

从 LOC-A 研究看腹腔镜手术治疗进展期胃癌的可行性及其疗效

徐泽宽 李铮



【摘要】 随着手术技术、腹腔镜设备以及治疗理念的不断进步,腹腔镜胃癌根治术在临床得到了广泛应用,而腹腔镜能否用于局部进展期胃癌的治疗尚存在争议。韩国 KLASS-02 研究、日本 JCOG-0901 研究以及中国的 CLASS-01 研究的近期结果均提示,腹腔镜手术与开放手

术在治疗局部进展期胃癌的近期疗效上无明显差异,而远期结果尚未公布。LOC-A 研究为木下敬弘团队在多中心、大样本量的基础上回顾性分析 2008—2014 年间日本 8 家医院的 1948 例腹腔镜与开放胃癌手术治疗 II~III 期局部进展期胃癌疗效的研究结果,在经过倾向评分匹配(PSM)处理去除混杂因素后,分析显示,对于局部进展期胃癌,腹腔镜手术和开放手术在远期疗效上无明显差异;但作为回顾性研究无可避免的存在一些偏倚。因此,基于高级别循证医学证据尚不充分,本文认为目前全面推广腹腔镜应用于局部进展期胃癌还为时过早,但我们也应该认识到胃癌的微创化治疗是当今的发展趋势,应对局部进展期胃癌的腹腔镜治疗充满信心。

【关键词】 胃肿瘤; 局部进展期; 腹腔镜手术; 远期疗效; 回顾性队列研究

基金项目: 江苏省卫计委-重点研发计划项目(BE2016786); 江苏省医学重点学科(普通外科)(ZDXKA2016005); 江苏高等教育机构重点学科建设项目(PAPD, JX10231801)

Feasibility and efficacy of laparoscopic treatment for advanced gastric cancer from LOC-A study Xu Zekuan, Li Zheng

Department of Gastric Surgery, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.10.005

作者单位: 210029 南京医科大学第一附属医院胃肠外科中心

通信作者: 徐泽宽, Email: xuzekuan@njmu.edu.cn

作者简介: 徐泽宽,男,1963年6月生,医学博士,教授,主任医师

Corresponding author: Xu Zekuan, Email: xuzekuan@njmu.edu.cn

【Abstract】 With the progression of surgical techniques, laparoscopic equipment and treatment concepts, laparoscopic radical gastrectomy has been widely used in clinical practice. However, whether laparoscopic surgery can be used for the treatment of locally advanced gastric cancer is still controversial. Recent results from the Korean KLASS-02 study, the Japanese JCOG-0901 study, and the Chinese CLASS-01 study suggest that there is no significant difference in the short-term efficacy between laparoscopic surgery and open surgery in the treatment of locally advanced gastric cancer. The long-term results have not been published. The LOC-A study was a multicenter, large sample size retrospective analysis that enrolled 1948 laparoscopic and open surgery cases with stage II to III locally advanced gastric cancer in 8 Japanese hospitals between 2008 and 2014. As a result, after removal of confounding factors by propensity score matching (PSM), the analysis showed no significant difference in long-term efficacy between laparoscopic surgery and open surgery for locally advanced gastric cancer. However, some bias still remain after the bias-control. Therefore, due to insufficiency of the high-level evidence-based medical evidence, we believe that the all-round promotion of laparoscopic surgery of locally advanced gastric cancer is too early, nevertheless, we should also recognize that the minimally invasive treatment of gastric cancer is the current development trend, and we should be confident in laparoscopic treatment of locally advanced gastric cancer.

【Key words】 Stomach neoplasms, locally advanced; Laparoscopic surgery; Long-term outcomes; Retrospective cohort study

Fund program: Primary Research & Development Plan of Jiangsu Province (BE2016786); Jiangsu Key Medical Discipline (General Surgery) (ZDXKA2016005); Priority Academic Program Development of Jiangsu Higher Education Institutions (PAPD, JX10231801)

