0.05$)。**结论** 腹腔镜辅助远端胃癌 D₂根治术治疗局部进展期胃癌 10 年肿瘤学疗效满意。病理学 TNM 分期 III 期、病理学 T4a 期、病理学 N3 期患者术后≤5 年复发转移比例高,而病理学 TNM 分期 II 期、病理学 N0 期患者术后>5 年复发转移比例高。肿瘤最大径>4 cm,肿瘤分化程度为低-未分化,病理学 TNM 分期 III 期是影响行腹腔镜远端胃癌 D₂根治术局部进展期胃癌 10 年总生存率的独立危险因素,术后化疗是影响行腹腔镜远端胃癌 D₂根治术局部进展期胃癌 10 年总生存率的独立保护因素。

【关键词】 胃肿瘤; CLASS 研究组; 腹腔镜手术; 局部进展期胃癌; D₂淋巴结清扫; 远端胃切除; 10 年总生存

基金项目:广东省胃肠肿瘤精准微创诊疗重点实验室(2020B121201004);广东省重大人才工程(2019JC05Y361)

The 10-year outcome and prognostic factors of laparoscopic D₂ radical distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer: a CLASS multicenter study

Chen Hao¹, Yu Peiwu², Huang Changming³, Hu Jiankun⁴, Ji Gang⁵, Jiang Zhiwei⁶, Du Xiaohui⁷, Wei Dong⁸, Wei Hongbo⁹, Li Taiyuan¹⁰, Ji Yong¹¹, Yu Jinlong¹², Zang Weidong¹³, Sun Yihong¹⁴, Tao Kaixiong¹⁵, Ji Jiafu¹⁶, Yu Jiang¹, Hu Yanfeng¹, Liu Hao¹, Li Guoxin¹, Chinese Laparoscopic Gastrointestinal Surgery Study (CLASS) Group

¹Department of General Surgery & Guangdong Provincial Key Laboratory of Precision Medicine for Gastrointestinal Tumor, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China;

²Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China;

³Department of Gastric Surgery, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, China;

⁴Department of Gastrointestinal Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China;

⁵Department of Digestive Surgery, Xijing Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710032, China;

⁶Department of General Surgery, Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China;

⁷Department of General Surgery, the First Medical Center of the Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China;

⁸Institute of Anal-colorectal Surgery, No.989 Hospital of PLA, Luoyang 471031, He'nan Province, China;

⁹Department of Gastrointestinal Surgery, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510630, China;

¹⁰Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China;

¹¹Department of Gastrointestinal Surgery, the First People's Hospital of Foshan, Foshan 528000, Guangdong Province, China;

¹²Department of General Surgery, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510280, China;

¹³Department of Gastrointestinal Surgery, Fujian Medical University Cancer Hospital, Fujian Cancer Hospital, Fuzhou 350014, China;

¹⁴Department of General Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China;

¹⁵Department of Gastrointestinal Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China;

¹⁶Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Gastrointestinal Cancer Center, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China

Corresponding author: Li Guoxin, Email: gzliguoxin@163.com

[Abstract] Objective To investigate the 10-year outcome and prognostic factors of laparoscopic D₂ radical distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer. **Methods** The retrospective cohort study was conducted. The clinicopathological data of 652 patients with locally advanced gastric cancer who were admitted to 16 hospitals from the multicenter database of laparoscopic gastric cancer surgery in the Chinese Laparoscopic Gastrointestinal Surgery Study (CLASS) Group, including 214 cases in the First Affiliated Hospital of Army Medical University, 191 cases in Fujian Medical University Union Hospital, 52 cases in Nanfang Hospital of Southern Medical University, 49 cases in West China Hospital of Sichuan University, 43 cases in Xijing Hospital of Air Force Medical University, 25 cases in Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine, 14 cases in the First Medical Center of the Chinese PLA General Hospital, 12 cases in No.989 Hospital of PLA, 12 cases in the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, 10 cases in the First Affiliated Hospital of Nanchang University, 9 cases in the First People's Hospital of Foshan, 7 cases in Zhujiang Hospital of Southern Medical University, 7 cases in Fujian Medical University Cancer Hospital, 3 cases in Zhongshan Hospital of Fudan University, 2 cases in Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 2 cases in Peking University Cancer Hospital & Institute, from February 2004 to December 2010 were collected. There were 442 males and 210 females, aged (57±12)years. All patients underwent laparoscopic D₂ radical distal gastrectomy. Observation indicators: (1) surgical situations; (2) postoperative pathological examination; (3) postoperative recovery and complications; (4) follow-up; (5) prognostic factors analysis. Follow-up was conducted by outpatient examination and telephone interview to detect the tumor recurrence and metastasis, postoperative survival of patients up to March 2020. Measurement data with normal distribution were represented as *Mean*±*SD*, and measurement data with skewed distribution were represented as *M*(*Q*₁, *Q*₃) or *M*(range). Count data were described as absolute numbers or percentages, and comparison between groups was conducted using the chi-square test. Comparison of ordinal data was analyzed using the rank sum test. The life table method was used to calculate survival rates and the Kaplan-Meier method was used to draw survival curves. Log-Rank test was used for survival analysis. Univariate and multivariate analyses were analyzed using the COX hazard

