

卷首语

时光流逝!不知不觉中,《中华胃肠外科杂志》早已褪去了青涩,转眼步入了风华正茂的22岁青春期。虽说万事开头难,但能够坚持始终不忘初心、秉持科学态度去努力实现梦想,可能需要付出更多的心血!

多年来,《中华胃肠外科杂志》在总编辑汪建平教授的带领下,在国内众多胃肠外科专家的呵护、支持和帮助下,杂志编辑部紧密依靠中华医学会外科医师分会、中国医师协会外科医师分会、中国抗癌协会胃癌专业委员会和大肠癌专业委员会等相关专业学术领导团体,经过长期的奋力拼搏,杂志目前的影响力日增,学术上也占据了舆论导向的领先地位。2016—2018年度,我们共计有37篇文章入选“中国精品科技期刊顶尖学术论文平台(F5000)”;“2018年度百篇中华医学优秀论文”中,我刊有两篇原创论著文章入选;更值得骄傲的是,在“第一届和第三届中国科协优秀科技论文遴选计划”中,在每届仅有10篇医学论文的名额中,发表在本刊2014年第17卷第2期的“CLASSIC研究(胃癌D₂切除术后XELOX辅助治疗)中国亚组报告”和发表在本刊2017年20卷第2期的“从北京大学肿瘤医院11年胃癌术后并发症登记数据的学习曲线看并发症的规范化登记”两篇文章被荣幸地评为优秀论文。这在一定程度上体现了中国胃肠外科研究领域对杂志的信任,从而进一步提高了杂志的学术水平。

2019年,我们迎来了中国改革开放40周年之后的新一年,新年新里程,新年新气象。当前,胃肠外科研究领域除了医学和分子生物学的发展,包括人工智能、虚拟现实、新材料等技术的发展以及新理念的推出与形成也在逐渐重塑和改写胃肠外科的诊疗流程和规范。为了顺应时代的发展和需求,本刊将在2019年,除关注“新”、“高”、“尖”外,会围绕临床热点、焦点问题,在导向外科医生职业技能规范化的前提下,着力推动临床研究的开展、指南共识的制定以及继续教育的进行。同时,本刊为了适应外科类杂志学术内容的呈现、满足读者的需求,充分利用“官网”和微信平台,调整了推送间期,做到重点文章提前推送,新技术及时视频推送,重要资讯紧急推送,且全文免费下载。

本刊的栏目设置在2019年没有大的变动,但是我们会利用“正反之辩”栏目,组织更多的针对临床上的难点、疑点来进行争议,以为医生争取更多的选择以便为患者服务。我们还将利用“话乾坤”栏目,邀请更多的医生发表自己对临床热点问题的所思所虑,分享经验。“特别推荐论著”栏目的开辟,是为了将优秀的、计划投往国际上发表的原创论著在我刊摘要发表,让更多的国内同行方便阅读,快捷地了解 and 分享作者的研究成果。今年,我们将重点围绕食管胃结合部肿瘤的外科治疗、经肛全直肠系膜切除术、结直肠癌围手术期相关问题、胃肠膜解剖、等待观察、内镜在胃肠外科诊疗中的作用、胃肠外科特殊类型肿瘤等内容进行组稿和约稿展开讨论,衷心希望能够得到各位专家的支持和帮助!

“长风破浪会有时,直挂云帆济沧海!”相信《中华胃肠外科杂志》定能乘长风破万里浪,高挂起云帆继续前行。

中华胃肠外科杂志®



本刊微信



本刊订阅

CHINESE JOURNAL OF GASTROINTESTINAL SURGERY

月刊 1998年5月创刊 第22卷 第1期 2019年1月25日出版

主管

中国科学技术协会

主办

中华医学会
100710,北京市东四西大街42号
中山大学
510275,广州市新港西路135号

编辑

中华胃肠外科杂志编辑委员会
510655,广州市员村二横路26号
电话:(020)38254955
传真:(020)38254094
Email:zwcw@chinajournal.net.cn
china_gisj@vip.163.com
http://www.medjournals.cn
http://www.china-gisj.com

总编辑

汪建平

编辑部主任

卜建红

出版

《中华医学杂志》社
有限责任公司
100710,北京市东四西大街42号
电话(传真):(010)85158180
Email:office@cma.org.cn

广告发布登记号

穗工商广字4401004002377号

印刷

天意有福科技股份有限公司

发行

范围:公开
国内:中国邮政集团公司广东省
报刊发行局
国外:中国国际图书贸易集团
有限公司
(北京399信箱,100044)
代号 M4878

订购

全国各地邮政局
邮发代号46-185

邮购

中华胃肠外科杂志编辑部
510655,广州市员村二横路26号
电话:(020)38254094
Email:china_gisj@vip.163.com

定价

每期25元,全年300元

中国标准连续出版物号

ISSN 1671-0274
CN 44-1530/R

2019年版权归中华医学会所有

未经授权,不得转载,摘编本刊文章,
不得使用本刊的版式设计
除非特别声明,本刊刊出的所有文章不
代表中华医学会和本刊编委会的观点
本刊如有印刷装订质量问题,请向本刊
编辑部调换

目次

述评

- 回眸2018——聚焦胃癌研究领域 1
李子禹 高翔宇
- 回眸2018——聚焦结直肠癌研究领域 9
蔡建 王磊
- 回眸2018——聚焦外科感染研究领域 17
任建安 郑嘉烁

专题论坛

- 南方医院研究型胃肠外科的建设之路 22
李国新 余江 胡彦锋 陈豪
- 胃肠外科医生“非技术技能”(NTS)培养与训练 27
顾晋
- 如何开展外科真实世界临床研究 30
胡建昆 张维汉

论著

- 两孔法腹腔镜远端胃癌根治术的初步经验 35
林填 余江 胡彦锋 刘浩 卢一鸣 赵明利 陈豪 陈新华 李国新
- 腔内非离断式Roux-en-Y吻合术在腹腔镜全胃切除术
消化道重建中的应用 43
沈祈远 杨常顺 王金泗 林孟波 蔡少鑫 李伟华
- 中国急性阑尾炎2017年诊疗状况分析 49
吴婕 徐新建 徐皓 马刚 马驰 朱孝成 任泽强 吴旭东 陈英杰
翁延宏 胡立平 陈飞 蒋勇敢 刘宏斌 王明 杨振华 余雄 李良
张钦增 姚志刚 李为 苗建军 杨鲤光 曹辉 陈帆 吴建军 王仕琛
曾冬竹 张军 何永庆 曹建良 周文星 蒋志龙 张东明 朱建伟
岳文明 张永奎 侯俊岭 钟飞 王军炜 蔡昶 李宏燕 廖卫顺
张海洋 召日格图 刘秦杰 王之伟 陈灿文 任建安

新辅助放化疗联合全盆腔脏器切除术治疗原发性T _{4b} 期直肠癌的疗效分析	59
吴涛 文龙 张继新 武颖超 姜勇 陈国卫 汪欣 黄珊君 万远廉	
未经新辅助治疗的T ₃ N _x M ₀ 中低位直肠癌患者外科疗效的单中心回顾性研究	66
刘鹏 楼征 梅祖兵 高显华 郝立强 刘连杰 龚海峰 孟荣贵 于恩达 王汉涛 王颢 张卫	
术前外周血淋巴细胞与单核细胞比值对Ⅲ期结肠癌患者预后的评估价值	73
陈建勋 彭健宏 范文华 张荣欣 王福龙 周文灏 许东波 潘志忠 卢震海	
改良内镜引导下三腔喂养管置管法的临床应用	79
冯雁康 崔明 何芸 赵奎龙	
放疗联合手术治疗局部进展期直肠黏液腺癌的疗效分析:一项基于SEER数据库的 回顾性研究	85
张悦仪 王泉杰 池畔 林惠铭 卢星榕 黄颖 徐宗斌 黄胜辉 孙艳武 叶道雄	

综 述

癌结节的定义及其在胃癌诊疗中的临床意义	94
陈昊 唐兆庆 刘凤林	

发明·改进·应用

房氏腔镜下多功能锤在腹腔镜辅助直肠癌根治术中的应用	42
房学东 季福建 吴元玉	

会议纪要

第十三届全国结直肠肛门外科新技术新进展研讨会会议纪要	72
房志学 肖志刚	

读者·作者·编者

本刊“胃肠新视野”栏目征稿启事	20
本刊“特别推荐论著”栏目征稿	26

消 息

第十二届中国医师协会外科医师年会征文通知	8
欧亚结直肠技术协会第六届会议暨欧洲结直肠癌联盟第11届国际结直肠癌症会议会议通知	97

《中华胃肠外科杂志》第五届编辑委员会成员名单	93
《中华胃肠外科杂志》稿约	98

CHINESE JOURNAL OF GASTROINTESTINAL SURGERY

Monthly Established in May 1998 Volume 22, Number 1 January 25, 2019

Responsible Institution

China Association for Science
and Technology

Sponsor

Chinese Medical Association
42 Dongsi Xidajie, Beijing 100710, China
Sun Yat-sen University
135 Xingang West Road, Guangdong 510275, China

Editing

Editorial Board of Chinese Journal
of Gastrointestinal Surgery
26 Yuancun Heng 2 Road, Guangzhou
510655, Guangdong Province, China
Tel: 0086-20-38254955
Fax: 0086-20-38254094
Email: zcw@chinajournal.net.cn
china_gisj@vip.163.com
http://www.medjournals.cn
http://www.china-gisj.com

Editor-in-Chief

Wang Jianping (汪建平)

Managing Director

Bu Jianhong (卜建红)

Publishing

Chinese Medical Journals
Publishing House Co., Ltd.
42 Dongsi Xidajie, Beijing 100710, China
Tel (Fax): 0086-10-85158180
Email: office@cma.org.cn

Printing

TianYi Yofus Technology Co., Ltd

Overseas Distributor

China International Book
Trading Corporation
P.O.Box 399, Beijing 100044, China
Code No. M4878

Mail-Order

Editorial Office of Chinese Journal
of Gastrointestinal Surgery
26 Yuancun Heng 2 Road, Guangzhou
510655, Guangdong Province, China
Tel: 0086-20-38254094
Email: china_gisj@vip.163.com

CSSN

ISSN 1671-0274
CN 44-1530/R

Copyright © 2019 by the Chinese Medical Association

No content published by the journals of
Chinese Medical Association may be
reproduced or abridged without authorization.
Please do not use or copy the layout and
design of the journals without permission.

