

中国腹腔镜胃癌外科临床研究现状

李国新

【摘要】 中国每年胃癌的新发病例约占全世界的 42%，成为中国癌症死亡的第 3 大原因。由于缺乏大规模的高危人群筛查计划，>80% 的中国胃癌患者确诊时已处于进展期。10 余年来，和日本、韩国等国家一样，腹腔镜胃癌根治术在中国得到广泛开展。然而，由于尚缺乏高级别的循证医学证据评价这一微创技术的安全性及有效性，在应用于以根治为目的的进展期胃癌手术治疗方面仍存在争议。科学、严谨的随机对照试验被认为是提供确凿证据的最好方法。作为一个胃癌高发国家，中国理应承担更多研究责任。在日本、韩国等学术团体的帮助下，在中华医学会外科学分会腹腔镜与内镜学组、中国抗癌协会胃癌专业委员会等国内学术组织的指导下，中国胃肠微创外科专家成立了“中国腹腔镜胃肠外科研究组 (CLASS 研究组)”，立志于在临床循证医学研究中提供更多、更高水准的中国数据。笔者总结了我国腹腔镜胃癌外科临床研究现状，包括已经发表和正在进行的注册随机对照试验和非随机对照试验。

【关键词】 胃肿瘤；胃癌根治术；腹腔镜检查；临床研究

基金项目：国家临床重点专科建设项目 (2012 年)

Current status of clinical research for laparoscopic gastrectomy of gastric cancer in China Li Guoxin. Department of General Surgery, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

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

【Abstract】 Gastric cancer is ranked the third cause of cancer deaths in China, and gastric cancer patients from China accounts for 42% of new gastric cancer cases worldwide. Yet, more than 80% of diagnosed gastric cancer patients were in the advanced stage partially because of a lack of national screening strategy in China. Laparoscopic gastrectomy of gastric cancer has been becoming popular in the past decades, as with Japan and Korea. Since the safety and efficacy of laparoscopic gastrectomy have not been evaluated by evidence-based medicine, laparoscopic gastrectomy in the treatment of gastric cancer in the advanced stage remains controversial, and scientific and rigorous randomized controlled trial is known as the best way providing conclusive evidence. In this context, China has more responsibility for contribution to gastric cancer research. To fill this gap, the Chinese Laparoscopic Gastrointestinal Surgery Study (CLASS) group was established to offer more high-quality Chinese data in the evidence-based medicine with the great help

of international academic societies like Korean Gastric Cancer Association, Japanese Gastric Cancer Association, Laparoscopic and Endoscopy Group of Surgery Branch of Chinese Medical Association and Gastric Cancer Association of Chinese Anti-Cancer Association. In this review, the current status of clinical research for laparoscopic surgery of gastric cancer in China was summarized.

【Key words】 Gastric neoplasms; Radical gastrectomy; Laparoscopy; Clinical research

Fund program: National Key Clinical Specialty Discipline Construction Program (2012)

在中国，胃癌每年新发病例超过 40 万，死亡病例超过 30 万，是中国癌症死亡的第 3 大原因，根治性手术切除仍然是最主要的有治愈可能的治疗方法^[1]。自 Kitano 等^[2]首次报道腹腔镜辅助远端胃切除术以来，其在中国也得到了广泛开展。越来越多的临床研究结果支持腹腔镜手术治疗早期胃癌的可行性，这些证据主要来自日本和韩国 (日本临床肿瘤学组 JCOG0912 试验和韩国腹腔镜胃肠手术研究 KCLASS-01 试验)^[3-6]。这有力地提升了腹腔镜早期胃癌手术治疗的接受度。中国超过 80% 的胃癌患者首诊时已处于进展期，许多中国医师掌握了高超的腹腔镜技术，争先恐后地开展腹腔镜进展期胃癌 D₂ 根治术。然而，进展期胃癌患者是否能够从腹腔镜技术中获益，仍需要更多高水平的临床研究证据来验证。因此，有必要梳理我国腹腔镜胃癌外科临床研究现状，为如何正确认识和发展腹腔镜胃癌外科技术提供参考。笔者总结了国内已发表随机对照试验和部分非随机对照试验提供的关于腹腔镜手术治疗胃癌的临床证据以及正在进行的临床试验 (已经在世界卫生组织的国际临床试验注册平台 WHO-ICTRP 注册的随机对照试验)，特别介绍了国内正在进行的多中心随机对照试验 (CLASS-01 试验)。