regression model. **Results** (1) Surgical situations: among 652 patients, 617 cases underwent D₂ lymph node dissection and 35 cases underwent D₂₊ lymph node dissection. There were 348 cases with Billroth II anastomosis, 218 cases with Billroth I anastomosis, 25 cases with Roux-en-Y anastomosis and 61 cases with other digestive tract reconstruction methods. Twelve patients had combined visceral resection. There were 569 patients with intraoperative blood transfusion and 83 cases without blood transfusion. The operation time of 652 patients was 187(155,240)minutes and volume of intraoperative blood loss was 100(50,150)mL. (2) Postoperative pathological examination: the maximum diameter of tumor was (4.5±2.0)cm of 652 patients. The number of lymph node dissected of 652 patients was 26(19,35), in which the number of lymph node dissected was >15 of 570 cases and ≤15 of 82 cases. The number of metastatic lymph node was 4(1, 9). The proximal tumor margin was (4.8±1.6)cm and the distal tumor margin was (4.5±1.5)cm. Among 652 patients, 255 cases were classified as Borrmann type I – II, 334 cases were classified as Borrmann type III – IV, and 63 cases had missing Borrmann classification data. The degree of tumor differentiation was high or medium in 171 cases, low or undifferentiated in 430 cases, and the tumor differentiation data was missing in 51 cases. There were 123, 253 and 276 cases in pathological stage T2, T3 and T4a, respectively. There were 116, 131, 214 and 191 cases in pathological stage N0, N1, N2 and N3, respectively. There were 260 and 392 cases in pathological TNM stage II and III, respectively. (3) Postoperative recovery and complications: the time to postoperative first out-of-bed activities, time to postoperative first flatus, time to the initial liquid food intake, duration of postoperative hospital stay of 652 patients were 3(2,4)days, 4(3,5)days, 5(4,6)days, 10(9,13)days, respectively. Among 652 patients, 69 cases had postoperative complications. Clavien-Dindo grade I – II, grade IIIa, grade IIIb, and grade IVa complications occurred in 60, 3, 5 and 1 cases, respectively (some patients could have multiple complications). The duodenal stump leakage was the most common surgical complication, with the incidence of 3.07%(20/652). Respiratory complication was the most common systemic complication, with the incidence of 2.91%(19/652). All the 69 patients were recovered and discharged successfully after treatment. (4) Follow-up: 652 patients were followed up for 110 – 193 months, with a median follow-up time of 124 months. There were 298 cases with postoperative recurrence and metastasis. Of the 255 patients with the time to postoperative recurrence and metastasis ≤ 5 years, there were 21 cases with distant metastasis, 69 cases with peritoneal metastasis, 37 cases with local recurrence, 52 cases with multiple recurrence and metastasis, 76 cases with recurrence and metastasis at other locations. The above indicators were 5, 9, 10, 4, 15 of the 43 patients with the time to postoperative recurrence and metastasis >5 years. There was no significant difference in the type of recurrence and metastasis between them ($\chi^2=5.52$, $P>0.05$). Cases in pathological TNM stage II and III were 62 and 193 of the patients with the time to postoperative recurrence and metastasis ≤5 years, versus 23 and 20 of the patients with the time to postoperative recurrence and metastasis >5 years, showing a significant difference in pathological TNM staging between them ($\chi^2=15.36$, $P<0.05$). Cases in pathological stage T2, T3, T4a were 42, 95, 118 of the patients with the time to postoperative recurrence and metastasis ≤5 years, versus 9, 21, 13 of the patients with the time to postoperative recurrence and metastasis >5 years, showing no significant difference in pathological T staging between them ($Z=-1.80$, $P>0.05$). Further analysis showed no significant difference in cases in pathological stage T2 or T3 ($\chi^2=0.52$, 2.08 , $P>0.05$) but a significant difference in cases in pathological stage T4a between them ($\chi^2=3.84$, $P<0.05$). Cases in pathological stage N0, N1, N2, N3 were 19, 44, 85, 107 of the patients with the time to postoperative recurrence and metastasis ≤ 5 years, versus 12, 5, 18, 8 of the patients with the time to postoperative recurrence and metastasis > 5 years, showing a significant difference in pathological N staging between them ($Z=-3.34$, $P<0.05$). Further analysis showed significant differences in cases in pathological stage N0 and N3 ($\chi^2=16.52$, 8.47 , $P<0.05$) but no significant difference in cases in pathological stage N1 or N2 ($\chi^2=0.85$, 1.18 , $P>0.05$). The median overall survival time was 81 months after surgery and 10-year overall survival rate was 46.1% of 652 patients. The 10-year overall survival rates of patients in TNM stage II and III were 59.6% and 37.5%, respectively, showing a significant difference between them ($\chi^2=35.29$, $P<0.05$). In further analysis, the 10-year overall survival rates of patients in pathological TNM stage IIa, IIb, IIIa, IIIB and IIIC were 65.6%, 55.8%, 46.9%, 37.1% and 24.0%, respectively, showing a significant difference between them ($\chi^2=55.06$, $P<0.05$). The 10-year overall survival rates of patients in pathological stage T2, T3 and T4a were 55.2%, 46.5% and 41.5%, respectively, showing a significant difference between them ($\chi^2=8.39$, $P<0.05$). The 10-year overall survival rates of patients in patholo-

gical stage N0, N1, N2 and N3 were 63.7%, 56.2%, 48.5% and 26.4%, respectively, showing a significant difference between them ($\chi^2=54.89$, $P<0.05$). (5) Prognostic factors analysis: results of univariate analysis showed that age, maximum diameter of tumor, degree of tumor differentiation as low or undifferentiated, pathological TNM staging, pathological T staging, pathological stage N2 or N3, postoperative chemotherapy were related factors for the 10-year overall survival rate of locally advanced gastric cancer patients undergoing laparoscopic D₂ radical distal gastrectomy (*hazard ratio*=1.45, 1.64, 1.37, 2.05, 1.30, 1.68, 3.08, 0.56, 95% *confidence interval* as 1.15–1.84, 1.32–2.03, 1.05–1.77, 1.62–2.59, 1.05–1.61, 1.17–2.42, 2.15–4.41, 0.44–0.70, $P<0.05$). Results of multivariate analysis showed that maximum diameter of tumor >4 cm, low-differentiated or undifferentiated tumor, pathological TNM stage III were independent risk factors for the 10-year overall survival rate of locally advanced gastric cancer patients undergoing laparoscopic D₂ radical distal gastrectomy (*hazard ratio*=1.48, 1.44, 1.81, 95% *confidence interval* as 1.19–1.84, 1.11–1.88, 1.42–2.30, $P<0.05$) and postoperative chemotherapy was a independent protective factor for the 10-year overall survival rate of locally advanced gastric cancer patients undergoing laparoscopic D₂ radical distal gastrectomy (*hazard ratio*=0.57, 95% *confidence interval* as 0.45–0.73, $P<0.05$). **Conclusions** Laparoscopic assisted D₂ radical distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer has satisfactory 10-year oncologic outcomes. A high proportion of patients in pathological TNM stage III, pathological stage T4a, pathological stage N3 have the time to postoperative recurrence and metastasis ≤ 5 years, whereas a high proportion of patients in pathological TNM stage II or pathological stage N0 have the time to postoperative recurrence and metastasis >5 years. Maximum diameter of tumor >4 cm, low-differentiated or undifferentiated tumor, pathological TNM stage III are independent risk factors for the 10-year overall survival rate of locally advanced gastric cancer patients undergoing laparoscopic D₂ radical distal gastrectomy. Postoperative chemotherapy is a independent protective factor for the 10-year overall survival rate of locally advanced gastric cancer patients undergoing laparoscopic D₂ radical distal gastrectomy.

【Key words】 Stomach neoplasms; CLASS group; Laparoscopic surgery; Locally advanced gastric cancer; D₂ lymphadenectomy; Distal gastrectomy; 10-year overall survival

Fund programs: Guangdong Provincial Key Laboratory of Precision Medicine for Gastrointestinal Cancer (2020B121201004); Guangdong Provincial Major Talents Project (2019JC05Y361)

胃癌是全世界发病率居第5位、病死率居第4位的恶性肿瘤,2020年全世界胃癌死亡人数>76万人,其中近半数发生在中国^[1-2]。外科手术是胃癌综合治疗的重要手段,自1994年Kitano首次报道腹腔镜辅助胃切除术治疗早期胃癌以来,腹腔镜微创手术逐渐成为胃癌外科的主流技术方案,尤其在中国、日本、韩国等胃癌高发的东亚国家得到迅速发展^[3]。腹腔镜治疗早期(I期)胃癌的安全性 with 长期肿瘤学疗效得到高级别循证医学证据证实^[4-9]。《2014版日本胃癌治疗指南》(英文版)推荐腹腔镜远端胃切除术作为早期胃癌的治疗手段^[10]。我国高达80%的胃癌患者首诊时已为局部进展期,需施行难度更大的D₂根治术^[11]。2009年我国成立了中国腹腔镜胃肠外科研究组(CLASS研究组),2010年构建我国当时首个最大样本量腹腔镜胃癌外科多中心临床数据库^[12]。2012年启动CLASS-01研究,该研究证实了腹腔镜远端胃癌D₂根治术治疗局部进展期胃癌长期生存疗效不劣于开腹手术,并且微