1994年,日本 Kitano 等^[1]首次报道了采用腹腔镜根治性远端胃切除术治疗早期胃癌。此后的

20 余年,随着手术技术、腹腔镜设备以及治疗理念的不断进步,腹腔镜胃癌根治术在临床得到了广泛应用。目前日本《胃癌治疗指南》中腹腔镜胃癌根治术的适应证为 I 期远端胃癌^[2]。韩国的 KLASS-01、日本 JCOG-0912 等随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究发现,与开腹手术相比,腹腔镜手术治疗早期远端胃癌,具有出血量少、住院时间短及切口相关并发症少等良好的近期疗效以及远期肿瘤学疗效^[3-5]。但是,包括我国在内的很多国家和地区的进展期胃癌的发病率要远远高于早期胃癌,而腹腔镜能否用于局部进展期胃癌的治疗存在争议。中、日、韩等国家也逐渐开展了针对局部进展期胃癌腹腔镜治疗的 RCT 研究,其中比较重要的有韩国 KLASS-02(NCT01456598)研究、日本 JCOG-0901(UMIN-CRT000003420)研究以及中国的 CLASS-01(NCT01609309)研究,近期结果显示,腹腔镜手术与开放手术相比,近期疗效无明显差异,而远期结果尚未公布。也正是因为远期结果尚未公布以及相关研究数量仍较少,腹腔镜应用于局部进展期胃癌尚未被相关指南推荐。

日本国立癌症研究院东病院胃外科 Kinoshita 等^[6]2018 年 4 月发表在《Annals of Surgery》杂志的 LOC-A 研究,为一项回顾性队列研究。该研究在多中心、大样本量的基础上回顾性分析腹腔镜与开放胃癌手术治疗局部进展期胃癌疗效的研究结果,共纳入 2008—2014 年间日本 8 家医院的 1948 例接受腹腔镜或开腹手术的 II~III 期胃腺癌患者,在经过倾向评分匹配(propensity score matching, PSM)处理去除混杂因素后,腹腔镜组和开放组各 305 例患者,两组中位观察时间分别 3.4 年和 3.5 年;其中腹腔镜组 5 年总体生存率为 54.2%,开放组为 53.0%,总体生存率风险比(HR)为 1.01(95%CI:0.80~1.29),两组在远期生存上的差异无统计学意义。从同样重要的复发率分析来看,腹腔镜组术后复发率为 29.8%,开放组为 30.8%,复发率 HR 为 0.98(95%CI:0.74~1.31),两组差异亦无统计学意义。总体结果说明,对于局部进展期胃癌,腹腔镜手术和开放手术在疗效上无明显差异。

LOC-A 研究的结果为广大从事腹腔镜胃癌的同道带来了喜讯,同时该研究的设计和施行阶段的一些细节为我们未来的临床研究提供了一些有益参考。本文将就 LOC-A 研究中值得注意的一些细节进行分析,并基于这项研究对腹腔镜应用于局部

进展期胃癌的相关问题进行解读,供大家参考。

LOC-A 项目作为回顾性研究,其在质量控制方面有许多值得我们借鉴的地方。该项目的主要参与单位在之前参与了 LOC-1 研究,即针对 I 期胃癌患者接受腹腔镜与开腹胃癌根治术疗效的对比分析研究。LOC-1 研究结果显示,对于 I 期胃癌患者,腹腔镜及开腹手术在疗效上没有明显差别^[7]。毫无疑问,研究团队在此研究的过程中积累了经验也磨合了队伍。同时,该团队在 LOC-1 研究中已使用 PSM 进行偏倚控制,并通过 LOC-1 的研究证实了 PSM 在避免选择性偏倚的作用。研究的延续性以及各个参与团队的质量控制不论是对回顾性还是前瞻性临床研究的顺利进行,都具有至关重要的作用。

然而,对于回顾性研究,即使使用了 PSM 控制偏倚,仍然存在一些无法避免混杂因素对研究结果的影响。首先,LOC-A 研究中腹腔镜组 Borrmann IV 型的比例为 47.2%,远远高于开放组的 15.7%,两者差异的 P 值临界于 0.05。这对于手术时间以及患者生存率等是否有影响,我们尚不清楚。其次,该研究开放组 R₂ 切除率为 11.1%,腹腔镜组为 9.6%,如此高的 R₂ 切除率,令人出乎意料;另外,本研究结果显示,腹腔镜组手术时间明显长于开放组。仔细研究数据发现,两组消化道重建方式比例有较大的差异,开放组 Billroth-I 或 Billroth-II 吻合占 36.4%,Roux-en-Y 吻合占 57.7%;而腹腔镜组 Billroth-I 或 Billroth-II 吻合占 17.6%,Roux-en-Y 吻合占 69.2%。众所周知,Roux-en-Y 吻合较 Billroth-I 及 Billroth-II 吻合更加耗时,这是否是得出腹腔镜组手术时间延长的原因之一呢?此外,开放组有 36.7%的患者接受新辅助化疗,而腹腔镜组为 45.6%($P=0.032$),这样的基线水平是否会影响最终的结果?上述问题是回顾性研究所难以避免的,随机的缺失无可避免的产生了一定的选择偏倚。同时也更加说明高水平 RCT 研究的重要性。