All articles published represent the opinions of
authors, do not reflect the official policy of the
Chinese Medical Association or the Editorial
Board, unless this is clearly specified.

CONTENTS IN BRIEF

Editorials

- Looking back 2018—focused on gastric cancer** 1
Li Ziyu, Gao Xiangyu
- Looking back 2018—focused on colorectal cancer** 9
Cai Jian, Wang Lei
- Looking back 2018—focused on surgical infection** 17
Ren Jianan, Zheng Jiashuo

Expert Opinions

- Preliminary experience on constructing research-based gastrointestinal
surgery department of Nanfang Hospital** 22
Li Guoxin, Yu Jiang, Hu Yanfeng, Chen Hao
- Training and cultivation of non-technical skills in gastrointestinal
surgeons** 27
Gu Jin
- How to perform a real world clinical study of surgery** 30
Hu Jiankun, Zhang Weihan

Original Articles

- Preliminary experience of dual-port laparoscopic distal gastrectomy
for gastric cancer** 35
*Lin Tian, Yu Jiang, Hu Yanfeng, Liu Hao, Lu Yiming, Zhao Mingli,
Chen Hao, Chen Xinhua, Li Guoxin*
- Application of intracorporeal uncut Roux-en-Y anastomosis
in digestive tract reconstruction after laparoscopic
total gastrectomy** 43
*Shen Qiyuan, Yang Changshun, Wang Jinsi, Lin Mengbo,
Cai Shaoxin, Li Weihua*

Status of diagnosis and management of acute appendicitis in 2017: a national multi-center retrospective study 49

Wu Jie, Xu Xinjian, Xu Hao, Ma Gang, Ma Chi, Zhu Xiaocheng, Ren Zeqiang, Wu Xudong, Chen Yingjie, Weng Yanhong, Hu Liping, Chen Fei, Jiang Yonggan, Liu Hongbin, Wang Ming, Yang Zhenhua, Yu Xiong, Li Liang, Zhang Xinzeng, Yao Zhigang, Li Wei, Miao Jianjun, Yang Liguang, Cao Hui, Chen Fan, Wu Jianjun, Wang Shichen, Zeng Dongzhu, Zhang Jun, He Yongqing, Cao Jianliang, Zhou Wenxing, Jiang Zhilong, Zhang Dongming, Zhu Jianwei, Yue Wenming, Zhang Yongxi, Hou Junling, Zhong Fei, Wang Junwei, Cai Chang, Li Hongyan, Liao Weishun, Zhang Haiyang, Zhaori Getu, Liu Qinjie, Wang Zhiwei, Chen Canwen, Ren Jianan

Efficacy analysis of neoadjuvant chemoradiotherapy combined with total pelvic exenteration in the treatment of primary T4b rectal cancer 59

Wu Tao, Wen Long, Zhang Jixin, Wu Yingchao, Jiang Yong, Chen Guowei, Wang Xin, Huang Shanjun, Wan Yuanlian

A single center retrospective study on surgical efficacy of T3NxM0 middle-low rectal cancer without neoadjuvant therapy 66

Liu Peng, Lou Zheng, Mei Zubing, Gao Xianhua, Hao Liqiang, Liu Lianjie, Gong Haifeng, Meng Ronggui, Yu Enda, Wang Hantao, Wang Hao, Zhang Wei

Evaluation value of preoperative peripheral blood lymphocyte-to-monocyte ratio on the prognosis of patients with stage III colon cancer 73

Chen Jianxun, Peng Jianhong, Fan Wenhua, Zhang Rongxin, Wang Fulong, Zhou Wenhao, Xu Dongbo, Pan Zhizhong, Lu Zhenhai

Establishment and clinical application of modified endoscopic freka trelumina placement 79

Feng Yankang, Cui Ming, He Yun, Zhao Xilong

Efficacy analysis of radiotherapy combined with surgery for locally advanced rectal mucinous adenocarcinoma: a Retrospective study based on data of Surveillance, Epidemiology, and End results population 85

Zhang Yueyi, Wang Xiaojie, Chi Pan, Lin Huiming, Lu Xingrong, Huang Ying, Xu Zongbin, Huang Shenghui, Sun Yanwu, Ye Daoxiong

Review

The defination of tumor deposit and its clinical significance in the diagnosis and treatment of gastric cancer 94

Chen Hao, Tang Zhaoqing, Liu Fenglin

·述评·

回眸2018——聚焦胃癌研究领域

李子禹 高翔宇

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一病区 恶性肿瘤

发病机制及转化研究教育部重点实验室 100142

通信作者:李子禹, Email:ziyu_li@hsc.pku.edu.cn, 电话:010-88196605



扫码阅读电子版



李子禹

【摘要】 中国是胃癌发病大国,拥有世界上约半数的新发病例,且诊断时多为进展期胃癌。2018年,胃癌研究领域在病因学、分子病理学、诊断及治疗方面均取得了重大进展。(1)病因:环境因素在胃癌的发生、发展中起到至关重要的作用,幽门螺杆菌和 Epstein Barr 病毒感染已被证实为胃癌发生的重要致病因素之一。(2)分子病理学与诊断:随着分子生物学及基因测序技术的发展应用,基于患者基因特征的、用于指导精准治疗及预测预后的分子分型相继被提出。(3)治疗:外科手术是胃癌治疗的基石,近20多年来,胃癌外科手术趋于精准和微创。腹腔镜借其微创及放大视野、精细化解剖等技术特点的临床应用优势赢得了飞速的发展,现已成为早期胃癌的标准治疗选择之一,并继续拓展着其在胃癌治疗中的适应证。而早期胃癌内镜治疗及缩小手术的应用,进一步改善了患者的生活质量。手术联合放疗和化疗的综合治疗策略为局部进展期胃癌的标准治疗方式,对药物及给药模式的探索是当前此领域的研究热点,而靶向及免疫治疗的研发应用为其提供了更多选择。晚期胃癌的治疗更是着重于化疗、靶向治疗及免疫治疗等综合治疗模式的探索,部分研究展示出了良好的应用前景,为转化治疗提供了更多的契机。本文将借此机会与各位同道分享2018年胃癌研究领域的一些新进展。

【关键词】 胃肿瘤; 研究领域; 诊断与治疗

基金项目:科技部支撑计划[胃癌转化医学和综合防治研究(2014BAI09B02)];国家自然科学基金[ABCC2单核苷酸多态性预测胃癌新辅助化疗疗效的分子生物学基础(31870805)]

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.01.001

Looking back 2018—focused on gastric cancer

Li Ziyu, Gao Xiangyu

Department of Gastrointestinal Surgery, Key Laboratory of

Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education / Beijing), Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China

Corresponding author: Li Ziyu, Email: ziyu_li@hsc.pku.edu.cn, Tel:010-88196605

【Abstract】 China is a country with high incidence of gastric cancer, most of which are advanced gastric cancer, accounting for about half of the new cases in the world. Environmental factors play a crucial role in the occurrence and development of gastric cancer. *Helicobacter pylori* and Epstein Barr virus (EBV) infection have been confirmed as one of the important pathogenic factors of gastric cancer. With the development and application of molecular biology and sequencing technology, molecular typing based on patient genetic characteristics has been proposed to guide accurate treatment and predict prognosis. Surgery is the cornerstone of gastric cancer treatment. Laparoscopy has been developing rapidly in the past 20 years on account of its clinical application advantages such as minimally invasive and magnified visual field and refined anatomy, making it one of the standard treatment options for early gastric cancer, with its indications for the treatment of gastric cancer continuously expanding. The application of endoscopic treatment and reduction surgery for early gastric cancer further improves the quality of life of patients, and surgical treatment of gastric cancer tends to be precise and minimally invasive. The comprehensive treatment of surgery combined with radiotherapy and chemotherapy is a standard treatment of local advanced gastric cancer. The exploration of related drugs and treatment models is the current research hotspot, and the development and application of targeted therapy and immunotherapy provide more choices in this field. The treatment of advanced gastric cancer is focused on the exploration of chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy. Some studies have shown good prospects and provided more opportunities for conversion therapy. This article will share the new developments in the field of gastric cancer research in 2018.