创获益显著^[13-15]。腹腔镜微创手术在《NCCN胃癌临床实践指南》(2021年第2版)首次被推荐作为局部进展期胃癌治疗可采用的手术方式^[16]。

Dutch研究结果显示:随访11年时未发现D₂淋巴清扫显著获益,但随访15年时发现D₂淋巴清扫可显著降低患者局部复发率和胃癌相关病死率,总生存率有升高趋势^[17-18]。这提示长期随访值得关注。而基于中国CLASS-01和韩国KLASS-02研究的10年生存结果仍需长期随访^[15,19]。因此,本研究回顾性分析2004年2月至2010年12月CLASS研究组腹腔镜胃癌外科多中心临床数据库中16家医院收治的652例(陆军军医大学第一附属医院214例、福建医科大学附属协和医院191例、南方医科大学南方医院52例、四川大学华西医院49例、空军军医大学附属西京医院43例、江苏省中医院25例、解放军总医院第一医学中心14例、解放军联勤保障部队第九八九医院12例、中山大学附属第三医院12例、南昌大学第一附属医院10例、佛山市第一人民医院

院 9 例、南方医科大学珠江医院 7 例、福建医科大学附属肿瘤医院 7 例、复旦大学附属中山医院 3 例、华中科技大学同济医学院附属协和医院 2 例、北京大学肿瘤医院 2 例) 局部进展期胃癌患者的临床病理资料, 探讨腹腔镜远端胃癌 D₂ 根治术治疗局部进展期胃癌 10 年预后及影响因素。

资料与方法

一、一般资料

采用回顾性队列研究方法。收集 CLASS 研究组腹腔镜胃癌外科多中心数据库中 16 家医院收治的 652 例局部进展期胃癌患者的临床病理资料; 男 442 例, 女 210 例; 年龄为 (57±12) 岁。652 例患者 BMI 为 (21±3) kg/m²; 美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 评分为 0、1、≥2 分分别为 396 例、232 例、24 例。652 例患者中, 130 例有术前合并症; 517 例肿瘤位于胃下部, 135 例肿瘤位于胃中部。本研究通过南方医科大学南方医院医学伦理委员会审批, 批号为 NFEC-201203-K4。患者及家属均签署知情同意书。

二、纳入标准和排除标准

纳入标准: (1) 术前胃镜及术后组织病理学检查确诊为原发性胃腺癌。(2) 既往未行术前放化疗或其他抗肿瘤治疗。(3) 行腹腔镜辅助远端胃癌 D₂ 或 D₂_a 根治术。(4) 术前行胃镜、全腹部增强 CT 或全身 PET/CT 检查, 术后组织病理学检查确诊为 II、III 期 (T2N1~3M0 期, T3~4N0~3M0 期) 胃癌。

排除标准: (1) 行开腹手术或腹腔镜中转开腹。(2) 有胃切除史。(3) 有其他恶性肿瘤史或同时合并其他恶性肿瘤。(4) 术前、术中发现远处转移。(5) 术后组织病理学检查确诊为 T4b 期。(6) 非 R₀ 切除。(7) 术后生存时间 < 1 个月。(8) 术后首次随访即失访。

三、治疗方法

患者均行腹腔镜远端胃癌 D₂ 根治术。手术操作流程及方法参考文献 [20-22]。基本原则参考相关指南 [23-24]。整体手术原则、淋巴结清扫标准和手术切除范围遵循该时期胃癌相关指南和操作规程, 包括日本胃癌学会第 2、3 版《胃癌治疗指南》, 中华医学会外科学分会腹腔镜与内镜外科学组《腹腔镜胃癌手术操作指南 (2007 版)》。具体重建方式根据术者手术经验及个人偏好决定。术后建议行辅助化疗。

四、观察指标和评价标准

观察指标: (1) 手术情况包括淋巴结清扫、消化

道重建方式、联合脏器切除、术中输血、手术时间、术中出血量。(2) 术后病理学检查情况: 肿瘤最大径、淋巴结清扫数目、淋巴结转移数目、肿瘤近端切缘、肿瘤远端切缘、肿瘤 Borrmann 分型、肿瘤分化程度、肿瘤病理学 T 分期、病理学 N 分期、病理学 TNM 分期。(3) 术后恢复及并发症情况: 术后首次下床活动时间、首次肛门排气时间、首次进食全流质食物时间、术后住院时间、术后并发症及转归情况。(4) 随访情况: 获得随访患者例数、随访时间、术后复发转移情况、术后总生存情况。(5) 预后影响因素分析: 性别、年龄、BMI、ECOG 评分、术中输血、合并症、肿瘤最大径、肿瘤位置、Borrmann 分型、肿瘤分化程度、病理学 TNM 分期、病理学 T 分期、病理学 N 分期、消化道重建方式、淋巴结清扫、肿瘤近端切缘、肿瘤远端切缘、联合脏器切除、术后化疗、淋巴结清扫数目、并发症、Clavien-Dindo ≥ III 级并发症。

评价标准: 术后并发症根据 Clavien-Dindo 手术并发症分级系统进行评估 [25]。病理学 TNM 分期标准参考美国癌症联合会肿瘤分期第 7 版 [26]。总生存时间为手术之日至患者死亡或末次随访时间。

五、随访

采用门诊和电话方式进行随访, 了解患者术后肿瘤复发转移及生存情况。随访时间截至 2020 年 3 月。

六、统计学分析

应用 SPSS 26.0 统计软件和 R 语言软件 (Ver 3.4.3) 进行分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 偏态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 或 $M(\text{范围})$ 表示。计数资料以绝对数或百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 等级资料比较采用 Mann-Whitney U 非参数检验。采用寿命表法计算生存率, Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, Log-Rank 检验进行生存分析。采用 COX 风险回归模型进行单因素和多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、手术情况

652 例患者中, 617 例行 D₂ 淋巴结清扫术, 35 例行 D₂_a 淋巴结清扫术; 348 例消化道重建方式为 Billroth II 吻合, 218 例为 Billroth I 吻合, 25 例为 Roux-en-Y 吻合, 61 例为其他; 12 例行联合脏器切除 (1 例联合部分横结肠切除、1 例联合部分小肠切

除、3 例联合胆囊切除、7 例联合切除记录为其他); 569 例术中输血, 83 例术中未输血。652 例患者手术时间为 187(155, 240)min, 术中出血量为 100(50, 150)mL。

二、术后病理学检查情况

652 例患者肿瘤最大径为 (4.5 ± 2.0) cm; 淋巴结清扫数目为 26(19, 35)枚, 其中 >15 枚 570 例, ≤ 15 枚 82 例; 淋巴结转移数目为 4(1, 9)枚; 肿瘤近端切缘为 (4.8 ± 1.6) cm, 肿瘤远端切缘为 (4.5 ± 1.5) cm。652 例患者中, 肿瘤 Borrmann 分型为 I ~ II 型 255 例, III ~ IV 型 334 例, 缺失 Borrmann 分型资料 63 例; 肿瘤分化程度为高-中分化 171 例, 低-未分化 430 例, 缺失肿瘤分化程度资料 51 例; 肿瘤病理学 T 分期 T2 期、T3 期、T4a 期分别为 123、253、276 例, 病理学 N 分期 N0 期、N1 期、N2 期、N3 期分别为 116、131、214、191 例, 病理学 TNM 分期 II 期、III 期分别为 260、392 例。

