

# 日本胃癌临床研究的发展历程

所为然

大阪红十字会医院消化外科, 日本大阪 543-8555

Email: ytokoro@kuhp.kyoto-u.ac.jp

**【摘要】** 日本的胃癌治疗及其相关临床研究具有历史悠久、科学连续的特点。大部分临床研究由日本临床肿瘤学组(JCOG)基于多学科论证原则组织实施,这有利于保证研究的连续性,防止研究方向的误判性并尽可能降低研究资源的浪费。笔者回顾日本胃癌临床研究的发展历程,探讨日本胃癌学会及JCOG对胃癌临床研究的促进作用,旨在为同行提供借鉴和分享经验。

**【关键词】** 胃肿瘤; 外科手术; 临床研究; 发展历程; 日本

## Development history of clinical study on gastric cancer in Japan

Suo Weiran

Department of Digestive Surgery, Osaka Red Cross Hospital, Osaka 543-8555, Japan

Email: ytokoro@kuhp.kyoto-u.ac.jp

**【Abstract】** The treatment and related clinical research of gastric cancer in Japan have a long history and scientific continuity. Most clinical studies are organized and implemented by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) based on the principle of multidisciplinary argumentation, which helps to ensure the continuity of research, prevent misjudgment of research directions, and minimize the waste of research resources. The author reviews the development history of clinical study on gastric cancer in Japan and explores the promoting role of the Japanese Gastric Cancer Society and JCOG in clinical study on gastric cancer, aiming to provide reference and experience for peers.

**【Key words】** Stomach neoplasms; Surgical procedures, operative; Clinical study; Development history; Japan

1881年,来自奥地利维也纳大学的Theodor Billroth施行了世界上首例胃癌切除术,并向欧洲传播<sup>[1-4]</sup>。但是在当时的条件下,由于缺乏成熟的围手术期(包括麻醉)管理经验,以及对恶性肿瘤根治性认识的不足,胃癌切除术并未获得大范围普及。对于接受Theodor Billroth胃癌切除术的患者,约60%术后2年内肿瘤复发并导致患者死亡。因此,胃癌切除术未被学术界视为胃癌的有效治疗方式。另一方面,来自德国布雷斯劳大学的Mikulicz为胃癌治疗开辟了新的途径。Mikulicz依据对体表恶性肿瘤(如乳腺癌和喉癌)进展模式的理解以及外科技术的发展,对胃癌的4种进展模式进行描述:局部浸

润、淋巴结转移、血行转移和腹膜播种,并强调局部浸润和淋巴结转移的胃癌患者是手术治疗的较好对象<sup>[5]</sup>。日本的胃癌治疗及其相关临床研究具有其独特的优势与特点。笔者回顾日本胃癌临床研究的发展历程,探讨日本胃癌学会及日本临床肿瘤学组(Japan Clinical Oncology Group, JCOG)对胃癌临床研究的促进作用,旨在为同行提供借鉴和分享经验。

### 一、日本胃癌外科的起步

1897年10月25日,东京大学的近藤次繁(Kondo Tsugishige)完成日本第1例胃切除术。但日本学界关于胃癌淋巴结清扫的观点是由师从Mikulicz的三

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20231221-00266

收稿日期 2023-12-21

引用本文: 所为然. 日本胃癌临床研究的发展历程[J]. 中华消化外科杂志, 2024, 23(3): 367-370. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20231221-00266.