【Key words】 Stomach neoplasms; field of investigation; Diagnosis and treatment

Fund program: Ministry of Science and Technology Support Program [Comprehensive Prevention and Translational Medical Research of Gastric Cancer (2014BAI09B02)]; National Natural Science Foundation of China [Molecular Biological Basis for Predicting the Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy in Gastric Cancer by ABCC2 Single Nucleotide Polymorphism (31870805)]

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.01.001

据2018年世界卫生组织及国际癌症研究机构的全球癌症(GLOBOCAN)统计报告显示,全球胃癌每年新发病例104万,位列恶性肿瘤新发患者数第5位,死亡人数78万,位列恶性肿瘤死亡人数第3位^[1]。据国家癌症登记中心(NCCR)的调查显示,我国每年约有41万新发胃癌病例,死亡病例数约29万^[2]。随着胃癌诊疗手段和策略的逐步完善及其分子机制的理解加深,胃癌整体的发病率及病死率呈现下降趋势,但仍然面临巨大挑战。本文将就2018年胃癌研究领域中心病因学、分子病理学、诊断及治疗方面的重大进展进行回顾,希望借此与各位同道分享当下的经验,着眼未来的发展。

一、胃癌病因学

1. 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *HP*): *HP* 感染是胃癌的重要致病因素。研究证实,*HP* 感染可引起细菌、宿主和环境等因素间相互作用,促进组织损伤,引起慢性炎性病变及肿瘤的发生。此外,*HP* 参与肿瘤细胞的增殖、凋亡及癌基因的表现遗传修饰,导致炎性病变相关的肿瘤发生^[3]。但对于手术后的早期胃癌患者,是否要常规根治 *HP* 尚无定论,且既往学界关于根治 *HP* 是否可以有效终止癌前病变向癌的演进过程一直存在争议。2018年,韩国学者发表在新英格兰医学期刊上的研究显示,早期胃癌患者接受外科手术后,与使用安慰剂组相比,根除 *HP* 可明显降低异时胃癌发生率($HR=0.50$, $P=0.03$)^[4]。肯定了术后随访中根治 *HP* 感染的意义。该研究结果显示,根除 *HP* 可减少50%的胃癌发病率,肯定了癌前病变及早期癌阶段根除 *HP* 的意义。

2. Epstein Barr 病毒(EBV): EBV 主要存在于胃癌细胞及淋巴样间质内,正常上皮细胞多无 EBV。近年来,伴随着胃癌分子分型的建立和免疫治疗的兴起,EBV 相关胃癌逐渐受到重视,但 EBV 在胃癌

致病过程中的作用机制尚不清楚^[5]。TCGA 分子分型中,EBV 型具有较高的 CpG 岛甲基化、PI3K 突变、程序性死亡配体 1/2(PD-L1/2)过表达和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 2A(CDKN2A)沉默,并有免疫相关信号通路的激活^[6]。提示,EBV 相关胃癌可能有其独立的生物学及临床特征。2018 年发表于 *Nature Medicine* 的研究表明,EBV 阳性的转移性胃癌患者使用帕姆单抗(Pembrolizumab)治疗后,客观缓解率(objective response rate, ORR)达 100%,初步证实了 EBV 阳性可以作为潜在的分子标志物来预测免疫治疗的可能性^[7]。但其受限于回顾性研究的特点,仍需进一步验证。相信随着对 EBV 相关胃癌分子机制的深入研究,可为细化胃癌分子分型及开发新型药物提供理论基础。

二、胃癌相关分型

1. 解剖学分型:食管胃结合部胃癌和其他部位胃癌有着不同的发病率、临床病程及治疗方式。目前,Siewert 分型^[8]在国际上被普遍采纳,但其中 Siewert II 型和 Siewert III 型的生物学行为是否一致、治疗选择宜按照食管癌还是胃癌进行,尚不清楚^[9]。2018 年,国际抗癌联盟(the Union for International Cancer Control, UICC)及美国肿瘤联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)执行的第八版胃癌 TNM 分期中,将肿瘤中心位于齿状线下方 2 cm 内且未侵及齿状线的肿瘤按胃癌进行治疗,从而将一部分 Siewert II 型食管胃结合部癌归还给了胃癌,这也势必会对未来食管胃结合部癌的治疗策略产生影响。

2. 分子分型:近年来,随着二代测序技术(“next-generation” sequencing, NGS)的成熟,多组学和生物信息学的高速发展,前沿交叉学科的研究逐年增加,分子分型逐渐成为研究热点。新加坡分型^[10]、TCGA 分型^[6]及 ACRG 分型^[11]都拓展了胃癌研究的前景,但仍存不足。如现有分型临床应用性不强,与预后的关系不明确,且多数只是基于单组学,无多组学的数据等。

我国学者在这方面也进行了积极的探索,胃印戒细胞癌有着特殊的流行病学及病因学特点,且预后相对较差。2018年,胡建昆教授团队发表了其相关研究结果,发现 1 868 例印戒细胞癌患者中约 1/4 存在 CLDN18-ARHGAP 26/6 基因融合,且 CLDN18-ARHGAP 26/6 基因融合与患者的不良预后及对以铂类和氟类为基础的化疗抵抗相关^[12]。提示,该融

合基因可作为分子标志物预测预后、化疗敏感性及治疗靶点改善患者生存、化疗抵抗的可能性。分子分型的深入研究,有望给予患者更为精准的分层和治疗。

三、胃癌外科治疗

1. 腹腔镜手术:胃外科自 1881 年 Billroth 完成胃大部切除术至今,经历了 100 多年的发展。期间,改善手术质量、提高患者生存及降低术后并发症方面的努力从未停止过。1994 年,日本 Kitano 教授完成了首例腹腔镜胃癌手术后,腹腔镜凭借其微创及放大视野、精细化解剖等技术特点的临床应用优势,赢得了近 20 多年来的飞速发展,现已成为早期胃癌的标准治疗选择之一,其对于进展期胃癌应用的可行性也正在验证中。

我国李国新教授团队于 2018 年的美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 会议上,率先发布了 CLASS-01 的 3 年随访结果:局部进展期远端胃癌患者中,腹腔镜组的 3 年无病生存率 (disease-free survival rate, DFS) 为 76.5%, 开腹组为 77.8%; 3 年总生存率 (overall survival rate, OS) 分别为 83.1% 和 85.2%^[13]。初步确认了腹腔镜手术治疗局部进展期远端胃癌的远期疗效并不劣于开腹手术,且前期的安全性结果已经发表在《Journal of Clinical Oncology》上^[14]。同期,韩国的小样本研究 COACT 1001 也在 2018 年的 ASCO 上发布结果:研究纳入了局部进展期远端胃癌患者腹腔镜辅助手术组和开放手术组的 5 年 OS 分别为 85.1% 和 84.1%, 5 年 DFS 分别为 74.5% 和 78.7%^[15]。再次显示,腹腔镜手术与开腹手术相同的远期疗效。而日本的 JCOG 1401 研究结果证实了对于临床 I 期患者腹腔镜辅助全胃或近端胃切除术的安全性^[16]。上述结果预示着腹腔镜治疗胃癌拓展适应证的前景,而探索过程中技术的规范化成为亟待解决的问题。因此,2018 年,我国也发布了《完全腹腔镜胃癌手术消化道重建专家共识及手术操作指南(2018 版)》,用以指导临床外科医生规范化开展完全腹腔镜胃癌手术^[17]。

2. 日本治疗指南的更新:时隔 4 年后,日本胃癌学会的第 5 版《胃癌治疗指南》在 2018 年进行了更新^[18]。其中与外科治疗密切相关的有:内镜下切除适应证、风险评级的变化、局部进展期胃癌治疗策略的细分、淋巴结清扫范围和网膜囊切除范围等。

JCOG 0607 对于既往内镜黏膜下剥离术

(endoscopic submucosal dissection, ESD) 治疗属于扩大适应证的两类患者(即 >2 cm 的非溃疡型和 ≤3 cm 的溃疡型早癌)进行长期随访,结果使得此类患者进行内镜治疗得到了长期随访的支持,因此原扩大适应证更改为绝对适应证^[19]。另外提出了基于局部切除完整性及淋巴结转移风险的 eCura 评价系统,采用此系统进行内镜切除后的治愈性评价,进一步细化术后复发或转移的风险,以便进行针对性干预。在局部进展期胃癌治疗策略方面,与第 4 版指南统一建议直接手术不同,第 5 版指南建议,对具有肿大淋巴结 (Bulky N) 的亚组行术前化疗后再行手术切除。并在后附的临床问题 (clinical question, CQ) 中,对术后辅助化疗方案的选择也进行了区别推荐,建议病理 II 期患者采用替吉奥 (S-1) 单药治疗,而对病理 III 期的患者进行联合化疗。第 5 版指南在 D₂ 手术淋巴结清扫方面也进行了更新, No.14v 仅在 No.6 有转移时才要求清扫, No.10 不再作为 D₂ 清扫的常规要求。后者是基于前期 JCOG 0110 的研究结果。研究对比脾切除与否对患者生存的影响发现,脾切除术导致术后并发症发生率增高 (30.3% 比 16.7%, $P=0.0004$), 但生存并无获益;脾切除组 254 例患者中仅 6 例有 No.10 淋巴结转移,转移率仅为 2.36%;因此,不再将 No.10 淋巴结清扫纳入 D₂ 手术范围^[20]。针对网膜囊切除范围的研究, JCOG 1001 今年发布了其研究结果:网膜囊保留组 (602 例) 与网膜囊切除组 (602 例) 的总生存率分别为 76.7% 和 76.9% ($P=0.65$), 两组胰漏发生率分别为 2% (15/602) 和 5% (29/602) ($P=0.032$);网膜囊保留组中有 129 例复发,其中腹膜复发 56 例;网膜囊切除组有 140 例复发,其中腹膜复发 63 例;研究显示,网膜囊切除并未改善患者的总生存期,且有失血增加及手术时间延长的风险,而网膜囊切除也未能改善腹膜复发^[21]。因此,不推荐网膜囊切除作为 cT₃ 期和 T_{4a} 期胃癌的标准治疗方式。上述指南的更新,体现了胃癌外科治疗个体化、精细化的发展方向,为我们临床决策提供了新的指导。但日本胃癌患者总体分期相对较早,我们需慎重借鉴。