三、术后恢复及并发症情况

652 例患者术后首次下床活动时间为 3(2, 4)d, 首次肛门排气时间为 4(3, 5)d, 首次进食全流质食物时间为 5(4, 6)d, 术后住院时间为 10(9, 13)d。652 例患者中, 69 例发生术后并发症(54 例为手术相关并发症、20 例为系统并发症、5 例同时发生手术相关和系统并发症), Clavien-Dindo I ~ II 级、IIIa 级、IIIb 级、IVa 级并发症患者分别为 60、3、5、1 例。I ~ II 级并发症患者中, 十二指肠残端瘘 19 例, 呼吸系统并发症 18 例, 胃瘫 11 例, 伤口愈合不良、出血 6 例, 腹腔感染 5 例, 乳糜漏 4 例, 消化道出血 3 例, 吻合口瘘、肠梗阻、泌尿系统并发症各 1 例; IIIa 级并发症患者中, 腹腔感染 2 例, 十二指肠残端瘘、乳糜漏、肠梗阻各 1 例; IIIb 级并发症患者中, 肠梗阻 2 例, 吻合口瘘、吻合口狭窄、腹腔出血、消化道出血各 1 例; IVa 级并发症患者为呼吸系统并发症 1 例。同 1 例患者可合并多种并发症。手术并发症和系统并发症中, 发生率最高的分别为十二指肠残端瘘(3.07%, 20/652)和呼吸系统并发症(2.91%, 19/652)。69 例患者经治疗后均顺利转归并出院。

四、随访情况

652 例患者均获得随访, 随访时间为 110~193 个月, 中位随访时间为 124 个月。298 例术后复发转移患者中, 255 例术后 ≤ 5 年复发转移, 43 例术后 >5 年复发转移, 两者复发转移类型比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 其中术后 ≤ 5 年和 >5 年远处

转移、腹膜转移、局部复发、多处复发转移、其他部位复发转移分别比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。术后 ≤ 5 年和 >5 年复发转移患者病理学 TNM 分期比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); 病理学 T 分期比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 进一步分析, 两者病理学 T2 期、T3 期比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 两者 T4a 期比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); 病理学 N 分期比较, 差异有统计学意义($P<0.05$), 进一步分析, 两者病理学 N0 期、N3 期比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 两者 N1 期、N2 期比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

652 例患者术后中位总生存时间为 81 个月, 10 年总生存率为 46.1%, 其中病理学 TNM 分期 II 期、III 期患者 10 年总生存率分别为 59.6%、37.5%, 两者比较, 差异有统计学意义($\chi^2=35.29, P<0.001$)。见图 1。进一步分析, 病理学 TNM 分期 IIa 期、IIb 期、IIIa 期、IIIb 期、IIIc 期患者 10 年总生存率分别为 65.6%、55.8%、46.9%、37.1%、24.0%, 5 者比较, 差异有统计学意义($\chi^2=55.06, P<0.001$)。见图 2。病理学 T2 期、T3 期、T4a 期患者 10 年总生存率分别为 55.2%、46.5%、41.5%, 3 者比较, 差异有统计学意义($\chi^2=8.39, P=0.014$)。见图 3。病理学 N0 期、N1 期、N2 期、N3 期患者 10 年总生存率分别为 63.7%、56.2%、48.5%、26.4%, 4 者比较, 差异有统计学意义($\chi^2=54.89, P<0.001$)。见图 4。

五、预后影响因素分析

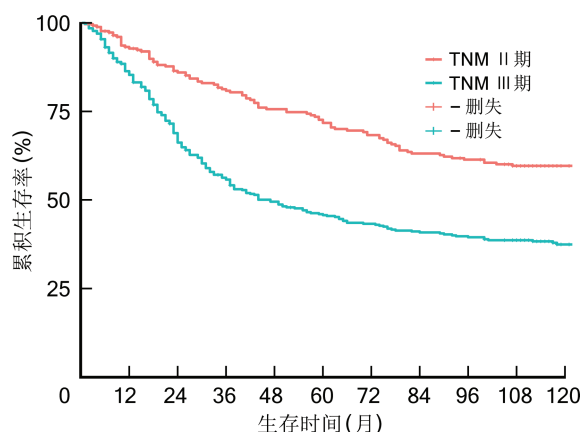
单因素分析结果显示: 年龄, 肿瘤最大径, 肿瘤分化程度(低-未分化), 病理学 TNM 分期, 病理学 T 分期, 病理学 N 分期(N2 期、N3 期), 术后化疗是影响行腹腔镜远端胃癌 D₂ 根治术局部进展期胃癌 10 年总生存率的相关因素($P<0.05$)。性别、BMI、ECOG 评分、术中输血、合并症、肿瘤位置、Borrmann 分型、消化道重建方式、淋巴结清扫、肿瘤近端切缘、肿瘤远端切缘、联合脏器切除、淋巴结清扫数目、并发症、Clavien-Dindo \geq III 级并发症不是影响行腹腔镜远端胃癌 D₂ 根治术局部进展期胃癌 10 年总生存率的相关因素($P>0.05$)。见表 2。

多因素分析结果显示: 肿瘤最大径 >4 cm, 肿瘤分化程度为低-未分化, 病理学 TNM 分期 III 期是影响行腹腔镜远端胃癌 D₂ 根治术局部进展期胃癌 10 年总生存率的独立危险因素($P<0.05$), 术后化疗是影响行腹腔镜远端胃癌 D₂ 根治术局部进展期胃癌 10 年总生存率的独立保护因素($P<0.05$)。见表 3。

表 1 298 例行腹腔镜远端胃癌 D₂根治术局部进展期胃癌患者术后≤5 年及>5 年复发转移的比较(例)**Table 1** Comparison between 298 locally advanced gastric cancer patients with the time to postoperative recurrence and metastasis ≤ 5 years and >5 years after laparoscopic assisted D₂ radical distal gastrectomy (case)

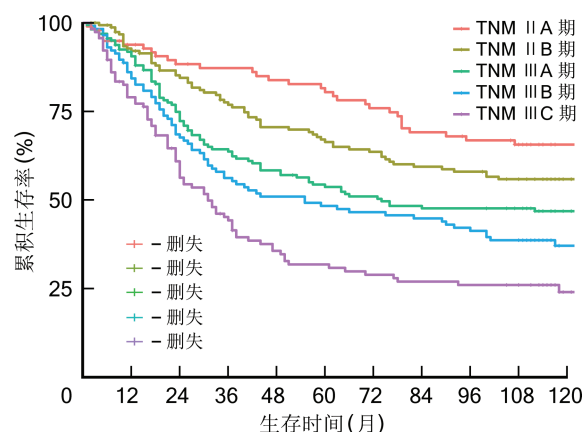
临床病理因素	术后≤5 年复发转移(255 例)	术后>5 年复发转移(43 例)	统计值	P 值
复发转移类型	—	—	$\chi^2=5.52$	0.238
远处转移	21	5	$\chi^2=0.53$	0.466
腹膜转移	69	9	$\chi^2=0.72$	0.398
局部复发	37	10	$\chi^2=2.12$	0.146
多处复发转移	52	4	$\chi^2=2.97$	0.085
其他部位复发转移	76	15	$\chi^2=0.45$	0.503
病理学 TNM 分期	—	—	—	—
Ⅱ 期	62	23	$\chi^2=15.36$	<0.001
Ⅲ 期	193	20		
病理学 T 分期	—	—	$Z=-1.80$	0.073
T2 期	42	9	$\chi^2=0.52$	0.473
T3 期	95	21	$\chi^2=2.08$	0.150
T4a 期	118	13	$\chi^2=3.84$	0.049
病理学 N 分期	—	—	$Z=-3.34$	0.001
N0 期	19	12	$\chi^2=16.52$	<0.001
N1 期	44	5	$\chi^2=0.85$	0.357
N2 期	85	18	$\chi^2=1.18$	0.277
N3 期	107	8	$\chi^2=8.47$	0.004

