

日本胃癌外科的治疗经验

布部创也

癌研有明医院消化中心胃肠外科, 日本东京 135-8550

通信作者: 布部创也, Email: souya.nunobe@jfc.or.jp

【摘要】 在日本, 胃癌的治疗方案主要根据胃癌分期制订, 《胃癌治疗指南》详细介绍了治疗方法。最新的第 5 版日本《胃癌治疗指南》采用第 7 版肿瘤 TNM 分期系统, 这是自胃癌治疗指南发布以来最大的一次修订。第 15 版《胃癌治疗规约》中关于胃癌分期的修订结合了第 8 版肿瘤 TNM 分期系统的更新要点以及临床实践经验。随着肿瘤临床分期系统的更新, 胃癌治疗指南同时更新, 第 5 版《胃癌治疗指南》应运而生。近年来日本开展了高质量的全国性胃癌外科治疗的研究项目, 为世界胃癌研究提供循证医学证据。第 5 版《胃癌治疗指南》也加入了这些研究结果。相关临床研究结果否定了食管浸润性胃癌行扩大切除术如左侧开胸联合开腹手术以及主动脉旁淋巴结清扫的临床意义。若肿瘤不位于胃大弯侧, 进展期胃癌行全胃切除术, 无需行脾切除术。胃癌切除术后化疗与单独化疗治疗伴随单一不可治愈因素的且无出血、狭窄的进展期晚期胃癌患者比较, 并未显示出生存获益优势, 因此胃切除术不适合该类患者。早期胃癌行腹腔镜远端胃切除术是推荐的标准治疗方法。然而, 进展期胃癌行全胃切除术的疗效尚待前瞻性随机对照研究结果验证。

【关键词】 胃肿瘤; 胃癌; 分期; 指南

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.03.004

Treatment experience of surgery for gastric cancer in Japan

Souya Nunobe
Gastroenterological Surgery Department, the Cancer Institute
Hospital of Japanese Foundation for Cancer Research, Tokyo
135-8550, Japan
Corresponding author: Souya Nunobe, Email: souya.nunobe@jfc.or.jp

【Abstract】 The treatment of gastric cancer in Japan is formulated according to the classification and the guidelines describe treatment methods. The last revision of Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines adopted the 7th edition of TNM stage classification, which was a major revision since the publication. This revision of the 15th edition of the classification is a combination of the revision of the 8th edition TNM classification and clinical experience. A stage revision and a clinical stage were newly established. In addition, the guidelines for the treatment of gastric cancer have also been revised at the same time, becoming the 5th edition, consistent with the new classification and its stage classification. Clinical trials on nationwide well-controlled gastric cancer surgery have come to be carried out in recent years, and these results are the source of evidence for the world. These results are also included in this revised guideline. Expansion surgery such as left thoracotomy and laparotomy for esophageal infiltrating gastric cancer and prophylactic para-aortic

lymph node dissection is denied from these clinical trials. In total gastrectomy for advanced gastric cancer that does not invade the greater curvature, splenectomy is unnecessary. Since gastrectomy followed by chemotherapy did not show any survival benefit compared with chemotherapy alone in advanced gastric cancer with a single non-curable factor and without bleeding or stenosis, gastrectomy cannot be justified for treatment of patients with these tumors. Laparoscopic pyloric lateral gastrectomy for early gastric cancer is fairly widespread and it is not an exaggeration to say that it is a standardized treatment. However, totally laparoscopic gastrectomy for advanced gastric cancer is currently awaiting results of randomized controlled trials.

【Key words】 Gastric neoplasms; Gastric cancer; Staging; Guideline

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.03.004

在胃癌治疗中, 日本一直是世界治疗方案的引领者。日本胃癌的高发生率和外科的精准治疗与欧美国家存在极大不同。日本《胃癌治疗指南》中, 引用的数据绝大多数来自日本国内的临床研究, 部分研究者认为缺少国际化数据; 但也有研究者认为存在治疗条件及背景等不同, 因此, 不能直接引用欧美国家的研究数据及结果^[1]。