四、胃癌化疗

1. 新辅助化疗: MAGIC 研究第一次通过三期随机对照试验,证明了新辅助化疗的意义及合理性^[22]。此后,新辅助化疗领域的探索侧重于甄别获益人群、合理的药物使用及搭配和最佳的治疗周期数及分子标志物等方面。2018 年发布的 FLOT4 研

究结果提示:与传统的ECX/ECF方案(表柔比星、顺铂和氟尿嘧啶/卡培他滨)相比,FLOT方案(氟尿嘧啶、亚叶酸钙、奥沙利铂和多西紫杉醇)可显著提高OS及DFS,两组的OS分别为35个月和50个月($HR=0.77, P=0.012$),DFS分别为18个月和30个月($HR=0.75, P=0.004$)^[23]。FLOT方案因此被推荐进入指南,而ECF方案也退出了历史舞台。此外,我国的刘天舒教授在2018年ASCO会议上报道了NEO-CLASSIC研究结果,针对病期较晚的局部进展期胃癌,应用XELOX方案(卡培他滨和奥沙利铂)新辅助化疗是安全有效的^[24]。由于存在手术后局部血供破坏及患者耐受性相对较差、辅助化疗完成率不高等问题,治疗前移得到越来越多的重视和认可。2018年,开始实行由UICC及AJCC发布的第八版胃癌TNM分期系统,首次将单分期系统更改为包括临床分期(cTNM)、病理分期(pTNM)及新辅助治疗后病理分期(ypTNM)的3个分期系统。这在一定程度上解决了单分期无法良好分层患者、指导治疗的缺陷。我中心基于前期数据对ypTNM分期的合理性进行验证,是目前针对ypTNM分期预测预后价值的最大宗研究,并提出ypTNM分期的亚组分期可能有利于预测患者预后^[25]。

2. 辅助化疗:ACTS-GC研究使得S-1成为Ⅱ、Ⅲ期胃癌患者的标准辅助化疗方案^[26]。研究显示了单药S-1化疗1年患者生存明显获益。此后,对患者进行精细分层和针对性治疗成为临床关注热点。2018年ASCO会议上报道了JACCRO GC-07研究结果,研究纳入接受D₂根治术、病理分期Ⅲ期的患者,对比S-1联合多西他赛与单独使用S-1的有效性;结果显示:S-1联合多西他赛可显著提高3年无复发生存率(relapse-free survival rate, RFS)(65.9%比49.6%, $HR=0.632, P=0.0007$)^[27]。因此,S-1联合多西他赛方案被推荐为Ⅲ期胃癌患者D₂根治术后辅助化疗的新标准。此外,纳入病理分期Ⅱ期患者的JCOG 1104研究结果更新,研究显示:S-1治疗8周期组与4周期组,两组的3年RFS分别为93.1%和89.8%($HR=1.84$),总生存率分别为96.1%和92.6%($HR=3.34$),未证实使用4周期S-1的非劣效性;考虑到疗效,对于病理分期Ⅱ期的胃癌患者,S-1辅助化疗仍应持续1年^[28]。

3. 腹腔灌注化疗:2018年,日本的PHOENIX-GC研究也发布了其结果。在针对有腹膜转移的患者,腹腔灌注联合化疗组和单纯化疗组的OS分别为

17.7个月和15.2个月($HR=0.72, P=0.080$);3年OS分别为21.9%和6.0%;研究结果虽然未达到预计的研究终点,但经平衡基线并进行敏感性分析后,差异具有统计学意义($P=0.0079$);研究还发现,中量腹水患者可能有显著获益(中位生存时间13.0个月比6.8个月)^[29]。我们有理由相信,PHOENIX-GC的研究结果并不能预示腹腔治疗模式的终结,而将是一个新的开始。

4. 疗效预测:甄别化疗有效及耐药人群,既可以使患者免受化疗带来的不必要痛苦,又可以减轻国家卫生经济学负担。2018年,韩国学者Cheong等^[30]应用CLASSIC研究的标本^[31]研发出GZMB、WARS、SFRP4和CDX1的基因组合(Panel),来预测患者的预后和辅助化疗是否获益。研究显示,基于该Panel,将625例患者分为高危组40%(250例)、中危组47%(296例)及低危组13%(79例),3组患者的5年OS分别为66.0%、74.8%和83.2%($P=0.012$)^[30]。此外,研究者应用此Panel,将患者分为辅助化疗获益组和辅助化疗不获益组,在辅助化疗获益组中,接受辅助治疗亚组与单纯手术治疗亚组相比,5年的OS分别为80.0%和64.5%($HR=0.47, P=0.0015$);但在辅助化疗不获益组中,两亚组5年的OS分别为72.9%和72.5%($P=0.71$)^[30]。但此Panel是基于回顾性研究数据得出,仍需验证。

五、胃癌放化疗

从辅助放化疗INT-0116研究^[32]到新辅助放化疗CROSS研究^[33],针对胃癌放化疗联合应用的模式一直在不断地探索中。2018年发表的CRITICS研究纳入了ⅠB至ⅣA期可切除的胃及食管胃结合部癌的患者,所有患者接受新辅助放化疗联合外科手术,术后随机分为放化疗联合组与单纯化疗组;研究结果显示:与单纯化疗相比,联合放化疗未能显示出明显的生存获益;单纯化疗组的OS为43个月,联合放化疗组的OS为37个月($P=0.90$);单纯化疗组的3和4级不良反应发生率分别为48%(113/233)和9%(22/233),联合放化疗组的3和4级不良反应发生率则分别为41%(101/245)和4%(10/245);与术后化疗相比,术后放化疗并未改善患者总体生存率^[34]。究其原因:其一,放疗为局部治疗手段,术前化疗加之胃癌根治术使原发灶得到完整切除后,再次使用局部治疗可能会降低局部复发率,但无助于消灭微转移的肿瘤细胞;其二,由于研究开始之际腹腔镜探查还不是标准治疗流程,腹腔镜探查率约

为10%，这可能影响外科手术的出组率。而针对放疗联合治疗的研究并未停止，基于紫杉醇的CRITICS II (NCT02931890)研究业已启动。

六、靶向治疗

2010年,ToGA研究成为胃癌靶向治疗的里程碑,曲妥珠单抗成为HER-2阳性晚期胃癌患者的一线治疗^[35]。2014年,REGARD^[36]和RAINBOW^[37]研究使得雷莫芦单抗成为晚期胃癌患者二线治疗的标准方案。2016年,李进教授的研究使得阿帕替尼成为晚期胃癌三线治疗的标准方案^[38]。但靶向治疗的研究并非一帆风顺,EXPAND^[39]、REAL3^[40]和AVAGAST^[41]研究的失败,使学者们再次认识到相关分子标志物及适应人群选择的重要性。

1. HER-2抑制剂:2018年,JACOB研究也发布了其研究结果。研究纳入HER-2表达强阳性的晚期胃癌患者,结果显示:帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗及化疗组的OS为17.5个月,曲妥珠单抗联合化疗组的OS为14.2个月,两组间差异无统计学意义($P=0.057$)。虽然帕妥珠单抗在乳腺癌中取得成功,但胃癌HER-2表达存在异质性,且表达较弱及膜染色不完整等原因,帕妥珠单抗组并未显示出明显的生存获益。

2. PARP抑制剂:2018年的GOLD研究纳入接受一线化疗后、或一线化疗期间进展的晚期胃癌患者,对比奥拉帕尼(PARP抑制剂)联合紫杉醇和紫杉醇单药。在全人群中,奥拉帕尼组OS为8.8个月,紫杉醇组为6.9个月($HR=0.79$, $P=0.026$);在毛细血管扩张性共济失调突变基因(ataxia telangiectasia mutated gene, ATM)阴性人群中,奥拉帕尼组和紫杉醇组的OS分别为12.0个月和10.0个月($HR=0.73$, $P=0.25$),奥拉帕尼组未显示出生存获益^[42]。奥拉帕尼在二期研究(Study 39)显示出有效性,尤其是在ATM阴性的人群中^[43]。其原因可能是:GOLD研究中奥拉帕尼的剂量是100 mg,而Study 39中是300 mg;PARP抑制剂在其他肿瘤类型中的研究表明,BRCA突变状态或参与同源重组修复的基因突变与PARP抑制剂治疗后的疗效提高有关,但在GLOD研究中这些关系尚不清晰,需要进一步分析。

七、免疫治疗

与既往治疗手段不同,免疫治疗是通过激活人体自身免疫系统和解除免疫抑制来对抗肿瘤。现已成为重要的肿瘤治疗手段。做出开拓性贡献的

美国免疫学家詹姆斯·艾利森和日本免疫学家本庶佑也因此获得了2018年诺贝尔生物学奖。胃癌因异质性较强、肿瘤的突变负荷不够高以及致病性突变不明确等原因,免疫治疗研究相对滞后,而2018年是胃癌免疫治疗取得突破成果的一年,CFDA也批准了帕姆单抗和纳武单抗用于胃癌的治疗。