1 国内已经发表的或进行中的随机对照试验

1.1 文献纳入来源与标准

本文所含随机对照试验的结果主要收录在以下电子数据库：英文数据库包括 Cochrane 图书馆临床对照试验资料库 (CENTRAL)、PubMed 和 EMBASE；中文数据库包括中国生物医学文献数据库 (CBM)、

中国国家知识基础设施数据库(CNKI)、中国科技期刊数据库(VIP)和万方数据库。此外,也包括在WHO-ICTRP的门户网站和美国国立卫生研究院(NIH)的国际临床试验注册网站(<http://clinicaltrials.gov/>)上可以检索到已注册正在进行的随机对照试验。检索时间是从数据库起始至2014年12月,无语言限制,出版年份和现况可以作为检索条件。

1.2 已发表的腹腔镜进展期胃癌根治术疗效研究

早在2009年,国内Du等^[7]首次在国际上回顾性分析比较了78例腹腔镜和90例开腹手术进展期胃癌患者的临床资料。有基础研究结果显示:两组患者手术时间[(245±35)min比(220±20)min]、并发症发生率(7.7%比10.0%)和淋巴结获取数量[(23.5±6.0)枚比(21.0±7.5)枚]比较,差异均无统计学意义;而术中出血量[(110±25)mL比(196±30)mL]、肛门恢复排气时间[(73.0±8.5)h比(102.0±10.5)h]、住院时间[(8.6±1.2)d比(12.1±2.5)d]方面比较,腹腔镜明显优于开腹手术,差异有统计学意义,从而证明腹腔镜技术的安全性和有效性。此后一段时间里,随着循证医学理念深入人心,中国腹腔镜胃癌外科在谨慎的怀疑中快速发展。不少国内学者与国际同行一道开始着手设计严谨的随机对照试验,试图获取更高级别的临床证据,旨在比较腹腔镜和开腹胃癌根治术的短期和长期疗效。和国外高质量的随机对照试验结果一致^[4,8-14];中国开展的随机对照试验结果也表明:腹腔镜手术的短期疗效优于开腹手术,如患者术中出血量少、住院时间短、恢复快、美容效果更佳以及更好的免疫状态等,且远期疗效具有可比性。其中,Cai等^[15]的小样本前瞻性随机对照研究发现腹腔镜胃癌D₂根治术可以取得和开腹手术相当的中长期肿瘤学疗效,平均预计生存时间分别为29.387个月和28.978个月,两种手术方式比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。这也与绝大多数国内期刊发表的文章观点类似,腹腔镜技术治疗胃癌效果似乎并不亚于开腹手术。然而,这些研究同时存在一些共同的问题,如样本量偏小、设计有瑕疵、质量控制不佳等,导致证据级别不高。因此,目前尚无确切的证据证实腹腔镜进展期胃癌根治术的长期肿瘤学疗效^[12]。

1.3 CLASS研究组目前的研究成果

如上所述,大多数中国胃癌患者确诊时已处于进展期,所以腹腔镜手术治疗进展期胃癌的研究在中国具有特殊意义。中国正在进行并已注册的有关腹腔镜胃癌根治术的随机对照试验,大多集中在进

展期胃癌。值得注意的是,由CLASS研究组发起的全国多中心、大样本随机对照试验CLASS-01试验(clinicaltrial.gov注册号NCT01609309)是国内首次评价腹腔镜和开腹远端胃癌D₂根治术治疗局部进展期胃癌的安全性和长期肿瘤学疗效的研究。CLASS研究组有着良好的工作基础,前期开展了大样本多中心回顾性队列研究,证实了腹腔镜用于进展期胃癌手术的安全性和有效性,并展示了其较为满意的短期肿瘤学疗效(3年生存率和3年无病生存率分别为75.3%和69.0%)^[16]。安全性多因素分析发现患者年龄 ≥ 65 岁($OR=1.72, P<0.05$)、多发合并症($OR=2.76, P<0.05$)是腹腔镜胃癌D₂根治术后并发症发生的危险因素,但是按照合并症数目分层分析后发现年龄 ≥ 65 岁与术后并发症之间无统计学关联^[17]。这提示在加强围术期管理有效控制合并症后高龄患者亦可从腹腔镜手术获益。目前CLASS-01已完成样本量入组,正式进入随访观察阶段。除远端进展期胃癌外,还有一项已注册的随机对照试验拟纳入400例患者旨在比较腹腔镜与开腹全胃切除术对于Siewer II型或III型的胃食管结合部腺癌的疗效(临床注册号为ChiCTR-TRC-13003293)。