注:“—”表示此项无

**图 1** 652 例病理学 TNM 分期Ⅱ期、Ⅲ期局部进展期胃癌患者腹腔镜远端胃癌 D₂根治术后 10 年总生存曲线**Figure 1** The 10-year overall survival curve of 652 patients with locally advanced gastric cancer in pathological stage II and III after laparoscopic assisted D₂ radical distal gastrectomy

讨 论

我国以进展期胃癌为主,部分医疗中心已逐步将腹腔镜胃癌根治术的适应证拓展至局部进展期胃癌。发布基于中国人群且支持腹腔镜治疗进展期胃癌的高质量循证医学证据,对腹腔镜胃癌 D₂

**图 2** 652 例病理学 TNM 分期ⅡA 期、ⅡB 期、ⅢA 期、ⅢB 期、ⅢC 期局部进展期胃癌患者腹腔镜远端胃癌 D₂根治术后 10 年总生存曲线**Figure 2** The 10-year overall survival curve of 652 patients with locally advanced gastric cancer in pathological stage IIA, IIB, IIIA, IIIB and IIIC after laparoscopic assisted D₂ radical distal gastrectomy

根治术在中国乃至全世界的应用和推广至关重要。关于腹腔镜治疗局部进展期胃癌随访≥5 年的长期肿瘤学疗效和复发类型结果,仍是国际胃癌外科持续关注的焦点问题。

一、10 年总生存情况

GASTRIC 研究组的研究结果显示:无病生存

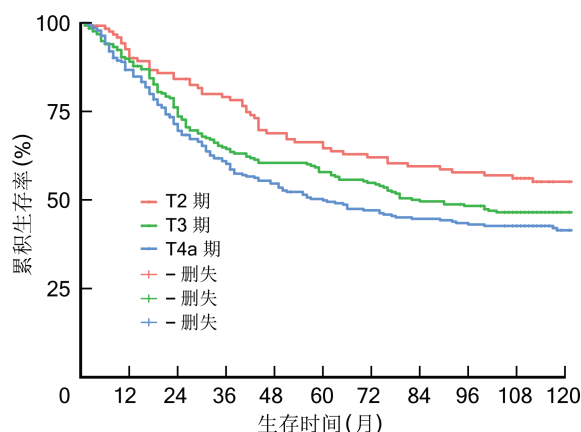


图3 652例病理学T2期、T3期、T4a期局部进展期胃癌患者腹腔镜远端胃癌D₂根治术后10年总生存曲线

Figure 3 The 10-year overall survival curve of 652 patients with locally advanced gastric cancer in pathological stage T2, T3 and T4a after laparoscopic assisted D₂ radical distal gastrectomy

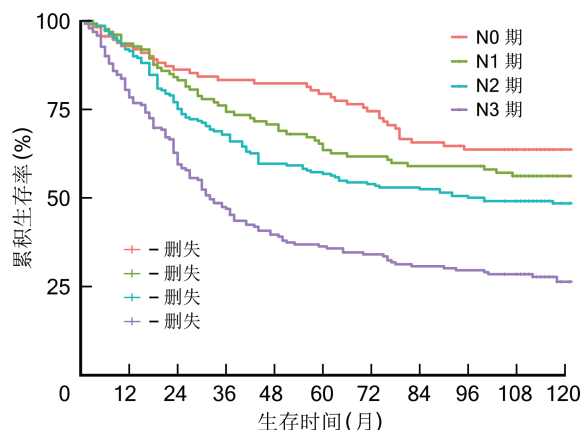


图4 652例病理学N0期、N1期、N2期、N3期局部进展期胃癌患者腹腔镜远端胃癌D₂根治术后10年总生存曲线

Figure 4 The 10-year overall survival curve of 652 patients with locally advanced gastric cancer in pathological stage N0, N1, N2 and N3 after laparoscopic assisted D₂ radical distal gastrectomy

可作为胃癌临床研究中总生存的替代指标,但总生存始终是评价长期肿瘤学疗效的金标准^[27]。CLASS-01研究的最新随访结果采用5年总生存评价长期肿瘤学疗效^[15]。基于以上国内外研究组的评价方法,笔者团队采用10年总生存评价本研究的长期肿瘤学疗效。

一项回顾性研究2000年1月至2012年12月国内3家大型医疗中心8338例行开腹胃癌手术患者的结果显示:全组,病理学TNM分期ⅡA期、ⅡB期、ⅢA期、ⅢB期、ⅢC期患者的10年生存率分别为43.0%、62.5%、49.4%、36.1%、24.2%、6.0%^[28]。本研

究收集2004年2月至2010年12月652例患者相应分期的10年生存率分别为46.1%、65.6%、55.8%、46.9%、37.1%、24.0%,略高于上述开腹胃癌研究。其原因可能为该开腹胃癌研究纳入T4b期(611例)、M1期(427例)及非根治性切除(631例)患者,影响全组及各分期的长期生存结果。一项纳入美国SEER数据库和中国一家大样本胃癌数据库的研究结果显示:整合两个国家胃癌患者的10年总生存率为32.2%,病理学TNM分期ⅡA期、ⅡB期、ⅢA期、ⅢB期、ⅢC期的10年总生存率分别为55.3%、41.6%、31.6%、23.6%、14.5%^[29]。上述指标均低于本研究中各对应分期患者的10年生存结果。笔者认为:最可能的原因是SEER数据库缺少患者辅助化疗和D₂淋巴结清扫情况的详细记录,且胃癌在美国发病率较低,新辅助化疗更普遍,较多胃癌患者施行根治程度偏低的手术^[30]。因此,部分未行辅助化疗和标准D₂淋巴结清扫的患者被纳入研究,导致长期生存结果偏低。另一项巴西的研究结果显示:526例行开腹胃癌D₂根治术患者的10年总生存率为30.6%,但其中纳入了62例Ⅳ期患者^[31]。笔者认为:纳入Ⅳ期患者是该研究行腹腔镜胃癌D₂根治术患者10年总生存率低于本研究的主要原因。

Dutch研究结果显示:行开腹胃癌D₂根治术患者的11年总生存率分别为全组35%、Ⅱ期37%、ⅢA期22%、ⅢB期10%^[17]。上述指标低于本研究中各对应分期患者的10年总生存率。其可能原因是Dutch研究开展较早,纳入患者的时间为1989年8月至1993年7月,为达到D₂淋巴结清扫标准,≥37%的患者接受了脾脏或胰尾联合切除,导致D₂淋巴结清扫组患者并发症发生率和死亡率明显升高。化疗在当时尚不是标准治疗手段,受试者术后均未行辅助化疗。以上因素共同影响了Dutch研究中行胃癌D₂根治术患者的长期生存结果。通过间接比较国内外多项纳入开腹胃癌D₂根治术病例研究的10年生存结果,笔者认为:腹腔镜远端胃癌D₂根治术治疗局部进展期胃癌的长期肿瘤学疗效安全、有效。

二、肿瘤复发转移情况

腹腔镜治疗局部进展期胃癌,尤其是浆膜受累及的病理学T4a期肿瘤,存在气腹状态下肿瘤细胞播散和腹膜种植的潜在风险^[14,32-33]。因此,长期观察该类型胃癌患者腹腔镜手术后生存情况及复发转移特点对临床具有重要指导意义,也是本研究重点关注病理学TNM分期Ⅱ、Ⅲ期局部进展期胃癌