日本有《胃癌治疗规约》和《胃癌治疗指南》^[2]。治疗规约是胃癌治疗的原则, 而治疗指南包含胃癌治疗方案和适应证。《胃癌治疗指南》中诊断与治疗的选择及流程更符合临床实际诊断与治疗, 并且对日常诊断与治疗中常见的重要问题予以了记载和回答。笔者拟概述日本《胃癌治疗规约》和《胃癌治疗指南》的变迁、日本胃癌外科治疗的临床试验和腹腔镜胃切除手术的现状。

1 《胃癌治疗规约》和《胃癌治疗指南》

2010 年日本学者对第 14 版《胃癌治疗规约》和第 3 版《胃癌治疗指南》同时进行了改版, 明确了两者的负责领域, 加入了第 7 版 TNM 分期等, 这是两者发布以来最大的一次改编。2018 年初日本学者对第 15 版《胃癌治疗规约》和第 5 版《胃癌治疗指南》进行了同步改版。第 15 版《胃癌治疗规约》是跟随第 8 版 TNM 分期分类改编同时进行的改版, 肿

瘤分期和新 TNM 分期分类法有了关联性。第 5 版《胃癌治疗指南》也同期进行了改编,和第 15 版《胃癌治疗规约》统一进行了肿瘤分类等更改。

《胃癌治疗规约》规定了肿瘤的状态和治疗评价记录方式。第 15 版《胃癌治疗规约》对肿瘤分期进行了更新分类且加入了新的临床分期。肿瘤分期中原发灶(T)和转移淋巴结(N)的定义无变化,对两者综合评价后得出的肿瘤分期分组进行了变更。这是国际胃癌学会统计分析各国数据后提出的分类,并采用了第 8 版 TNM 分期的分类方式。对 N 分期中的区域淋巴结转移数目>16 枚的患者更改了分期,并纳入 N3b 期和 III 期的亚分类。对 III A、III B、III C 期患者的预后进行了更明确的分类、分期。此次改版还新设立了临床分期。既往胃癌的临床分期直接借鉴了病理学分期,但欧美国家较多患者术前会行新辅助化疗。因此,美国提出并设立病理学分期以外的临床分期:T 分期分为早期胃癌至 T2 期、进展期胃癌、多器官浸润癌,与临床实践比较吻合。临床亚分期对后续治疗选择有无益处,还需进一步的临床研究结果验证。

胃癌的治疗方向主要取决于《胃癌治疗指南》。第 3 版《胃癌治疗指南》中开始提及常规的诊断、治疗及治疗方案选择流程。这是基于术前诊断的治疗流程,与既往的基于术后病理学检查结果的治疗方法有较大区别,前者更符合临床实践。第 5 版《胃癌治疗指南》对 M1 期、可切除的局限型肝转移、局部主动脉旁淋巴结转移等肿瘤的治疗方案与临床实践有了互动和关联。

M0 期患者通过内镜、EUS、CT 等检查进行综合诊断,决定 T 分期的因素,判断是否处于 T1 期。临床医师为了治愈>T2 期的胃癌患者,常行标准化手术和 D₂ 淋巴结清扫。欧美国家治疗进展期胃癌,多数学者推荐行术前化疗;日本无术前化疗能使患者获益的明确证据,故治疗流程中无术前化疗。T1 期患者术前行 CT 等检查,明确淋巴结转移时,即使是早期胃癌也需要参考进展期胃癌行 D₂ 淋巴结清扫术进行治疗。医师可根据 cN0 期早期胃癌的病变大小及浸润深度选择内镜治疗或缩小范围的根治性胃癌切除术等几种治疗方案,推荐与内镜医师进行充分讨论后决定治疗方案。

术后根据病理学检查结果决定是否施行术后辅助化疗。p II 期或 p III 期患者根据 ACTS-GC 试验,将 TS-1 辅助化疗作为标准治疗方案^[3]。第 15 版《胃癌治疗规约》中需要注意排除 pT1 期及 pT3ss/N0

期患者。此次改版对病理学分期为 III 期的患者进行了大规模的前瞻性随机对照研究(JACCRO GC-07),其研究结果显示:S-1 单药治疗方案优于 S-1+多西他赛治疗方案^[4]。该研究结果将对今后治疗方案的选择产生较大影响,发现 IV 期患者及肿瘤残留可能,被认为是 R₂ 手术的患者需决定化疗方案及评估化疗的可能性。