1.4 腹腔镜治疗进展期胃癌的相关适应证研究

随着技术水平的不断提高,中国学者正在努力推进扩大腹腔镜手术适应证。第三军医大学西南医院目前正在探索腹腔镜技术应用于任何部位的局部进展期胃癌(NCT01043835)。北京大学肿瘤医院季加孚等将腹腔镜用于局部进展期胃癌的分期诊断(NCT02172690),这是对当前缺乏有效检出胃癌腹膜种植转移的无创手段的重要补充,对于患者的治疗决策有现实指导意义。笔者所在医疗中心受CLASS-01前期结果启发,对腹腔镜是否适用于老年局部进展期胃癌患者进行了探讨(NCT02246153),目前该研究进展顺利。

1.5 腹腔镜胃癌根治术在加速康复外科领域的作用

近年来,加速康复外科模式在多个学科得到广泛应用,并取得了喜人成绩,腹腔镜因其独特的微创优势,使其占据了加速康复外科中的重要地位。因而,有学者将目光从腹腔镜的手术安全性和肿瘤学疗效方面研究转向围术期管理的考量。江志伟等^[18]率先提出以腹腔镜胃癌手术为核心的加速康复模式,他们的研究表明:在加速康复外科理念指导下的腹腔镜胃癌根治术后患者胃肠功能恢复更快、住院时间更短。毫无疑问,加速康复外科是涉及多学科协作的治疗管理模式,并非所有医院都有条

件开展。那么,作为加速康复外科重要构成元素的某些环节管理,是否值得推广呢?怀着同样的疑问,第四军医大学西京医院的研究团队对腹腔镜远端胃癌根治术前是否需要常规胃肠减压(ChiCTR-TRC-13003614)和术后是否可以允许早期进食(ChiCTR-TRC-13003613)分别进行了探讨。而笔者所在中心近期发表的两篇系统回顾也着重分析了上述两个问题,其研究结果也认为:腹腔镜远端胃癌根治术前无须常规施行胃肠减压,而无特殊情况可以允许早期进食^[19-20]。从关注肿瘤学疗效到兼顾生命质量,实现了从技术优先到以患者为本的观念转变,这体现了中国学者理性的思考。

2 中国随机对照试验的机遇和挑战

日本 JCOG0912 试验证实:腹腔镜胃癌根治术用于治疗临床 I A 期或 I B 期[T1N1 期或 T2(MP)N0 期]胃癌的总生存率(5 年无病生存率分别为 99.8% 和 98.7%)不劣于开腹手术^[5]。目前,国内也已有评价腹腔镜与开腹胃癌根治术治疗早期胃癌肿瘤学疗效的随机对照研究,且结果普遍认为腹腔镜胃癌根治术是治疗早期胃癌的可选方案^[21]。基于日本、韩国的研究证据,第 4 版日本《胃癌治疗指南》已经将腹腔镜手术推荐为 cStage I 远端胃切除的常规手术方式。随着技术的发展与经验的积累,部分腹腔镜胃肠外科医师将腹腔镜手术延伸至局部进展期胃癌的治疗。

日本胃癌学会推荐:非早期的、可根治性的胃癌应采用标准的开腹手术治疗。标准的开腹手术是基本的根治性手术方式,胃的切除范围 > 2/3 且进行充分的淋巴结清扫^[12]。基于进展期胃癌的现状和相对有限的经验,有文献报道:腹腔镜胃癌根治术仅适用于未侵犯浆膜的肿瘤,累及浆膜、大小在 10 cm² 以内的肿瘤仅适用于腹腔镜治疗的临床试验^[22]。此外,临床试验只能由经中华医学会批准且具有丰富经验的外科医师开展。因此,腹腔镜胃癌根治术用于局部进展期胃癌的治疗需要确保做到充分的淋巴结清扫,其安全性和长期肿瘤疗效也有待证实。韩国 KCLASS 研究组发起了一项 III 期临床试验(KCLASS-02, NCT01456598),目的是评估腹腔镜胃癌根治 D₂ 淋巴结清扫术治疗进展期胃癌的远期疗效(cT2 ~ 4a/cN0 ~ 1 期)。该研究组前期回顾性数据经过配对后分析表明:腹腔镜组和开腹组对于各期总生存率、疾病特异生存率、无复发生存时间方面比较,差异均无统计学意义;并发症发生率(12.5% 比 15.1%)

和病死率(0.5% 比 0.3%)比较,差异也无统计学意义($P > 0.05$);同时指出腹腔镜胃癌手术的平均学习曲线为 42 例,为建立健全的培训机制提供了参考^[23]。