表 2 影响 652 例行腹腔镜远端胃癌 D₂根治术局部进展期胃癌患者 10 年总生存率的单因素分析Table 2 Univariate analysis of 10-year overall survival rate of 652 locally advanced gastric cancer patients undergoing laparoscopic D₂ radical distal gastrectomy

临床病理因素	<i>b</i> 值	标准误	Wald 值	风险比	95% 可信区间	<i>P</i> 值
性别(女比男)	0.03	0.11	0.07	1.03	0.82~1.30	0.788
年龄(>65 岁比≤65 岁)	0.37	0.12	9.58	1.45	1.15~1.84	0.002
体质量指数	-0.25	0.19	1.76	0.78	0.54~1.13	0.185
美国东部肿瘤协作组评分	—	—	1.97	—	—	0.374
1 分比 0	-0.04	0.12	0.09	0.97	0.77~1.21	0.765
≥2 分比 0	0.36	0.28	1.71	1.44	0.84~2.47	0.191
术中输血(有比无)	0.14	0.16	0.82	1.15	0.85~1.56	0.366
合并症(有比无)	0.10	0.13	0.59	1.11	0.85~1.44	0.443
肿瘤最大径(>4 cm 比≤4 cm)	0.49	0.11	20.35	1.64	1.32~2.03	<0.001
肿瘤位置(胃下部比胃中部)	-0.03	0.14	0.06	0.97	0.74~1.27	0.806
Borrmann 分型	—	—	2.16	—	—	0.340
Ⅲ~Ⅳ型比Ⅰ~Ⅱ型	0.07	0.12	0.32	1.07	0.85~1.34	0.573
未知比Ⅰ~Ⅱ型	-0.23	0.21	1.22	0.80	0.53~1.19	0.269
肿瘤分化程度	—	—	5.99	—	—	0.050
低-未分化比高-中分化	0.31	0.13	5.57	1.37	1.05~1.77	0.018
未知比高-中分化	0.10	0.23	0.20	1.11	0.71~0.73	0.653
病理学 TNM 分期(Ⅲ期比Ⅱ期)	0.72	0.12	35.29	2.05	1.62~2.59	<0.001
病理学 T 分期(T4a 期比 T2~T3 期)	0.26	0.11	5.69	1.30	1.05~1.61	0.017
病理学 N 分期	—	—	55.20	—	—	<0.001
N1 期比 N0 期	0.26	0.21	1.48	1.30	0.85~1.97	0.224
N2 期比 N0 期	0.52	0.19	7.88	1.68	1.17~2.42	0.005
N3 期比 N0 期	1.13	0.18	37.78	3.08	2.15~4.41	<0.001
消化道重建方式	—	—	4.49	—	—	0.213
Billroth Ⅱ 吻合比 Billroth Ⅰ 吻合	0.08	0.12	0.41	1.08	0.85~1.37	0.524
Roux-en-Y 吻合比 Billroth Ⅰ 吻合	0.02	0.29	0.01	1.02	0.58~1.82	0.937
其他比 Billroth Ⅰ 吻合	0.40	0.19	4.40	1.50	1.03~2.18	0.136
淋巴结清扫(D ₂ 比 D ₂)	-0.17	0.24	0.46	0.85	0.53~1.36	0.937
肿瘤近端切缘	-0.01	0.01	0.02	1.00	0.99~1.01	0.880
肿瘤远端切缘	0.00	0.01	0.02	1.00	0.99~1.01	0.899
联合脏器切除(有比无)	0.77	0.58	1.78	2.17	0.70~6.75	0.183
术后化疗(有比无)	-0.59	0.12	24.40	0.56	0.44~0.70	<0.001
淋巴结清扫数目(>15 枚比≤15 枚)	0.11	0.17	0.44	1.12	0.80~1.57	0.507
并发症(有比无)	0.09	0.17	0.26	1.10	0.78~1.52	0.613
Clavien-Dindo≥Ⅲ级并发症(有比无)	-0.18	0.50	0.13	0.84	0.31~2.24	0.720

注:“—”表示此项无

患者 10 年生存情况的主要原因。本研究 652 例患者中,298 例患者术后出现复发转移,其中腹膜转移占比最高(26.17%,78/298)。腹膜转移是胃癌术后最常见的复发转移类型,与多项传统开腹胃癌研究报道的复发转移规律一致^[34-35]。本研究术后复发转移患者中,病理学 T4a 期患者占比为 43.96%(131/298)。病理学 T 分期晚患者复发转移占比高可能是腹膜转移病例占比最多的主要原因。

肿瘤根治术后 5 年无复发转移通常被认为“临床治愈”,但由于缺少>5 年的生存数据,腹腔镜进展期胃癌术后>5 年复发转移的风险和特点,鲜有研究报道。本研究术后>5 年 43 例患者发生复发转移。这提示即使无瘤生存 5 年,仍要规律随访复查,警惕肿瘤复发转移。进一步分析发现两组间胃癌复发转移类型的构成比较,差异无统计学意义。但值得注意的是术后≤5 年复发转移患者以病理学

表 3 影响 652 例行腹腔镜远端胃癌 D₂根治术局部进展期胃癌患者 10 年总生存率的多因素分析
Table 3 Multivariate analysis of 10-year overall survival rate of 652 locally advanced gastric cancer patients undergoing laparoscopic D₂ radical distal gastrectomy

临床病理因素	<i>b</i> 值	标准误	Wald 值	风险比	95% 可信区间	<i>P</i> 值
年龄(>65 岁比≤65 岁)	0.24	0.12	3.73	1.27	0.99~1.61	0.053
肿瘤最大径(>4 cm 比≤4 cm)	0.39	0.11	12.19	1.48	1.19~1.84	<0.001
肿瘤分化程度	—	—	10.08	—	—	0.006
低-未分化比高-中分化	0.37	0.14	7.36	1.44	1.11~1.88	0.007
未知比高-中分化	-0.07	0.23	0.10	0.93	0.60~1.46	0.753
病理学 TNM 分期(Ⅲ期比Ⅱ期)	0.59	0.12	23.41	1.81	1.42~2.30	<0.001
术后化疗(有比无)	-0.56	0.12	20.81	0.57	0.45~0.73	<0.001

注:“—”表示此项无;病理学 TNM 分期包括病理学 T 分期和病理学 N 分期,多因素分析纳入病理学 TNM 分期后,未再重复纳入病理学 T 分期和病理学 N 分期

TNM 分期Ⅲ期、T_{4a} 期、N₃ 期为主;而术后>5 年复发转移患者以病理学 TNM 分期Ⅱ期、N₀ 期为主。以上结果表明:浆膜受累及、淋巴结转移数目越多、病理学 TNM 分期越晚的局部进展期胃癌患者,越容易在术后早期出现复发转移;而无淋巴结转移、病理学 TNM 分期偏早的局部进展期胃癌患者,在无瘤生存 5 年之后,反而有较高的复发转移风险。