宅速(Miyake Hayari)引入日本。1928年,三宅速出版《胃癌》,汇编福冈医学院(现九州大学)施行的1 670例胃癌手术<sup>[6]</sup>。《胃癌》全书共393页,详细描述胃癌的发生、诊断和治疗方式,对日本胃癌治疗发展产生重大影响。

20世纪30年代,外科手术的安全性得到极大提高,研究者进而关注手术疗效的改善。针对胃癌手术疗效的改善,日本的策略和方向与欧洲国家或美国略有不同。在美国,“扩大切除范围以提高疗效”的学术观点盛行,甚至连肿瘤位于幽门的患者也需接受全胃联合扩大切除术,包括联合其他脏器切除(胰腺、脾脏切除)和大范围的网膜切除。而在日本,对于胃癌手术后肿瘤复发率高和患者生存时间短的问题,研究者认为是由于淋巴结清扫不足导致。因此,针对淋巴结清扫范围开展大量临床研究。在这一过程中,部分研究者为了彻底清扫淋巴结,开展联合其他脏器切除术研究。

匈牙利的Pólya和日本的井上與惣一(Inoue Soichi)分别于1903年和1936年发表具有代表性的淋巴系统解剖理论<sup>[7-8]</sup>。日本学者梶谷环将上述理论应用于临床实践,针对淋巴结系统清扫开展研究,并于1953年发表系统性淋巴结清扫术报道<sup>[9-10]</sup>。随着系统性淋巴结清扫术的确立,从20世纪60年代开始,日本的胃癌标准手术方式为D<sub>2</sub>淋巴结清扫术。为进一步提高胃癌手术疗效,扩大根治术获得发展。其中,主动脉周围淋巴结清扫术基于扩大淋巴结清扫范围理念发展起来,并于20世纪90年代开展临床试验。此外,基于扩大局部切除范围理念而设计的左上腹内脏全切除术和Appleby手术也获得临床实践。由于手术创伤较大且未获得预期治疗效果,上述2项手术方式未能成为临床常见治疗方案。

二、日本胃癌学会及JCOG对胃癌临床研究的促进作用

1962年,冈山大学第一外科的阵内教授主导成立日本胃癌研究小组并出版第1版《胃癌诊疗规范》。这使得系统性淋巴结清扫术得以在日本全国范围内推广,胃癌临床病例数据的收集与积累也开始统一规范。至2017年,日本《胃癌诊疗规范》已更新至第15版。2001年,日本胃癌学会制订《胃癌治疗指南》,目前已更新至第6版。随着《胃癌治疗指南》的发布,《胃癌诊疗规范》和《胃癌治疗指南》在指导胃癌临床实践中各自发挥其作用,前者主要囊括如何记录胃癌的肿瘤状态,而后者主要包含胃

癌的治疗方案及其适应证<sup>[11-13]</sup>。

1978年,由日本厚生省资助的“癌症多学科治疗研究”启动。1984年,该研究机构中成立“胃癌研究小组”。至1990年,该机构命名为JCOG。目前,JCOG共有16个研究小组,已累计开展288项临床研究,发表404篇研究论文。JCOG已发展成为日本历史最悠久,由研究者领导的多中心研究小组,并组织开展胃癌领域多项临床研究。

#### (一)JCOG如何组织开展临床研究

针对开展新的临床研究,JCOG主要基于以下2点问题:(1)目前的标准治疗是什么。(2)现行的治疗指南中哪些内容缺乏充分的医学依据。例如现行的《胃癌治疗指南》对于T<sub>3</sub>~T<sub>4a</sub>期胃癌规定合并大网膜切除的D<sub>2</sub>淋巴结清扫术是标准治疗方法。如果保留大网膜不影响患者预后,则没有必要合并大网膜切除,对此临床问题,JCOG设计针对术中保留大网膜与否的临床研究。其目的是论证术中保留大网膜不影响患者预后,所以该研究是1项非劣效性研究。

JCOG已组织开展论证改善胃癌患者预后的有效性临床研究包括JCOG9501(比较D<sub>2</sub>根治术与D<sub>2</sub>根治术+预防性主动脉周围淋巴结清扫术)、JCOG9502(针对肿瘤侵犯食管的经腹食管裂孔入路与经左侧胸腹联合切口入路)、JCOG1001(术中是否切除网膜囊)<sup>[14-17]</sup>。这3项临床研究均显示为阴性结果,从而提示D<sub>2</sub>根治术已满足胃癌的治疗,而开腹手术适用于肿瘤侵犯食管的胃癌患者的治疗。