对于腹腔镜能否应用于进展期胃癌的治疗,笔者认为目前全面推广腹腔镜应用于局部进展期胃癌还为时过早。首先,目前中国、日本及韩国等开展的 RCT 的高级别循证医学证据尚不充分;同时,腹腔镜对于进展期胃癌的治疗还存在着淋巴结清扫和消化道重建等难点,盲目地全面推行有可能导致腹腔镜经验不足的医院盲目开展,这有损害患者利益的可能;但是,我们也应该认识到胃癌的微创化治疗是当今的发展趋势。因此,对于治疗的探索以

及临床研究应当保持开放的态度,技术的进步永远早于规范指南的制定。LOC-A、KLASS、CLASS 多项干预性及观察性研究已表明,腹腔镜在局部进展期胃癌治疗的安全性及远期疗效也不亚于开放组。这些近期结果激励我们继续进行相关领域的探索。检索 Clinical Trial 及 JCOG 网站,目前正在进行的有关腹腔镜在局部进展期胃癌中应用的研究有 30 余项,研究内容涵盖淋巴结清扫、新辅助化疗后手术以及消化道重建等胃癌微创化治疗的各个方面。随着这些研究结果的发表,相信在不远的将来,腹腔镜应用于进展期胃癌的治疗应该会被广大同道所接受。另外,我国进展期胃癌比例高,病例数多,这些都为我们开展相关高水平的临床研究提供了良好的条件。而回顾性研究也是提供临床证据、协助制定临床决策的良好选择。如果能够有效控制观察对象的选择偏倚,完善质量控制,回顾性研究不失为良好的证据来源。

综上,从 LOC-A 研究以及 CLASS-01、KLASS-02、JCOG-0901 等研究结果来看,腹腔镜用于治疗局部进展期胃癌的安全性及有效性已有初步的研究结果。现阶段,我们应当在有腹腔镜胃癌治疗经验的医学中心稳步开展腹腔镜在进展期胃癌中的应用研究,以提供更多的临床证据。我们有理由相信腹腔镜手术应用于进展期胃癌治疗的前景是十分广阔的。

参 考 文 献

[1] Kitano S, Iso Y, Moriyama M, et al. Laparoscopy-assisted

Billroth I gastrectomy [J]. Surg Laparosc Endosc, 1994,4(2): 146-148.

[2] 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.

[3] 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.

[4] Katai H, Mizusawa J, Katayama H, et al. Short-term surgical outcomes from a phase III study of laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA/IB gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0912[J]. Gastric Cancer, 2017,20(4):699-708. DOI:10.1007/s10120-016-0646-9.

[5] Hiki N, Katai H, Mizusawa J, et al. Long-term outcomes of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with suprapancreatic nodal dissection for clinical stage I gastric cancer: a multicenter phase II trial (JCOG0703)[J]. Gastric Cancer, 2018,21(1): 155-161.DOI: 10.1007/s10120-016-0687-0.

[6] Kinoshita T, Uyama I, Terashima M, et al. Long-term Outcomes of Laparoscopic Versus Open Surgery for Clinical Stage II/III Gastric Cancer: A Multicenter Cohort Study in Japan (LOC-A Study) [J]. Ann Surg, 2018, In press. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002768.

[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, 2014,264(2):214-222. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001654.

(收稿日期:2018-07-16)

(本文编辑:王静)

本刊“胃肠新视野”栏目征稿启事

“胃肠新视野”栏目为本刊特设的视频栏目。视频内容通过“e-Surgery 伊索云® /医路有伴® 平台”为我刊设置的“专区”呈现,大家可通过手机进行观看。同时,视频内容的相关文字内容(包括手术方式的介绍、新技术的创新背景、病例介绍、手术相关并发症的处理要点等)会在相应的杂志上刊登并附二维码。诚挚欢迎各位同道积极投稿,具体投稿要求如下。

1. 内容:主要为手术视频,侧重展示胃肠新技术、新术式以及术中并发症的处理等;并附相应的文字介绍(1000 字左右)。

2. 视频:视频时长不超过 9 min,视频附带解说,大小< 350 MB,格式: MPEG、MOV、MP4、AVI 或 WMV。请注明解剖部位;无背景音乐,避免“花俏”转场。已发行的具有著作权的视频资料 DVD 不宜。

3. 本栏目的视频及文字内容请发至我刊 Email:china_gisj@vip.163.com。

本刊编辑部