三、条件生存与随访策略

CLASS-01 研究结果显示:腹腔镜组胃癌患者病理学 TNM 不同分期 5 年总生存率分别为ⅡA 期 91%、ⅡB 期 81%、ⅢA 期 73%、ⅢB 期 47%、ⅢC 期 28%。本研究中患者病理学 TNM 不同分期 10 年总生存率分别为ⅡA 期 65.6%、ⅡB 期 55.8%、ⅢA 期 46.9%、ⅢB 期 37.1%、ⅢC 期 24.0%。两者比较肿瘤分期越晚,5 年总生存率与 10 年总生存率差距越小,患者术后 5~10 年的总生存率下降幅度越平缓。即对于已经成功生存 5 年的患者,肿瘤分期越晚,其继续生存 5 年的概率越大,术后 5~10 年的生存率下降越不明显,条件生存可以很好地解释该现象。传统的生存评估以诊断和手术时确定的临床病理学指标为依据,未考虑已生存时间对之后生存时间的影响;条件生存则指已经生存一定时间的基础上,额外生存若干年和(或)月的可能性,其充分考虑生存时间的动态变化,并随着已生存时间的变化而改变^[36]。多项来自中国、韩国、美国的研究报道胃癌患者手术后的条件生存时间。其结果均显示:胃癌术后的条件生存时间呈动态变化,并且随着已经生存时间的延长而增加;已生存相同时间的胃癌患者,分期越晚、不良预后因素越多,则获得的额外条件生存时间越长^[37-39]。以上研究结果与本研究结果一致,表明随着生存时间的延长,不良预

后因素对患者长期生存的影响逐渐减弱。这解释了病理学 TNM 分期Ⅲ期、T_{4a} 期、N₃ 期等分期较晚的患者多在术后≤5 年复发转移,而术后>5 年复发转移的比例显著减少。笔者认为:条件生存能为医师和患者提供更加精准的长期预后评估,针对不同分期的肿瘤患者制订并动态调整个性化随访策略;生存时间>5 年患者的随访方案尤为重要,肿瘤分期偏早的局部进展期胃癌在此期间更易复发转移,建议提高随访复查频率。

四、手术质量控制

本研究中腹腔镜胃癌手术淋巴结清扫数目与国内同期开腹胃癌手术多中心、大样本、回顾性研究结果相当^[28]。这提示 CLASS 研究组成员单位在国内腹腔镜胃癌外科发展初期,腹腔镜 D₂ 淋巴结清扫的质量控制已基本达到当时国内开腹手术水平。作为 CLASS 研究组发起单位,为规范国内腹腔镜局部进展期远端胃癌 D₂ 淋巴结清扫质量标准,笔者团队 2002—2004 年开展胃癌腹腔镜微创应用解剖学研究,总结出一套安全、简便、可复制的腹腔镜远端胃癌 D₂ 根治术技术方案。2005—2007 年对该技术方案进行优化定型,为在国内的培训推广做好充分准备。自 2006 年起通过开设培训班、接收进修医师、手术演示等方式,传播推广腹腔镜远端胃癌 D₂ 根治术技术经验^[20,40-41]。笔者团队联合 CLASS 研究组成员单位发表了系列多中心回顾性临床研究^[12,42-43]。并被《日本胃癌治疗指南》(日文第 4 版)正面引用。上述前期工作作为成立 CLASS 研究组,开展 CLASS 系列研究,奠定了成员单位手术标准同质化及临床数据管理标准化的基础。在此基础上,CLASS 研究组成员单位共同制订发布了《腹腔镜局部进展期远端胃癌 D₂ 根治术标准操作

流程:CLASS-01 研究共识》,规范手术适应证、器械准备、围手术期处理、手术原则与标准操作流程、质量控制等关键问题^[44]。为后续腹腔镜胃癌手术临床研究提供技术共识。目前 CLASS 研究组已有 11 项全国多中心研究、1 项国际多中心研究正在有序推进中^[45]。

综上,腹腔镜辅助远端胃癌 D₂根治术治疗局部进展期胃癌 10 年肿瘤学疗效满意。病理学 TNM 分期 III 期、病理学 T4a 期、病理学 N3 期患者术后 ≤ 5 年复发转移比例高,而病理学 TNM 分期 II 期、病理学 N0 期患者术后 > 5 年复发转移比例高。肿瘤最大径 > 4 cm,肿瘤分化程度为低-未分化,病理学 TNM 分期 III 期是影响行腹腔镜远端胃癌 D₂根治术局部进展期胃癌 10 年总生存率的独立危险因素,术后化疗是影响行腹腔镜远端胃癌 D₂根治术局部进展期胃癌 10 年总生存率的独立保护因素。腹腔镜治疗局部进展期胃癌更加远期的肿瘤学疗效,还需前瞻性、大样本量、随机对照研究的进一步验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 陈豪:酝酿设计实验,实施研究,数据库管理,采集数据,分析/解释数据,起草文章;余佩武、黄昌明、胡建昆、季刚、江志伟、杜晓辉、魏东、卫洪波、李太原、计勇、俞金龙、臧卫东、孙益红、陶凯雄、季加孚:在各中心实施研究,采集并上传数据,对文章的知识性内容作批评性审阅,行政、技术或材料支持;余江、胡彦锋、刘浩:酝酿和设计实验,实施研究,分析/解释数据,对文章的知识性内容作批评性审阅,行政、技术材料支持;李国新:酝酿和设计实验,实施研究,分析/解释数据,起草文章,对文章的知识性内容作批评性审阅,获取研究经费,行政、技术或材料支持

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] Cao W, Chen HD, Yu YW, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(7): 783-791. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001474.
- [3] Kitano S, Iso Y, Moriyama M, et al. Laparoscopy-assisted Billroth I gastrectomy[J]. Surg Laparosc Endosc, 1994, 4(2): 146-148.
- [4] Kim HH, Hyung WJ, Cho GS, et al. Morbidity and mortality of laparoscopic gastrectomy versus open gastrectomy for gastric cancer: an interim report—a phase III multicenter, prospective, randomized trial (KLASS Trial) [J]. Ann Surg, 2010, 251(3): 417-420. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181cc8f6b.
- [5] Kim W, Kim HH, Han SU, et al. Decreased morbidity of laparoscopic distal gastrectomy compared with open distal gastrectomy for stage I gastric cancer: short-term outcomes from a multicenter randomized controlled trial (KLASS-01) [J]. Ann Surg, 2016, 263(1): 28-35. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001346.
- [6] Katai H, Sasako M, Fukuda H, et al. Safety and feasibility of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with suprapancreatic nodal dissection for clinical stage I gastric cancer: a multicenter phase II trial (JCOG 0703) [J]. Gastric Cancer, 2010, 13(4): 238-244. DOI: 10.1007/s10120-010-0565-0.
- [7] Honda M, Hiki N, Kinoshita T, et al. Long-term outcomes of laparoscopic versus open surgery for clinical stage I gastric cancer: the LOC-1 study [J]. Ann Surg, 2016, 264(2): 214-222. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001654.
- [8] Kim HH, Han SU, Kim MC, et al. Effect of laparoscopic distal gastrectomy vs open distal gastrectomy on long-term survival among patients with stage I gastric cancer: the KLASS-01 randomized clinical trial [J]. JAMA Oncol, 2019, 5(4): 506-513. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.6727.
- [9] Katai H, Mizusawa J, Katayama H, et al. Survival outcomes after laparoscopy-assisted distal gastrectomy versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA or IB gastric cancer (JCOG0912): a multicentre, non-inferiority, phase 3 randomised controlled trial [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(2): 142-151. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30332-2.
- [10] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver.4) [J]. Gastric Cancer, 2017, 20(1): 1-19. DOI: 10.1007/s10120-016-0622-4.
- [11] Li G, Hu Y, Liu H. Current status of randomized controlled trials for laparoscopic gastric surgery for gastric cancer in China [J]. Asian J Endosc Surg, 2015, 8(3): 263-267. DOI: 10.1111/ases.12198.
- [12] 胡彦锋, 余江, 张策, 等. 胃癌外科临床数据挖掘系统的构建与实现 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2010, 13(7): 510-515. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2010.07.012.
- [13] Hu Y, Huang C, Sun Y, et al. Morbidity and mortality of laparoscopic versus open D2 distal gastrectomy for advanced gastric cancer: a randomized controlled trial [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(12): 1350-1357. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.7215.
- [14] Yu J, Huang C, Sun Y, et al. Effect of laparoscopic vs open distal gastrectomy on 3-year disease-free survival in patients with locally advanced gastric cancer: the CLASS-01 randomized clinical trial [J]. JAMA, 2019, 321(20): 1983-1992. DOI: 10.1001/jama.2019.5359.
- [15] Huang C, Liu H, Hu Y, et al. Laparoscopic vs open distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer: five-year outcomes from the CLASS-01 randomized clinical trial [J]. JAMA Surg, 2022, 157(1): 9-17. DOI: 10.1001/jamasurg.2021.5104.
- [16] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Gastric Cancer (Version 2. 2021) [DB/OL]. National Comprehensive Cancer Network, Inc., 2021 [2022-02-21]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf.
- [17] Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(11): 2069-2077. DOI: 10.1200/JCO.2004.08.026.