而JCOG组织开展论证保留胃癌患者器官的非劣效性临床研究包括JCOG0110、JCOG1711和JCOG1809<sup>[18-19]</sup>。JCOG0110针对肿瘤未侵犯胃大弯侧的胃癌,证明术中保留脾脏对患者预后的非劣效性影响。因此,保留脾脏现已成为肿瘤未侵犯胃大弯侧胃癌的标准手术操作。JCOG1711是1项Ⅲ期RCT,探讨术中保留脾脏+脾门淋巴结清扫对T<sub>3</sub>~T<sub>4a</sub>期胃癌患者远期生存的非劣效性影响。JCOG1809是1项针对肿瘤侵犯胃大弯侧进展期胃上部癌,探讨行腹腔镜胃癌切除术中保留脾脏与否对手术安全性的非劣效性影响。对于肿瘤侵犯胃大弯侧进展期胃癌,标准手术方式规定为全胃切除+脾脏切除术,因此,JCOG针对保留脾脏+脾门淋巴结清扫对患者预后是否有影响开展系列临床研究。其目的为论证胃癌微创手术中采取保留脾脏+脾门淋巴结清扫的安全性和有效性。为开展Ⅲ期临床研究,首先需证明微创手术中保留脾脏+脾门淋巴结清扫的

安全性,所以设计开展 JCOG1809 研究。

针对胃癌腹腔镜手术开展的临床研究包括 JCOG0912 和 JCOG1401<sup>[20-22]</sup>。JCOG0912 是 1 项比较肿瘤位于胃中下部早期胃癌采用开腹远端胃切除术与腹腔镜远端胃切除术治疗的 RCT,其目的为论证腹腔镜远端胃切除术在疗效方面与开腹远端胃切除术的非劣效性,结果为阳性。因此,JCOG 0912 推动腹腔镜远端胃切除术成为治疗肿瘤位于胃中下部早期胃癌的标准手术方式。JCOG1401 是 1 项论证腹腔镜全胃切除术治疗肿瘤位于胃上部早期胃癌的 III 期单臂临床研究,目的是为证明腹腔镜全胃切除术在短期和长期安全性方面不劣于开腹全胃切除术。其中,长期安全性可基于 JCOG0912 研究结果推断。因此,仅需证明短期安全性的非劣效性,所以是 1 项与历史对照比较的单臂研究。

针对胃癌机器人手术开展的 1 项临床研究为 JCOG1907,其目的是论证胃癌机器人手术成为标准治疗方式<sup>[23]</sup>。与胃癌腹腔镜手术比较,机器人手术由于费用较高,因此,需证明其在治疗方面较腹腔镜手术具有优越性。JCOG1907 的研究终点为 $\geq$  Clavien-Dindo 2 级的腹腔感染发生率。此外,2 项辅助研究(JCOG1907A1、JCOG1907A2)分别比较胃癌机器人手术与腹腔镜手术在手术医师疲劳程度和患者生命质量方面的差异。这 3 项研究的结果均有望推动胃癌机器人手术成为胃癌治疗的标准手术方式。

## (二)JCOG 的优势

JCOG 的优势在于其科学的连续性和知识的汇集。如上所述,日本胃癌临床研究大部分由 JCOG 组织开展,以现行的标准治疗为对照,在此基础上发展新的治疗方法。这种由同一组织连续性开展的临床研究可获得较好的有效性,因为其可以有效防止研究方向的误判性并尽可能降低研究资源的浪费。以 JCOG1401 为例,基于之前 JCOG0912 的研究结果就可推断出腹腔镜全胃切除术的长期有效性,因此,设计 JCOG1401 时仅开展单臂研究即可。而为促使胃癌微创手术中采取保留脾脏+脾门淋巴结清扫成为肿瘤侵犯胃大弯侧进展期胃上部癌的标准手术方式,需设计 1 项 III 期临床研究,其前提是论证胃癌微创手术中采取保留脾脏+脾门淋巴结清扫的安全性,因此,JCOG 设计并实施 JCOG1809。