1. 帕姆单抗:2018年,KEYNOTE-059研究Cohort 1纳入了接受过二线或多线治疗的胃癌患者,评估帕姆单抗200 mg治疗的安全性和有效性,结果显示,ORR是11.6%,依据PD-L1的表达程度对患者进行分层,PD-L1高表达组的ORR为15.5%,低表达组为6.4%^[44]。对比三线阿帕替尼治疗,帕姆单抗提高了ORR,但OS和PFS是否延长还有待后续结果的验证^[45]。同时,该研究相关的三期研究也已经启动(NCT02872116和NCT02743494)。本年度另一项重磅研究KEYNOTE-061结果显示:帕姆单抗与标准二线治疗紫杉醇进行对比,未显示出明显的生存获益:两组OS分别为9.1个月和8.3个月($HR=0.82$, $P=0.0421$),PFS分别为1.5个月和4.1个月($HR=1.27$),帕姆单抗组的安全性方面明显好于紫杉醇组;此外,亚组分析显示,PD-L1高表达或MSI-H的患者可能从帕姆单抗治疗中获益^[46]。

2. 纳武单抗:CheckMate-032研究纳入了转移性食管胃结合部癌二线治疗失败后,使用纳武单抗3 mg/kg、纳武单抗1 mg/kg联合伊匹单抗3 mg/kg和纳武单抗3 mg/kg联合伊匹单抗1 mg/kg这3组治疗的安全性和有效性,结果显示:3组的ORR别为12%、24%和8%,1年的PFS分别为8%、17%和10%,1年的OS分别为39%、35%和24%,3~4级不良反应发生率分别为17%、47%和27%;此外,ORR与PD-L1的表达情况无关^[47]。纳武单抗1 mg/kg联合伊匹单抗3 mg/kg组虽然显示了良好的ORR及生存获益,但3~4级不良反应发生率高达47%,使得该方案的实际应用受到了限制。

目前,免疫检查抑制剂、非特异性免疫刺激剂、肿瘤疫苗、过继性免疫细胞疗法都显示出了不错的临床应用前景,联合靶向治疗和化疗等方式提高疗效,将可能是未来的方向。

八、展望

2018年,CONCORD-3全球癌症生存调查更新显示,韩国和日本胃癌患者的5年生存率高达68.9%和60.3%;虽然我国胃癌的5年生存率由2000年的

30.2%提高到了2014年的35.9%,但与韩国和日本还存在差距,仍然任重而道远^[48]。

回眸2018年,全球胃癌研究硕果累累,国内同道也取得了令人瞩目的成绩。展望未来,我国胃癌领域的原创性、引领性高质量研究仍需要加强。外科治疗需进一步加强精细及合理化,降低并发症发生率、改善患者的生活质量;以临床实际问题为核心积极开展临床研究,加强多中心合作,规范和统一各中心的治疗模式及水平;加强胃癌全国性数据平台的建设,为临床研究及诊治的更新提供有力的数据支持;深化分子生物学及交叉学科研究,加强交叉学科平台建设,为精准治疗提供理论支撑;加强国际合作,积极参与国际性研究课题,学习先进经验,提高研究质量,扩大国际学术影响力。综上,相信各位同道的一致努力必将会引领我国胃癌的诊治迈向精准,更好地服务于患者。

参 考 文 献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, DOI:10.3322/caac.21492.
- [2] Yang L, Zheng R, Wang N, et al. Incidence and mortality of stomach cancer in China, 2014 [J]. Chin J Cancer Res, 2018, 30(3):291-298. DOI:10.21147/j.issn.1000-9604.2018.03.01.
- [3] Wang F, Meng W, Wang B, et al. Helicobacter pylori-induced gastric inflammation and gastric cancer[J]. Cancer Lett, 2014, 345(2):196-202. DOI:10.1016/j.canlet.2013.08.016.
- [4] Choi IJ, Kook MC, Kim YI, et al. Helicobacter pylori Therapy for the Prevention of Metachronous Gastric Cancer [J]. N Engl J Med, 2018, 378(12):1085-1095. DOI:10.1056/NEJMoa1708423.
- [5] Wu MS, Shun CT, Wu CC, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas: relation to H. pylori infection and genetic alterations[J]. Gastroenterology, 2000, 118(6):1031-1038. DOI:10.1053/gast.2000.7955.
- [6] Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma[J]. Nature, 2014, 513(7517):202-209. DOI:10.1038/nature13480.
- [7] Kim ST, Cristescu R, Bass AJ, et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD - 1 inhibition in metastatic gastric cancer[J]. Nat Med, 2018, 24(9):1449-1458. DOI:10.1038/s41591-018-0101-z.
- [8] Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction[J]. Br J Surg, 1998, 85(11):1457-1459. DOI:10.1046/j.1365-2168.1998.00940.x.
- [9] Demicco EG, Farris AB, Baba Y, et al. The dichotomy in carcinogenesis of the distal esophagus and esophagogastric junction: intestinal - type vs cardiac - type mucosa - associated adenocarcinoma[J]. Mod Pathol, 2011, 24(9):1177-1190. DOI:10.1038/modpathol.2011.77.
- [10] Lei Z, Tan IB, Das K, et al. Identification of molecular subtypes of gastric cancer with different responses to PI3-kinase inhibitors and 5-fluorouracil[J]. Gastroenterology, 2013, 145(3):554-565. DOI:10.1053/j.gastro.2013.05.010.
- [11] Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes[J]. Nat Med, 2015, 21(5):449-456. DOI:10.1038/nm.3850.
- [12] Shu, Y, Zhang W, Hou Q, et al. Prognostic significance of frequent CLDN18-ARHGAP26/6 fusion in gastric signet-ring cell cancer[J]. Nat Commun, 2018, 9(1):p2447. DOI:10.1038/nm.3850.
- [13] Li G, Yu J, Huang C, et al. Laparoscopic versus open surgery for advanced gastric cancer [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(15_suppl):4058. DOI:10.1200/JCO.2018.36.
- [14] 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.
- [15] Kim YW, Nam BH, Lee YJ, et al. Laparoscopy-assisted versus open D2 distal gastrectomy for advanced gastric cancer: Five year overall survival and morbidity results from a randomized phase II multicenter clinical trial (COACT 1001) [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(15_suppl):4041. DOI:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4041.
- [16] 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]. J Clin Oncol, 2018, 36(15_suppl):4028. DOI:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4028.
- [17] 完全腹腔镜胃癌手术消化道重建专家共识及手术操作指南(2018版)编审委员会. 完全腹腔镜胃癌手术消化道重建专家共识及手术操作指南(2018版)[J]. 中国实用外科杂志, 2018, 38(8):833-839. DOI:10.19538/j. ejps. issn1005 - 2208.2018.08.01.
- [18] 日本胃癌学会. 胃癌治療ガイドライン[M]. 5版. 東京:金原出版株式会社,2018.
- [19] Hasuike N, Ono H, Boku N, et al. A non - randomized confirmatory trial of an expanded indication for endoscopic submucosal dissection for intestinal-type gastric cancer (cT1a): the Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0607) [J]. Gastric Cancer, 2018, 21(1):114-123. DOI:10.1007/s10120-017-0704-y.
- [20] 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.

- [21] 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.
- [22] Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(1): 11-20. DOI: 10.1056/NEJMoa055531.
- [23] Al-Batran SE, Homann N, Schmalenberg H, et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil / leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF / ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): a multicenter, randomized phase 3 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35: 4004-4004. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4004.
- [24] Liu T, Liu Y, Fang Y, et al. Oxaliplatin plus capecitabine (XELOX) in the perioperative treatment of locally advanced gastric adenocarcinoma in combination with D2 gastrectomy (NEO-CLASSIC) [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (15_suppl): 4022. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4022.
- [25] Li Z, Wang Y, Shan F, et al. ypTNM staging after neoadjuvant chemotherapy in the Chinese gastric cancer population: an evaluation on the prognostic value of the AJCC eighth edition cancer staging system [J]. *Gastric Cancer*, 2018, 21 (6): 977-987. DOI: 10.1007/s10120-018-0830-1.
- [26] Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, 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.
- [27] Koda Y, Yoshida K, Kochi M, et al. 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) [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15_suppl): 4007. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4007.
- [28] Terashima M, Yoshikawa T, Mizusawa J, et al. Updated report of a randomized phase III trial comparing 4 and 8 courses of S-1 adjuvant chemotherapy for p-stage II gastric cancer: JCOG1104 (OPAS-1) [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36, (15_suppl), 4024-4024. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4024.
- [29] Ishigami H, Fujiwara Y, Fukushima R, et al. Phase III trial comparing intraperitoneal and intravenous paclitaxel plus S-1 versus cisplatin plus S-1 in patients with gastric cancer with peritoneal metastasis: PHOENIX - GC trial [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(19): 1922-1929. DOI: 10.1200/JCO.2018.77.8613.
- [30] Cheong JH, Yang HK, Kim H, et al. Predictive test for chemotherapy response in resectable gastric cancer: a multi-cohort, retrospective analysis [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19 (5): 629-638. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30108-6.
- [31] Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2012, 379 (9813): 315-321. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61873-4.
- [32] Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345 (10): 725-730. DOI: 10.1056/NEJMoa010187.
- [33] Shapiro J, van Lanschot JJB, MCCM H, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16 (9): 1090-1098. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00040-6.
- [34] Cats A, EPM J, van Grieken NCT, et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(5): 616-628. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30132-3.
- [35] Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2010, 376(9742): 687-697. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X.
- [36] Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2014, 383 (9911): 31-39. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61719-5.
- [37] Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(11): 1224-1235. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6.
- [38] Li J, Qin S, Xu J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(13): 1448-1454. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.5995.
- [39] Lordick F, Kang YK, Chung HC, et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14 (6): 490-499. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70102-5.
- [40] Waddell T, Chau I, Cunningham D, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial [J].