- [18] Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2010,11(5):439-449. DOI:10.1016/S1470-2045(10)70070-X.
- [19] Hyung WJ, Yang HK, Park YK, et al. Long-term outcomes of laparoscopic distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer: the KLASS-02-RCT randomized clinical trial[J]. *J Clin Oncol*, 2020,38(28):3304-3313. DOI:10.1200/JCO.20.01210.
- [20] 李国新,张策,余江.腹腔镜辅助远端胃癌D₂根治术:基于解剖的艺术[J]. *外科理论与实践*, 2007,12(6):533-538. DOI:10.3969/j.issn.1007-9610.2007.06.007.
- [21] 李国新.腹腔镜辅助远端胃癌D₂根治术[J/CD]. *消化肿瘤杂志:电子版*, 2010,2(4):249-254.
- [22] Li GX, Zhang C, Yu J, et al. A new order of D2 lymphadenectomy in laparoscopic gastrectomy for cancer: live anatomy-based dissection[J]. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 2010,19(6):355-363. DOI:10.3109/13645706.2010.527775.
- [23] Sasaki T. In regard to gastric cancer treatment guidelines—a revised edition[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2004,31(12):1947-1951.
- [24] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3) [J]. *Gastric Cancer*, 2011,14(2):113-123. DOI:10.1007/s10120-011-0042-4.
- [25] Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey[J]. *Ann Surg*, 2004,240(2):205-213. DOI:10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
- [26] Washington K. 7th edition of the AJCC cancer staging manual: stomach[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010,17(12):3077-3079. DOI:10.1245/s10434-010-1362-z.
- [27] Oba K, Paoletti X, Alberts S, et al. Disease-free survival as a surrogate for overall survival in adjuvant trials of gastric cancer: a meta-analysis[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013,105(21):1600-1607. DOI:10.1093/jnci/djt270.
- [28] 王玮,孙哲,邓靖宇,等.基于多中心大样本数据库的胃癌外科治疗相关数据的整合与分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2016,19(2):179-185. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.02.014.
- [29] Lin JX, Lin JP, Li P, et al. Which staging system better predicts 10-year survival for gastric cancer? A study using an international multicenter database[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2018,44(8):1205-1211. DOI:10.1016/j.ejso.2018.05.014.
- [30] Wang J, Sun Y, Bertagnolli MM. Comparison of gastric cancer survival between Caucasian and Asian patients treated in the United States: results from the Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) database[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015,22(9):2965-2971. DOI:10.1245/s10434-015-4388-4.
- [31] Wohnrath DR, Araujo R. D2 lymphadenectomy for gastric cancer as an independent prognostic factor of 10-year overall survival[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2019,45(3):446-453. DOI:10.1016/j.ejso.2018.10.538.
- [32] Long D, Feng Q, Li ZS, et al. Laparoscopic versus open gastrectomy for serosa-invasive gastric cancer: a single-center retrospective cohort study[J]. *Surgery*, 2021,169(6):1486-1492. DOI:10.1016/j.surg.2020.11.032.
- [33] Li Z, Liu Y, Hao Y, et al. Surgical and long-term oncologic outcomes of laparoscopic and open gastrectomy for serosa-positive (pT4a) gastric cancer: A propensity score-matched analysis[J]. *Surg Oncol*, 2019,28:167-173. DOI:10.1016/j.suronc.2019.01.003.
- [34] Park CH, Song KY, Kim SN. Treatment results for gastric cancer surgery: 12 years' experience at a single institute in Korea[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2008,34(1):36-41. DOI:10.1016/j.ejso.2007.03.004.
- [35] Brundell SM, Tucker K, Texler M, et al. Variables in the spread of tumor cells to trocars and port sites during operative laparoscopy[J]. *Surg Endosc*, 2002,16(10):1413-1419. DOI:10.1007/s00464-001-9112-8.
- [36] Wang SJ, Emery R, Fuller CD, et al. Conditional survival in gastric cancer: a SEER database analysis[J]. *Gastric Cancer*, 2007,10(3):153-158. DOI: 10.1007/s10120-007-0424-9.
- [37] Lee JW, Ali B, Yoo HM, et al. Conditional survival analysis in Korean patients with gastric cancer undergoing curative gastrectomy[J]. *BMC Cancer*, 2015,15:1005. DOI:10.1186/s12885-015-2022-2.
- [38] Wang P, Sun Z, Wang W, et al. Conditional survival of patients with gastric cancer who undergo curative resection: a multi-institutional analysis in China[J]. *Cancer*, 2018,124(5):916-924. DOI:10.1002/cncr.31160.
- [39] Kim Y, Ejaz A, Spolverato G, et al. Conditional survival after surgical resection of gastric cancer: a multi-institutional analysis of the us gastric cancer collaborative[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015,22(2):557-564. DOI: 10.1245/s10434-014-4116-5.
- [40] 李国新,余江,胡彦锋,等.南方医院腹腔镜胃肠外科教学培训十年[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017,20(11):1217-1221. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.11.002.
- [41] 余江,李国新.立足解剖注重团队面向需求——10年腹腔镜培训会与反馈[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2013,16(10):922-924. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2013.010.004.
- [42] Yu J, Hu J, Huang C, et al. The impact of age and comorbidity on postoperative complications in patients with advanced gastric cancer after laparoscopic D2 gastrectomy: results from the Chinese laparoscopic gastrointestinal surgery study (CLASS) group[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2013,39(10):1144-1149. DOI: 10.1016/j.ejso.2013.06.021.
- [43] Hu Y, Ying M, Huang C, et al. Oncologic outcomes of laparoscopy-assisted gastrectomy for advanced gastric cancer: a large-scale multicenter retrospective cohort study from China[J]. *Surg Endosc*, 2014,28(7):2048-2056. DOI:10.1007/s00464-014-3426-9.
- [44] 中国腹腔镜胃肠外科研究组(CLASS),中国抗癌协会胃癌专业委员会,中华医学会外科分会腹腔镜与内镜外科学组.腹腔镜局部进展期远端胃癌D₂根治术标准操作流程:CLASS-01研究共识[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2019,22(9):807-811. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.09.002.
- [45] 李国新.腔镜为笔著经典 微创做书写春秋[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2021,24(8):657-661. DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20210728-00301.