JCOG 在组织设计临床研究时也颇具特色:研究方案需提交由多学科专家组成的科学委员会审批;研究方案中需清晰解释研究开展的临床意义,

以便于非医学专业专家理解;最重要的是研究方案中需纳入其他学科采用的流行病学设计和统计学方法。基于上述原则,JCOG 的研究方案将始终确保采用科学且新颖的研究方法。

## 三、结语

日本的胃癌治疗及其相关临床研究具有历史悠久、科学连续的特点。大部分临床研究由 JCOG 基于多学科论证原则组织实施,这有利于保证研究的连续性,防止研究方向的误判性并尽可能降低研究资源的浪费。笔者相信:日本开展胃癌临床研究的组织结构会成为全世界各国开展临床研究的有益借鉴,并将促进胃癌领域不断获得新的研究成果,最终造福全世界胃癌患者。

**利益冲突** 作者声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] 刘金龙,陈国玉,刘训良.关于胃癌手术发展的回顾与思考[J].医学与哲学,2001,22(5):35-37. DOI:10.3969/j.issn.1002-0772.2001.05.011.
- [2] 胡祥.淋巴结转移规律对胃癌根治术的指导意义和价值[C].西安:中华医学会第十七届全国外科学学术会议论文集,2013:9.
- [3] 负文谟.胃周淋巴结清除在胃癌治疗中的意义[J].陕西肿瘤医学,2001,9(4):297-299. DOI:10.3969/j.issn.1672-4992.2001.04.047.
- [4] 姜淮芜.胃癌消化道重建手术的应用与发展[C].绵阳:2006年四川省肿瘤外科学学术会议论文集,2006:44-45.
- [5] 陈凛,李佶阳.胃癌肝转移的外科综合治疗[J].外科理论与实践,2015,20(1):2-4. DOI:10.16139/j.1007-9610.2015.01.002.
- [6] 三宅速.胃癌[M].东京:克誠堂,1928.
- [7] Pólya E, von Navratil D. Untersuchung über die lymphbahnen des wurmfortsatzes und des magens[J]. Zeitschr für klin Chir,1903,69:421-456.
- [8] 井上與惣一.胃,十二指腸,脾臓竝ビニ横隔膜ノ淋巴管系統[J].解剖學雜誌,1936,9:35-117.
- [9] 梶谷鑑.胃癌淋巴腺轉移に就て[J].日外會誌,1944,45:15-16.
- [10] 梶谷鑑.胃癌に於けるリンパ系統の徹底的廓清法に就て[J].日外會誌,1953,54:464-465.
- [11] 梁寒.胃癌手术治疗已进入精细化管理时代:解读第 5 版日本胃癌治疗指南和第 15 版日本胃癌处理规约[J].中华肿瘤杂志,2019,41(3):168-172. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.03.002.
- [12] 陈凛,卢灿荣.新版日本胃癌"处理规约"和"治疗指南"之解读[J].临床外科杂志,2012,20(1):10-14.
- [13] 梁寒.日本第 15 版"胃癌处理规约"及第 5 版"胃癌治疗指南"外科部分更新解读[J].临床外科杂志,2018,26(1):22-24. DOI:10.3969/j.issn.1005-6483.2018.01.007.
- [14] Nomura E, Sasako M, Yamamoto S, et al. Risk factors for para-aortic lymph node metastasis of gastric cancer from a randomized controlled trial of JCOG9501[J]. Jpn J Clin Oncol,2007,37(6):429-433. DOI:10.1093/jjco/hym067.
- [15] Kurokawa Y, Yamaguchi T, Sasako M, et al. Institutional