2 日本胃癌外科治疗的临床试验概述

近年来,以日本临床肿瘤研究组织(JCOG)为中心,对日本国内质量控制良好、规范的胃外科开展了临床试验。这些研究结果已成为世界范围内胃癌的治疗依据。第 5 版《胃癌治疗指南》中也加入了相关研究结果。

2.1 主动脉周围淋巴结清扫

主动脉周围淋巴结清扫具有代表性的临床试验为 JCOG9501,第 2 站淋巴结清扫(D₂)与 D₂+主动脉旁淋巴结清扫(PAND)的第三期试验^[5]。该试验结果为阴性,否定了预防性主动脉旁淋巴结清扫的意义。该研究结果体现在了第 5 版《胃癌治疗指南》中。

2.2 比较食管浸润性胃癌的单纯开腹手术和左开胸联合开腹手术

食管浸润<3 cm 的胃癌,术前随机分为开腹手术组和左侧开胸联合开腹手术组,对开胸联合开腹手术的优越性进行的试验为 JCOG9502 试验^[6]。其研究结果显示:单纯开腹组患者的生存曲线略好于开胸联合开腹组,随着开胸联合开腹手术患者获益的可能性降低,中途终止了试验。该试验结果显示:食管浸润<3 cm 的胃癌患者,行开胸和积极下纵隔淋巴结清扫术无实际临床意义;且开胸联合开腹手术组患者肺炎等并发症明显增多。

2.3 全胃切除术中的脾切除

针对近端进展期胃癌行全胃切除联合脾切除术的安全性和有效性,研究者进行了 JCOG0110 试验,并发表了最终生存分析结果^[7]。该试验研究对象为 T2~4N0~2M0 期近端胃癌,且胃大弯无病变的腺癌患者。纳入该研究的胃癌患者确认腹腔内悬浮细胞阴性后,随机分为联合脾切除组(保留胰腺的 D₂ 全胃切除术)和保留脾脏组(D₂ 全胃切除术、未游离胰腺)。其研究结果显示:联合脾切除组与保留脾脏组比较,前者手术并发症发生率更高;两组患者术后死亡率、手术时间比较,差异均无统计学意义,有经验的外科专业医师可安全施行全胃切除联合脾切除术。但脾切除与否,患者胰液漏和腹腔脓

肿的发生率有显著差异。该研究主要观察终点指标为患者的生存期,在患者生存期内,与脾切除术比较,证明了保脾手术非劣性。因此,全胃切除术的 D₂ 淋巴结清扫中排除了脾门淋巴结(第 10 组)清扫。肿瘤不位于胃大弯侧的情况下,需行全胃切除术的进展期胃癌,不需要行脾切除术。但该研究结果无法有效判断近端胃大弯侧浸润性胃癌行脾切除术或保脾术时第 10 组淋巴结清扫的意义。临近脾门部的胃癌行脾切除术后,记录为 D₂+第 10 组淋巴结清扫,需要行密切随访和术后观察。

2.4 减瘤手术

前瞻性随机对照研究 REGATTA 试验:以拥有 1 个非治愈因子,且无出血、狭窄的进展期胃癌为研究对象,化疗前先行减瘤手术的意义被否定^[8]。“胃切除”这种大型侵袭性手术对患者预后没有改善,反而对后续化疗的可行性产生不良影响。

2.5 网膜囊切除

伴随 D₂ 淋巴结清扫的标准化,前瞻性随机对照研究 JCOG1001 试验对胃癌根治性切除术中标准化网膜囊切除和扩大腹膜切除范围的网膜囊切除进行比较,其研究结果显示:后者手术侵袭性大,但对患者预后无改善,因此否定了其施行的意义^[9]。

3 日本腹腔镜胃切除手术的现状

开腹手术和腹腔镜手术单纯看来只有手术方式和入路的不同,但是对没有熟练技术的外科医师而言腹腔镜手术操作存在难度,不能否认患者后续生存会出现差异。癌症治疗的重点是生存相关指标,需要建立相关可靠的临床数据尤为重要,但目前还未确立。