- Lancet Oncol, 2013, 14(6):481-489. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70096-2.
- [41] van Cutsem E, de Haas S, Kang YK, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a biomarker evaluation from the AVAGAST randomized phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(17):2119-2127. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.9824.
- [42] Bang YJ, Xu RH, Chin K, et al. Olaparib in combination with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer who have progressed following first-line therapy (GOLD): a double-blind, randomised, placebo - controlled, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2017, 18(12):1637-1651. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30682-4.
- [43] Bang YJ, Im SA, Lee KW, et al. Randomized, double-blind phase II trial with prospective classification by ATM protein level to evaluate the efficacy and tolerability of olaparib plus paclitaxel in patients with recurrent or metastatic gastric cancer [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(33):3858-3865. DOI: 10.1200/JCO.2014.60.0320.
- [44] Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE - 059 trial [J]. JAMA Oncol, 2018, 4(5):e180013. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.0013.
- [45] Ruan H, Dong J, Zhou X, et al. Multicenter phase II study of apatinib treatment for metastatic gastric cancer after failure of second-line chemotherapy[J]. Oncotarget, 2017, 8(61):104552-104559. DOI: 10.18632/oncotarget.21053.
- [46] Shitara K, Özgürođlu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro - oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open - label, controlled, phase 3 trial [J]. Lancet, 2018. 392(10142): 123-133. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31257-1.
- [47] Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, et al. CheckMate-032 study: efficacy and safety of nivolumab and nivolumab plus ipilimumab in patients with metastatic esophagogastric cancer [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(28):2836-2844. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.6212.
- [48] Allemani C, Matsuda T, Di CV, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries [J]. Lancet, 2018, 391(10125):1023-1075. DOI:10.1016/S0140-6736(17)33326-3.

(收稿日期:2018-10-20)

(本文编辑:卜建红)

第十二届中国医师协会外科医师年会征文通知

由中国医师协会、中国医师协会外科医师分会主办,北京医师协会、北京医师协会外科专科医师分会联合主办,北京大学人民医院承办的第十二届中国医师协会外科医师年会(CCS2019)将于2019年5月16日至19日在北京国际会议中心召开。

本着面向全国普通外科医师、发挥行业带头作用、搭建高水准医师交流与继续教育平台、促进外科学科发展与进步为目的,中国医师协会外科医师分会自2007年成立以来,连续成功举办了十一届中国外科医师年会。本届年会我们将继续秉承历届年会的优秀传统,理论与实践相结合,力求加强医务工作者的综合能力培养、提高临床实践能力,为全体外科同仁们提供一个国际性高水平的交流平台。

截至2017年底,中国医师协会外科医师分会业已成立了24个分支机构,在年会期间各分支机构都将设立分会会场,并围绕各自专业领域中临床进展与多学科协作、手术和诊疗技术的演示与培训、执业规范和行业标准的研究与制定等主题,邀请国际和国内知名专家学者进行学术报告和现场演示,全方位展现普通外科学领域的最新成就和发展趋势。

诚挚的邀请您参加此次会议,与会者可获得国家级继续教育学分!

征文内容:(1)外科医师行业管理相关内容;(2)我国外科医师执业现状和权益维护;(3)我国外科医师规范化培训的实践和展望;(4)国际外科医师培训方式与考核模式;(5)外科手术技术规范和创新;(6)学科建设与科室管理;(7)外科医师的职业精神和人文情怀;(8)相关外科专业领域:微创外科、甲状腺外科、疝和腹壁外科、肥胖和糖尿病外科、外科手术机器人、结直肠外科、肿瘤外科、胆道外科、血管外科、上消化道外科、包虫病诊疗、多学科联合诊疗(MDT)、肝脏外科、乳腺外科、临床营养、肛肠外科、肠痿诊疗、加速康复外科(ERAS)、经肛门全直肠系膜切除术(TaTME)、胃食管反流疾病诊疗、器官移植、胃肠道间质瘤(GIST)诊疗专业领域等。截稿截止日期:2019年2月20日。

投稿方式:(1)邮件投稿:请将您的电子版稿件发至cmdaccs2019@126.com,邮件主题请写明“第十二届中国医师协会外科医师年会征文”。截稿日期前未能提供电子版稿件者,只在会议论文汇编中刊登列题。(2)在线投稿:请登录大会官网www.ccs2007.org.cn,进行在线投稿。

如希望了解更多征文或会务信息,请致电 010-88325934。

中国医师协会外科医师分会

·述评·

回眸2018——聚焦结直肠癌研究领域

蔡建 王磊

中山大学附属第六医院结直肠外科, 广州 510655

通信作者:王磊, Email:wang19@mail.sysu.edu.cn, 电话:020-38254052



扫码阅读电子版



王磊

【摘要】 结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一,在我国其发病率和死亡率均逐年上升。2018年,结直肠癌研究领域在肿瘤的筛查和治疗方面均有进展,主要体现在:(1)筛查:我国首次将多靶点粪便基因检测作为推荐的筛查技术写入专家共识;肠镜做为肠癌筛查的核心技术,其对于右侧肠癌的筛查

意义也得到进一步的支持,伴随着人工智能技术在肠镜检查中的应用,其筛查的效率和准确度都将大大提高;以循环肿瘤细胞为代表的新的筛查技术和以分子遗传学为基础的个体化筛查方案是未来发展的方向。(2)治疗方面:手术作为结直肠癌治疗的核心,从技术角度来说已经相当成熟,传统腹腔镜手术已经成为结直肠癌手术优先选择,无论开放手术、机器人手术、单孔腹腔镜手术,均未发现优于多孔腹腔镜手术。外科学家的研究重心是精准地选择手术方式和保护并改善功能,比如为了减少新辅助放疗后直肠癌手术患者的并发症和改善生活质量,笔者团队提出的“天河术”等。化疗作为结直肠癌治疗的基础,在多方面都展现了良好的效果,对于局限于腹膜转移的结直肠癌,在高质量的肿瘤减灭术后,全身系统的化疗更为重要;而在此基础上,腹腔热灌注化疗并未带来明显的生存获益,反而增加了术后并发症的风险。FOLFOX方案(奥沙利铂、氟尿嘧啶)化疗达到了与新辅助放疗相似的3年无病生存率(DFS),对放疗的临床价值提出了挑战。虽然多项研究证实,全程新辅助化疗(TNT)可以提高结直肠癌患者的病理完全缓解率(pCR)和DFS,但化疗也并不能一味地向扩大化发展,如何综合患者临床特征和分子生物学标记物筛选出需要化疗的高危人群,以及根据患者基因特征个体化用药,也是目前的研究热点。免疫治疗作为肿瘤学的颠覆者正在改变结直肠癌诊疗的各个方面:为了适应免疫治疗,重新修订了实体肿瘤疗效评估标准——iRECIST,免疫评分也有望重新定义肿瘤临床分期体系,无论是针对晚期肿瘤的CheckMate-142研究和早期肿瘤新辅助治疗的NCT03026140研究,都取得了喜人的结果。虽然靶向表皮生长因子受体和血管内皮生长因子的治疗未看到明显的新进

展,但是新的靶向药物如Eltanexor(ETLA、KPT-8602)和cobimetinib(MEK抑制剂)已经在临床研究中观察到了很好的疗效。根据患者肿瘤相关信号通路检测结果,跨指南选择靶向药物治疗也是研究的方向。虽然IWW研究结果给“等待-观察”策略不小的打击,但随着TNT方案的探索、更精确的影像学疗效评估以及免疫治疗的应用,“等待-观察”策略也将会重新受到重视。近年来我们看到了人工智能技术的蓬勃发展,虽然在医学领域还处于探索阶段,但必将在未来重塑结直肠癌诊疗的各个环节,引领研究的方向。

【关键词】 结直肠肿瘤; 筛查; 手术; 化疗; 免疫治疗; 靶向药物; 人工智能

基金项目:科技部支撑计划[结直肠重大疾病关键诊疗技术研究(2014BAI09B06)];国家自然科学基金[TGF- β 调控VEGF介导血管新生平衡紊乱在慢性放射性肠炎纤维化中的作用及其分子(81573078)]

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.01.002

Looking back 2018—focused on colorectal cancer

Cai Jian, Wang Lei

Department of Colorectal Surgery, the Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510655, China