与发达国家腹腔镜发展水平比较,中国在经济水平、标准化培训、管理与认证体系以及循证医学研究等方面均有差距,一定程度上限制了腹腔镜手术在中国的推广和发展。在循证医学研究方面,尽管中国每年有全世界 42% 的新发胃癌病例,且大部分患者被确诊时已处于进展期,但是在过去 10 年国内极少有腹腔镜胃癌根治术治疗进展期胃癌疗效的临床试验。目前,关于这个研究热点,中国已发表的和正在进行已注册的随机对照试验(除了 CLASS-01 试验)都存在单中心、小样本、统计检验效能低、缺乏严格的质量控制、非随机化分组、患者管理方案不明确或者研究终点不明确等方面的不足。显然,中国腹腔镜胃癌循证医学研究已落后于其他国家,尤其是日本和韩国。为了改变这个局面,中国急需开展相关高质量随机对照试验。因此,CLASS 研究组自 2009 年成立以来就一直致力于通过腹腔镜微创外科临床研究来提高中国胃癌患者的生命质量。经过回顾性的多中心大样本研究评估进展期胃癌腹腔镜胃癌根治术的安全性和肿瘤学疗效后,2012 年 9 月 CLASS 研究组发起了一项全国多中心随机对照研究,旨在评估腹腔镜与开腹远端胃癌 D₂ 根治术治疗进展期胃癌的长期肿瘤学疗效(CLASS-01)。

3 CLASS-01 试验

CLASS-01 试验的研究目的是评价腹腔镜与开腹远端胃癌根治术治疗临床分期 T2 ~ 4a 期、N0 ~ 3 期、M0 期胃癌的肿瘤学疗效(NCT01609309)。纳入病例前,研究方案经过南方医科大学南方医院临床研究伦理审查委员会审查,参与研究的患者均需签署知情同意书。研究拟纳入 1 056 名研究对象,首要观察终点为 3 年无病生存率。

该项目由科技部、国家卫生和计划生育委员会和广东省科学技术厅支持,来自全国 15 个中心的 16 名外科医师参与。参加本研究的手术责任医师,必须同时具备以下条件:(1)传统开腹及腹腔镜根治性远端胃大部切除、D₂ 淋巴结清扫手术均已完成 ≥ 50 例,其所在科室每年开展胃癌手术 > 300 台;(2)通过手术视频盲态审查,由 3 位评委按照双盲法评审申请人的手术视频,通过标准是手术根治性,最终 CLASS 研究组委员会决定申请人是否具备资格。

CLASS-01 是目前国内唯一一项关于腹腔镜胃

癌根治术的大宗病例多中心随机对照研究,它是在当前中国沉重的进展期胃癌疾病负担下应运而生的。在此之前,腹腔镜技术应用于胃癌领域的循证医学证据多来源于日本和韩国。面对庞大的饱受胃癌折磨的患者群体,中国这方面的研究却极度落后。为了使更多胃癌患者享受到微创技术带来的获益,为了尽早阐明这一新技术带来的疑问,中国的研究者们理当奋起直追。而 CLASS-01 研究就是可能带来革命性改变的希望,有望在世界舞台上展示中国人的数据。本研究已于 2014 年 12 月完成了全部病例的纳入,预计 2017 年完成肿瘤学疗效的随访。

4 结语与展望

我国腹腔镜胃癌外科发展迅猛,但是,临床病例数量巨大而科研数据极少,回顾性分析较多而前瞻性研究较少,单中心研究较多而多中心合作较少,这将不利于腹腔镜胃癌外科的健康发展。2009 年 CLASS 研究组的成立及众多专家对临床研究的觉醒,正在扭转这一不利局面,以 CLASS-01 研究为代表的系列高水平临床研究正在进行中。未来 5 年,笔者相信预期将有大量来自中国的临床研究数据发表,进而引导中国腹腔镜胃癌外科基于科学证据服务临床。