小规模前瞻性随机对照研究及回顾性研究中,腹腔镜胃切除术的患者生存率、肿瘤复发率、复发形式与开腹手术比较,差异均无统计学意义^[10-13]。一项回顾性研究的多因素分析结果显示:肿瘤浸润深度和淋巴结转移程度是影响患者预后的因素^[12]。这提示开腹手术和腹腔镜手术均不是影响患者预后的因素。鉴于观察时间不满 5 年的研究和小规模前瞻性研究居多,腹腔镜手术的临床疗效不亚于开腹手术的证据仍不充分。由于探讨进展期胃癌长期预后的回顾性研究因其样本量小,目前尚缺乏可信度高的临床证据。

第 5 版《胃癌治疗指南》中早期胃癌行腹腔镜远端胃切除术是推荐的治疗方案之一。日本全国规模的前瞻性随机对照研究 JCOG0912 试验目前正在

进行中,如果该研究结果证明腹腔镜手术与开腹手术比较能体现出非劣性,腹腔镜胃癌治疗可能会成为标准治疗方案。

日本多家医疗中心共同开展的腹腔镜远端胃切除术治疗进展期胃癌的前瞻性随机对照研究,数据录入工作已完成,目前处于等待研究结果的状态。上述研究结果可明确腹腔镜胃癌手术的根治性。部分研究者对腹腔镜手术后患者长期生命质量感兴趣。围术期腹腔镜手术的低侵袭性,使围术期并发症发生率相对较低。但胃切除术后长期并发症的程度、患者生命质量及肠梗阻的发生率等方面的研究较少,可能会成为将来研究的方向。腹腔镜全胃切除术的技术难度高,但对早期胃癌进行的 JCOG1401 试验证明了该手术方式的安全性。腹腔镜全胃切除术后 1 年并发症发生率高,分析其可能原因为术者手术量相关的操作技艺影响了患者的短期临床疗效^[14]。目前还没有腹腔镜全胃切除术治疗进展期胃癌的证据,将来 JCOG 试验准备对近端进展期胃癌的腹腔镜脾门淋巴结清扫进行研究。腹腔镜手术的适应证将来也会更加广泛。

4 结语

笔者从外科角度概述了日本胃癌外科治疗现状。多项重要的临床试验完成后,陆续获得了研究数据及结果,且腹腔镜手术相关数据以亚洲为中心,也逐渐在得出进一步明确的结论。笔者相信:随着化疗日新月异的进步,化疗与同步辅助治疗相结合的方案可能会成为将来研究的重点。

(北京大学医学部菅翔平译, Email: heavynaoyaji@yahoo.co.jp)

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 日本胃癌学会.胃癌治療ガイドライン.5 版[M].東京:金原出版株式会社,2018.
- [2] 日本胃癌学会.胃癌取扱い規約.15 版[M].東京:金原出版株式会社,2017.
- [3] Sakuramoto S, Mitsuru S, Toshiharu Y, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine[J]. N Engl J Med, 2007, 357(18): 1810-1820. DOI: 10.1056/NEJMoa072252.
- [4] Kodera Y. A randomized phase III study comparing S-1 plus docetaxel with S-1 alone as a postoperative adjuvant chemotherapy for curatively resected stage III gastric cancer (JACCRO GC-07 trial) [EB/OL]. [2019-02-25]. <https://meetinglibrary.asco.org/record/161551/abstract>.
- [5] Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer[J]. N Engl J Med, 2008, 359(5): 453-462. DOI: 10.1056/NEJMoa0707035.

[6] Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: a randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7(8): 644-651. DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70766-5.

[7] Sano T, Sasako M, Mizusawa J, et al. Randomized Controlled Trial to Evaluate Splenectomy in Total Gastrectomy for Proximal Gastric Carcinoma [J]. *Ann Surg*, 2017, 265(2): 277-283. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001814.

[8] Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(3): 309-318. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00553-7.

[9] Kurokawa Y, Doki Y, Mizusawa J, et al. Bursectomy versus omentectomy alone for resectable gastric cancer (JCOG1001): 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.

[10] 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.

[11] Sica GS, Iaculli E, Biancone L, et al. Comparative study of laparoscopic vs open gastrectomy in gastric cancer management [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(41): 4602-4606. DOI: 10.3748/wjg.v17.i41.4602.