Corresponding author: Wang Lei, Email:wang19@mail.sysu.edu.cn, Tel:020-38254052

【Abstract】 Colorectal cancer is one of the most common malignant tumors, and its incidence and mortality are increasing year by year in China. In 2018, for the first time, the FIT-DNA test was written into the expert consensus as the recommended screening technology in China. As the core technology of colorectal cancer screening, colonoscopy for right colon cancer is further supported. With the application of artificial intelligence technology in colonoscopy, the efficiency and accuracy of screening will be greatly improved. New screening technologies represented by circulating tumor cell (CTC) and individualized screening programs based on molecular genetics are future directions. As the core of colorectal cancer treatment, surgery has become quite mature. Traditional laparoscopic surgery has become an optimal choice for colorectal cancer surgery. Open surgery,

robotic surgery and single-incision laparoscopic surgery have not been found superior to multiport laparoscopic surgery. The focus of surgical research is to precisely select surgical methods, and to protect normal physiological function of patients. For example, in order to reduce complications and improve quality of life in patients undergoing rectal cancer surgery after neoadjuvant radiotherapy, the “Tianhe surgery” was invented by the authors’ team. Chemotherapy as the basis of colorectal cancer treatment has shown good results in many aspects: The PRODIGE - 7 trial has confirmed that systemic chemotherapy is more important for colorectal peritoneal metastasis after high quality cytoreductive surgery (CRS). While the addition of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) with oxaliplatin does not result in the better overall survival (OS), but increases the risk of postoperative complications. The FOWARC study has found that the FOLFOX regimen (oxaliplatin and fluorouracil) achieved a 3-year disease-free survival (DFS) rate similar to that of neoadjuvant chemoradiotherapy, challenging the clinical value of radiotherapy. Although several studies have confirmed that total neoadjuvant therapy (TNT) can improve pathological complete response (pCR) rate and DFS of patients with colorectal cancer, we do not recommend unrestricted expansion of chemotherapy. How to combine the clinical characteristics and molecular biological markers to select high-risk groups for chemotherapy, and how to use personalized medicine according to the genetic characteristics of patients, are also hot spots of current research. Immunotherapy is a game-changer in all aspects of colorectal cancer. In order to adapt to the immune therapy, the efficacy evaluation standard of solid tumors (iRECIST) has been revised. Immune score could redefine tumor clinical staging system. Both the Checkmate-142 study for advanced tumors and the NCT03026140 study on neoadjuvant treatment for early tumors showed promising results. Although no significant progress has been seen in the EGFR-targeted therapy and VEGFR-targeted therapy, new targeted drugs such as Eltanexor (ETLA, kpt - 8602) and cobimetinib (MEK inhibitor) have been found to be effective in clinical studies. According to the detection results of tumor-related signaling pathways in patients, cross-guidance selection of targeted drug therapy is also the direction of research. Although the IWWD research results give a big blow to the “watch and wait” strategy, with the exploration of TNT plan, more accurate imaging efficacy evaluation and the application of immunotherapy, the “watch and wait” strategy will also receive new attention. In recent years, we have seen the rapid development of artificial intelligence technology. Although it is still in the exploratory stage in the field of medicine, it will

certainly reshape all aspects of colorectal cancer diagnosis and treatment in the future, leading the research direction.

【Key words】 Colorectal neoplasms; Screening; Surgery; Chemotherapy; Immunotherapy; Targeted drugs; Artificial intelligence

Fund program: Support Plan of the Ministry of Science and Technology: Research on Key Diagnosis and Treatment Technologies for Major Colorectal Diseases (2014BAI09B06); National Natural Science Foundation of China: The Role of TGF-beta and its Molecules in the Regulation of VEGF-mediated Angiogenesis Balance Disorder in Chronic Radioactive Enteritis Fibrosis (81573078)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.01.002

结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一,在我国其发病率和死亡率均逐年上升。在过去的数十年里,人类一次次向结直肠癌发起挑战,目前已经确立了包括手术、放疗、化疗、靶向药物和免疫治疗的整体治疗方案。在外科手术领域,我们从传统的开放手术发展到目前包括内镜下手术、腹腔镜手术、经肛全直肠系膜切除术、机器人手术在内的多种可选择的手术方式。结直肠癌的化疗方面已多年没有新的药物出现。近些年如火如荼的靶向治疗和免疫治疗在结直肠癌中的应用也有了指南和规范。回顾2018年,在结直肠癌研究领域虽然没有重大的颠覆性的突破和进展,但是,我们仍然看到了人们在努力地追求对结直肠癌更精准、更深入的研究和探索。积跬步而至千里,今天的每一点一滴进步都将是通往未来精准的个体化治疗时代的基石。本文回顾了2018年结直肠癌临床相关领域的一些研究进展,以飨读者。

一、筛查领域:成果斐然

《中华胃肠外科杂志》在2018年10期发表了以郑树教授牵头、由“中国结直肠肿瘤早诊筛查策略制定委员会”制订的“中国结直肠肿瘤早诊筛查策略专家共识”,该共识首次将多靶点粪便基因检测作为推荐的筛查技术写入共识^[1]。但我们目前的筛查策略距离结直肠癌和癌前病变的早期精准筛查还有距离,我们还需要更方便、更效率的检测手段以及更加个体化的筛查方案。

1. 肠镜检查对于右侧结肠癌诊断的意义进一步确认:根据以往的研究,肠镜筛查是否能降低右侧结肠癌患者的病死率尚有争议。Doubeni等^[2]分析了1 747例死于结直肠癌的患者和3 460例无结直

肠癌的患者,与没有内镜检查相比,接受结肠镜检查可使结直肠癌死亡风险降低67%,其中右侧结肠癌死亡风险降低65%。该研究进一步确立了肠镜筛查的核心地位。

2. 人工智能助力肠镜检查:肠镜检查是结直肠癌筛查的核心手段,提高肠镜筛查的准确性尤为重要。Chen等^[3]将计算机辅助深度神经网络诊断系统(DNN-CAD)应用于肠镜检查,其鉴定肿瘤和增生性息肉的敏感度为96.3%、特异度为78.1%、阳性预测值为89.6%、阴性预测值为91.5%。Misawa等^[4]报道了他们开发的计算机辅助结直肠息肉检测系统(CADe),可以基于普通肠镜视频来进行学习和检测,帮助内镜医师及时发现息肉,避免漏检。

3. 循环肿瘤细胞(circulating cancer cell, CTC)检测曙光初现:2018年,美国临床肿瘤学会胃肠道肿瘤研讨会(American Society of Clinical Oncology-Gastrointestinal, ASCO-GI)报道了CTC用于早期结直肠癌筛查的前瞻性研究,其筛查结直肠癌和癌前病变的准确率为87.9%,健康组假阳性率为3.3%,疾病组假阴性率为15.8%;特别是其对于癌前病变的敏感性达到了77%,远高于目前粪便DNA检测的42%和粪潜血检测的24%,达到了肠镜检查水平的76%~94%^[5]。CTC和循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)检测将有望改写结直肠癌筛查指南,并可能实现通过血液标本进行全肿瘤的筛查。

4. 个体化筛查大有可为:Stoffel等^[6]对年轻(<50岁)结直肠癌患者进行分析,在315例进行测序的受试者中,79例有与遗传性癌症综合征相关的突变,21例有不确定意义的变异。对于<50岁诊断为结直肠癌的患者中,约有1/5携带与癌症相关的胚系突变;其中近一半的患者没有典型的临床病史。对于所有年轻的结直肠癌患者都应考虑进行多基因胚系突变检测。如何筛查出没有家族史的年轻结直肠癌患者将是今后筛查的重点。然而,我们目前的筛查起始年龄主要是基于人口统计学和卫生经济学制定的,不适合精准医疗的需要。基于家族史调整的筛查标准也无法覆盖这一人群。Jeon等^[7]根据两个国际结直肠癌联盟的9 748例结直肠癌和10 590例对照病例数据,基于家族病史、19种生活方式和环境因素(E-score)以及在全基因组关联研究(G-score)中发现的63种结直肠癌相关单核苷酸多态性,建立了结直肠癌风险模型。根据这一模型确定结直肠癌筛查的起始年龄,比目前基于家族史的筛查模

型更为准确。这个评分系统可以作为制定个性化结直肠癌预防策略的第一步。Møller等^[8]随访了3 119例患者,发现path_MLH1、path_MSH2和path_MSH6携带者的75年结直肠癌累计发生率分别为46%、43%和15%;Path_PMS2携带者患癌症的风险较低。不同path_MMR变异的携带者随着年龄的增长显示出不同的癌症风险和生存模式。对于林奇综合征患者的肿瘤筛查,也需要根据不同的变异个体进行设计。

二、手术方式:难分伯仲

虽然在2018年我们没有看到外科领域的突破性进展,但是外科医生们在现有的手术方式比较方面做了大量扎实的工作。在大量的临床研究得到相似的肿瘤学和生存结果后,外科医师将控制手术并发症和改善术后生活质量作为研究的重点。

1. 传统腹腔镜手术核心地位进一步确认:Hida等^[9]对69个研究机构收集的1 608例低位直肠癌患者进行研究,腹腔镜手术后并发症发生率低于开放手术(30.3%比39.2%, $P=0.005$),两组3年总体生存率(overall survival rate, OS)和无复发生存率(recurrence free survival rate, RFS)差异均无统计学意义。提示,腹腔镜手术可以作为低位直肠癌的优先选择。Maggiori等^[10]报道了NCT01959087研究结果,发现与传统的多孔腹腔镜相比,单孔腹腔镜结肠切除术除了美容效果外,没有任何额外的好处。

2. 机器人手术并不优于腹腔镜手术:Kim等^[11]报道了机器人辅助与腹腔镜手术治疗直肠癌的一项二期开放性前瞻性随机对照试验研究,发现两组手术质量相当,术后并发症及生活质量相似。Jayne等^[12]发表了ROLARR研究的结果,机器人辅助腹腔镜手术与传统腹腔镜手术相比,中转开腹率、环周切缘阳性率、并发症发生率、手术平面、术后30 d病死率、膀胱功能障碍及性功能障碍等方面比较,差异均无统计学意义。Ohtani等^[13]在其荟萃分析中也得到类似的结论。机器人手术和经肛全直肠系膜切除术(transanal total mesorectal excision, taTME)同为近几年结直肠外科的热点。Lee等^[14]比较了taTME与机器人全直肠系膜切除术(robotic total mesorectal excision, R-TME),发现两组患者的手术质量相当。机器人手术在结直肠癌治疗的意义和价值有待探讨。