参考文献

- [1] Sasako M. Principles of surgical treatment for curable gastric cancer[J]. J Clin Oncol, 2003, 21 (23 Suppl): 274s-275s. DOI: 10.1200/jco.2003.09.172.
- [2] Kitano S, Iso Y, Moriyama M, et al. Laparoscopy-assisted Billroth I gastrectomy[J]. Surg Laparosc Endosc, 1994, 4(2): 146-148.
- [3] Kim HH, Han SU, Kim MC, et al. Prospective randomized controlled trial (phase III) to comparing laparoscopic distal gastrectomy with open distal gastrectomy for gastric adenocarcinoma (KLASS 01) [J]. J Korean Surg Soc, 2013, 84 (2): 123-130. DOI: 10.4174/jkss.2013.84.2.123.
- [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] 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.
- [6] Zeng YK, Yang ZL, Peng JS, et al. Laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy for early gastric cancer: evidence from randomized and nonrandomized clinical trials [J]. Ann Surg, 2012, 256 (1): 39-52. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182583e2e.
- [7] Du XH, Li R, Chen L, et al. Laparoscopy-assisted D2 radical distal gastrectomy for advanced gastric cancer: initial experience [J]. Chin Med J (Engl), 2009, 122 (12): 1404-1407. DOI: 10.3760/cma.i.issn.0366-6999.2009.12.009.
- [8] Oh SY, Kwon S, Lee KG, et al. Outcomes of minimally invasive surgery for early gastric cancer are comparable with those for open surgery: analysis of 1,013 minimally invasive surgeries at a single institution [J]. Surg Endosc, 2014, 28 (3): 789-795. DOI: 10.1007/s00464-013-3256-1.
- [9] Pavlidis TE, Pavlidis ET, Sakantamis AK. The role of laparoscopic surgery in gastric cancer [J]. J Minim Access Surg, 2012, 8 (2): 35-38. DOI: 10.4103/0972-9941.95524.
- [10] Son T, Kwon IG, Hyung WJ. Minimally invasive surgery for gastric cancer treatment: current status and future perspectives [J]. Gut Liver, 2014, 8(3): 229-236. DOI: 10.5009/gnl.2014.8.3.229.
- [11] Spolverato G, Kim Y, Ejaz A, et al. A multi-institutional analysis of open versus minimally-invasive surgery for gastric adenocarcinoma: results of the US gastric cancer collaborative [J]. J Gastrointest Surg, 2014, 18 (9): 1563-1574. DOI: 10.1007/s11605-014-2562-9.
- [12] Uyama I, Suda K, Satoh S. Laparoscopic surgery for advanced gastric cancer: current status and future perspectives [J]. J Gastric Cancer, 2013, 13 (1): 19-25. DOI: 10.5230/jgc.2013.13.1.19.
- [13] Vinuela EF, Gonen M, Brennan MF, et al. Laparoscopic versus open distal gastrectomy for gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials and high-quality nonrandomized studies [J]. Ann Surg, 2012, 255 (3): 446-456. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31824682f4.
- [14] Xi HQ, Cui JX, Chen L. Current status of laparoscopic surgery for gastric cancer [J]. Chin Med J (Engl), 2013, 126 (16): 3003-3005. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20131537.
- [15] Cai J, Wei D, Gao CF, et al. A prospective randomized study comparing open versus laparoscopy-assisted D2 radical gastrectomy in advanced gastric cancer [J]. Dig Surg, 2011, 28 (5/6): 331-337. DOI: 10.1159/000330782.
- [16] 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.
- [17] 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 Surg Oncol, 2013, 39 (10): 1144-1149. DOI: 10.1016/j.ejso.2013.06.021.
- [18] 江志伟, 鲍扬, 刘磊, 等. 在加速康复外科理念指导下的腹腔镜胃癌根治术 [J]. 肠外与肠内营养, 2009, 16 (6): 335-337. DOI: 10.3969/j.issn.1007-810X.2009.06.005.
- [19] Wang D, Li T, Yu J, et al. Is nasogastric or nasojejunal decompression necessary following gastrectomy for gastric cancer? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [J]. J Gastrointest Surg, 2015, 19 (1): 195-204. DOI: 10.1007/s11605-014-2648-4.
- [20] Liu X, Wang D, Zheng L, et al. Is early oral feeding after gastric cancer surgery feasible? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. PLoS One, 2014, 9 (11): e112062. DOI: 10.1371/journal.pone.0112062.
- [21] 中华医学会外科学分会腹腔镜与内镜科学组. 腹腔镜胃恶性肿瘤手术操作指南(2007版) [J]. 外科理论与实践, 2007, 12 (6): 610-614. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9610.2007.06.032.
- [22] 朱维宁. 腹腔镜与开腹胃癌根治术治疗早期胃癌的临床对照研究 [J]. 中国医药指南, 2012, 10 (24): 441, 442. DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2012.24.505.
- [23] Kim HH, Han SU, Kim MC, et al. Long-term results of laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: a large-scale case-control and case-matched Korean multicenter study [J]. J Clin Oncol, 2014, 32 (7): 627-633. DOI: 10.1200/jco.2013.48.8551.

(收稿日期: 2015-10-11)

(本文编辑: 赵蕾)