[12] Jeong SH, Lee YJ, Park ST, et al. Risk of recurrence after laparoscopy-assisted radical gastrectomy for gastric cancer performed by a single surgeon [J]. *Surg Endosc*, 2011, 25(3): 872-878. DOI: 10.1007/s00464-010-1286-5.

[13] Strong VE, Devaud N, Allen PJ, et al. Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for adenocarcinoma: a case-control study [J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(6): 1507-1513. DOI: 10.1245/s10434-009-0386-8.

[14] Topal B, Leys E, Ectors N, et al. Determinants of complications and adequacy of surgical resection in laparoscopic versus open total gastrectomy for adenocarcinoma [J]. *Surg Endosc*, 2008, 22(4): 980-984. DOI: 10.1007/s00464-007-9549-5.

(收稿日期: 2019-02-19)

本文引用格式

布部创也. 日本胃癌外科的治疗经验 [J]. *中华消化外科杂志*, 2019, 18(3): 213-216. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.03.004.
Souya Nunobe. Treatment experience of surgery for gastric cancer in Japan [J]. *Chin J Dig Surg*, 2019, 18(3): 213-216. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.03.004.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊可直接使用英文缩写词的常用词汇

本刊将允许作者对下列比较熟悉的常用词汇直接使用英文缩写词,即在论文中第 1 次出现时,可以不标注中文全称。

AFP	甲胎蛋白	FITC	异硫氰酸荧光素	MODS	多器官功能障碍综合征
Alb	白蛋白	GAPDH	3-磷酸甘油醛脱氢酶	MTT	四甲基偶氮唑蓝
ALP	碱性磷酸酶	GGT	γ-谷氨酰转移酶	NK 细胞	自然杀伤细胞
ALT	丙氨酸氨基转移酶	HAV	甲型肝炎病毒	OR	优势比
AST	天冬氨酸氨基转移酶	Hb	血红蛋白	PaCO ₂	动脉血二氧化碳分压
AMP	腺苷一磷酸	HBV	乙型肝炎病毒	PaO ₂	动脉血氧分压
ADP	腺苷二磷酸	HBeAg	乙型肝炎 e 抗原	PBS	磷酸盐缓冲液
ATP	腺苷三磷酸	HBsAg	乙型肝炎表面抗原	PCR	聚合酶链反应
ARDS	急性呼吸窘迫综合征	HCV	丙型肝炎病毒	PET	正电子发射断层显像术
β-actin	β-肌动蛋白	HE	苏木素-伊红	PLT	血小板
BMI	体质量指数	HEV	戊型肝炎病毒	PT	凝血酶原时间
BUN	血尿素氮	HIFU	高强度聚焦超声	PTC	经皮肝穿刺胆道造影
CEA	癌胚抗原	HR	风险比	PTCD	经皮经肝胆管引流
CI	可信区间	IBil	间接胆红素	RBC	红细胞
Cr	肌酐	ICG R15	吲哚菁绿 15 min 滞留率	RFA	射频消融术
CT	X 线计算机体层摄影术	IFN	干扰素	RR	相对危险度
DAB	二氨基联苯胺	Ig	免疫球蛋白	RT-PCR	逆转录-聚合酶链反应
DAPI	4,6-二脒基-2-苯基吲哚二盐酸	IL	白细胞介素	TACE	经导管动脉内化疗栓塞术
DBil	直接胆红素	抗-HBc	乙型肝炎核心抗体	TBil	总胆红素
DMSO	二甲基亚砷	抗-HBe	乙型肝炎 e 抗体	TC	总胆固醇
DSA	数字减影血管造影术	抗-HBs	乙型肝炎表面抗体	TG	三酰甘油
ECM	细胞外基质	LC	腹腔镜胆囊切除术	TGF	转化生长因子
ELISA	酶联免疫吸附试验	LDH	乳酸脱氢酶	TNF	肿瘤坏死因子
ERCP	内镜逆行胰胆管造影	MMPs	基质金属蛋白酶	TP	总蛋白
EUS	内镜超声	MRCP	磁共振胰胆管成像	WBC	白细胞
		MRI	磁共振成像	VEGF	血管内皮生长因子