- variation in short-and long-term outcomes after surgery for gastric or esophagogastric junction adenocarcinoma: correlative study of two randomized phase III trials (JCOG 9501 and JCOG9502) [J]. *Gastric Cancer*,2017,20(3):508-516. DOI:10.1007/s10120-016-0636-y.
- [16] Kurokawa Y, Doki Y, Mizusawa J, et al. Bursectomy versus omentectomy alone for resectable gastric cancer (JCOG 1001): a phase 3, open-label, randomised controlled trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*,2018,3(7):460-468. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30090-6.
- [17] Kurokawa Y, Doki Y, Mizusawa J, et al. Five-year follow-up of a randomized clinical trial comparing bursectomy and omentectomy alone for resectable gastric cancer (JCOG1001) [J]. *Br J Surg*,2022,110(1):50-56. DOI:10.1093/bjs/znac373.
- [18] Kinoshita T, Okayama T. Is splenic hilar lymph node dissection necessary for proximal gastric cancer surgery?[J] *Ann Gastroenterol Surg*,2020,5(2):173-182. DOI:10.1002/ags3.12413.
- [19] Sato Y, Yamada T, Yoshikawa T, et al. Randomized controlled phase III trial to evaluate omentum preserving gastrectomy for patients with advanced gastric cancer (JCOG 1711, ROAD-GC) [J]. *Jpn J Clin Oncol*,2020,50(11):1321-1324. DOI:10.1093/jjco/hyaa113.
- [20] Nakamura K, Katai H, Mizusawa J, et al. A phase III study of laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA/IB gastric Cancer (JCOG0912) [J]. *Jpn J Clin Oncol*,2013,43(3):324-327. DOI: 10.1093/jjco/hys220.
- [21] Kataoka K, Katai H, Mizusawa J, et al. Non-randomized confirmatory trial of laparoscopy-assisted total gastrectomy and proximal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage I gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1401 [J]. *J Gastric Cancer*,2016,16(2):93-97. DOI:10.5230/jgc.2016.16.2.93.
- [22] Katai H, Mizusawa J, Katayama H, et al. Single-arm confirmatory trial of laparoscopy-assisted total or proximal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage I gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group study JCOG1401 [J]. *Gastric Cancer*,2019,22(5):999-1008. DOI: 10.1007/s10120-019-00929-9.
- [23] Makuuchi R, Terashima M, Terada M, et al. Randomized controlled phase III trial to investigate superiority of robot-assisted gastrectomy over laparoscopic gastrectomy for clinical stage T1-4aN0-3 gastric cancer patients (JCOG 1907, MONA LISA study): a study protocol [J]. *BMC Cancer*, 2023,23(1):987. DOI:10.1186/s12885-023-11481-2.

---

读者·作者·编者

## 本刊 2024 年增设“学科建设”“教育探索”栏目

为了更好发挥《中华消化外科杂志》的学术驱动作用,为国内外消化外科同道提供展示成果、分享经验的良好平台,打造优势学术生态圈,普惠读者和作者,经《中华消化外科杂志》编辑委员会讨论决定,本刊自 2024 年起增设“学科建设”“教育探索”栏目。

“学科建设”栏目主要刊登各医学中心、专家团队关于学科建设的理论探索和实践经验,展示学科特色和优势,传播学科建设新理念、新途径,增配数字化音频、视频出版,全面提升专科服务能力以及学科影响力,以推动学术交流与合作,最终不断推进我国消化外科事业的可持续长发展。

“教育探索”栏目主要刊登医务人员临床培训与继续教育相关论文,聚焦最新医学教育研究动态和医学人文,搭建医学相关继续教育学术交流平台,引领学术探索风向,促进医学人才培养。文章撰写形式不限,旨在满足广大医务人员的多元化继续教育需求。

诚挚欢迎消化外科同道踊跃参与,共同促进期刊建设和学科发展。