3. 以生活质量和功能保护为核心的精准手术逐步发展:对于新辅助放化疗之后的直肠癌患者,笔者团队发现,术前放疗明显增加吻合口漏和吻合口

狭窄的发生率^[15];对直肠癌低位前切除术后肠功能影响因素进行分析后发现,术前长程放疗是导致重度前切除综合征的独立危险因素,放疗后直肠壁增厚是肠功能障碍强有力的预测指标^[16]。基于上述研究,笔者团队提出了“天河术(注册商标号:28245562)”,一种可以通过同期扩大切除近端受到放射性损伤的结肠以降低相关并发症发生率、降低前切除综合征发生率及其严重程度的手术方式;相关的临床研究(NCT01211210)初步结果显示,与常规手术相比,可以潜在减少术后吻合口并发症的发生风险(3.4%比17.2%)^[17]。笔者团队同时提出了放射性肠道损伤精准的影像评估方法,并提出可根据术前磁共振影像(根据肠壁厚度和水肿程度),精确评估肠道放射性损伤情况,从而制定“天河术”的精准切除范围^[18]。

对于T₁期肿瘤,如何精确选择出低危患者实施内镜切除和高危患者进行肠段切除,也是精准医疗需要解决的问题。Backes等^[19]在一项队列嵌套匹配的病例对照研究中,对708例有蒂的T₁直肠癌患者进行了病例对照研究。建立了基于5个病理特征的模型来预测带蒂的T₁期结直肠癌转移风险,其预测准确性高于以往的模型。利用该模型我们可以精准地选择患者的手术方式。

三、化疗方案:精益求精

IDEA研究结果在《新英格兰医学》杂志发表,为Ⅲ期结肠癌的辅助化疗开辟了一个新时代,已经影响了临床指南和专家共识。IDEA研究显示,在接受CAPOX辅助治疗的Ⅲ期结肠癌患者中,其治疗效果3个月与6个月相当,特别是在低风险亚组^[20]。由于IDEA研究的主要获益人群为低风险亚组,所以精准评估患者复发转移的风险、制定个体化化疗方案,将是未来研究的方向。传统的治疗理念也在发生着改变。今年,我们看到了化疗向腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)和放疗发出的挑战,颠覆性的改变正在慢慢发生。

1. 全身化疗对比腹腔热灌注化疗:Prodige-7研究是今年ASCO大会结直肠领域最重要的研究,它是第一项评估在肿瘤减灭术(cytoreductive surgery, CRS)后HIPEC作用的三期研究:结直肠癌单纯腹膜转移患者,CRS术后再进行随机分组:一组接受腹腔热灌注化疗,另一组仅进行全身系统化疗;该研究纳入265例患者,两组OS相近(41.7个月比41.2个月),RFS也无差异(13.1个月比11.1个月);而HIPEC

组3~5级并发症发生率更高(24.1%比13.6%);在亚组分析中发现,能从奥沙利铂的HIPEC治疗中获益的仅仅是腹膜癌指数(peritoneal carcinomatosis index, PCI)为11~15分的患者^[21]。Prodige-7研究说明,对于局限于腹膜转移的结直肠癌,在高质量的CRS手术后,全身系统的化疗更为重要。而在此基础上,HIPEC并未带来明显的生存获益,反而增加了术后并发症的风险。

2. 放疗是否可被替代:FOWARC研究是中山大学附属第六医院汪建平教授牵头的直肠癌新辅助治疗研究,旨在探索FOLFOX[奥沙利铂和氟尿嘧啶(5-FU)]联合放疗是否可进一步改善直肠癌患者的生存预后;同时探索单纯FOLFOX新辅助化疗是否可取代放化疗。在今年的ASCO会议上,报告了该研究的主要终点,即3年无病生存率(disease-free survival rate, DFS),结果显示,3组患者3年DFS相似,分别为75.7%、77.1%和74.9%,与PETACC-6研究结果相似。FOLFOX联合放疗病理完全缓解率(pCR)的提高并未转化成生存获益,在单纯FOLFOX化疗组中,3年DFS也与其他两组相近,虽然没有做非劣效的设计,或许统计效能上不足以说明两者完全相等,但这给我们的启示是,在TME时代,对于大部分直肠癌患者,放疗或许不是必需的,有可能单纯化疗可取代放化疗。期待正在进行的PROSPECT研究结果会对这个问题有更好的补充。同时,我们还需要等待更多研究的长期结果。

3. 奥沙利铂是否能让直肠癌患者获益:2018年,ASCO报道了PETACC-6研究、FOWARC研究和ADORE研究的长期结果。PETACC-6研究和FOWARC研究在新辅助放化疗和辅助化疗中引入了奥沙利铂,但并未观察到患者生存获益。而ADORE研究发现,直肠癌术后辅助FOLFOX方案治疗较5-FU单药对于ypTNMⅢ期患者的6年DFS有显著提高(63.2%比48.3%, $P=0.01$);对其他临床病理因素的分析发现,肿瘤分化差或黏液腺癌,新辅助治疗之后肿瘤退缩分级(tumor regression grade, TRG)较差,退缩不明显的患者以及不存在脉管癌栓和神经束侵犯的患者,更能从FOLFOX的辅助治疗中获益;而对于ypTNMⅠ、Ⅱ期新辅助治疗后的pCR患者,该如何选择治疗方案,仍需要进一步探讨。

4. 化疗高危患者人群的筛选:对于Ⅱ期患者,研究的热点更关注于精准地筛选出需要化疗的高危患者人群。Santullo等^[22]在回顾性分析中发现,对于

II A期结直肠癌,肿瘤直径<4 cm的肿瘤复发率高于大的肿瘤,肿瘤大小可以作为预后因素来指导术后化疗。Kandimalla等^[23]发现了一个由8个miRNA组成的miRNA复发分类模型(MRC),MRC可作为肿瘤复发的独立预测因子,且优于目前使用的临床病理特征以及NCCN标准。在鉴别高危II、III期结直肠癌患者时,无论辅助化疗状态如何,都可发挥良好的预测作用。

5.个体化剂量的选择离指南还有多远:Henricks等^[24]在今年欧洲肿瘤内科学会(Europe Society of Medical Oncology, ESMO)大会报道了NCT02324452研究结果。根据DPYD基因型指导5-FU个体化药物剂量选择,可以减少药物毒性,降低医疗成本。近年来,大量的基础研究投入到化疗药物疗效相关基因的研究,但遗憾的是我们并未看到有明确意义的临床研究证据,而药物毒性对于临床的指导意义和患者预后影响似乎并不大。个体化的化疗仍然任重道远。

6.全程新辅助治疗(total neoadjuvant therapy, TNT)是否值得期待:TNT的概念虽然不是2018年提出的,但作为一种新的治疗方案的选择,近年来有多项研究对其进行了探讨^[25]。Friedrich等^[26]在今年的ASCO-GI报道了科罗拉多大学肿瘤中心TNT研究结果,发现卡培他滨标准放化疗前给予FOLFOX方案化疗,可获得较高的pCR。术前全身化疗耐受良好,且未导致手术切除显著延迟。Marco等^[27]报道了在新辅助放化疗后增加FOLFOX6方案巩固化疗,然后再行全直肠系膜切除术,可以提高局部进展期直肠癌患者的全身化疗依从性和DFS。对于TNT,外科医师主要担心晚期手术可能造成操作困难和并发症增加。Roxburgh等^[28]在今年ASCO-GI报道了其研究结果,早期手术和晚期手术患者的总并发症发生率(44%比37%)、3~5级并发症发生率(10%比12%)和手术部位感染(surgical site infection, SSI)发生率(16%比17%)以及住院时间(中位数6 d比6 d)差异均无统计学意义。遗憾的是,该研究并未发现晚期手术比早期手术可以提高患者客观缓解率。

四、免疫治疗:颠覆诊疗策略

针对免疫检查点的治疗策略,如CTLA4和PD-1/PDL-1,正在彻底改变肿瘤学;免疫治疗也正在全面改写结直肠癌的分期、治疗及疗效评估等方面。

1.晚期肿瘤的治疗:CheckMate-142研究是目前进行的最重要的结直肠癌免疫检查点治疗的临床研究。对于既往接受过化疗的微卫星高度不稳定/错配修复基因突变(MSI-H/dMMR)的转移性结直肠癌患者,Nivolumab联合低剂量Ipilimumab单抗取得了持久的临床获益,研究者评估的有效率为55%^[29-30]。Lenz等^[31]在今年的ESMO大会又报告了CheckMate-142研究的疗效和安全性。45例患者中位随访时间13.8个月,有效率和疾病控制率分别为60%和84%,7%的患者达到完全缓解。12个月的无进展生存率(progression-free survival rate, PFS)和OS分别为77%和83%。3~4级治疗相关不良事件发生率为16%。Nivo单抗(Q2W)联合低剂量IPI(Q6W)有显著且持久的临床获益,可作为MSI-H/dMMR转移性结直肠癌的一线治疗,耐受性良好。

2.新辅助治疗:Chalabi等^[32]在今年的ESMO大会报道了ipilimumab联合nivolumab新辅助治疗对早期结肠癌的NCT03026140研究的初步结果。7例dMMR早期结肠癌患者全部观察到明显的病理反应(<5%肿瘤细胞可见),其中4例为完全缓解,且不影响手术。dMMR结肠癌新辅助免疫治疗值得进一步研究,并可能改变目前的诊疗规范。

3.疗效评估:与化疗药物相比,肿瘤对免疫疗法的反应不同,这就对肿瘤疗效的评估提出了新的要求。RECIST工作组制定了一项实体肿瘤免疫治疗疗效评估指南——iRECIST,用于癌症免疫治疗试验疗效评估^[33]。

4.肿瘤分期:今年的《柳叶刀》杂志发表了Pagès等^[34]关于免疫评分的重要文章,这是一项由癌症免疫治疗协会发起的、有13个国家14个中心合作完成的、针对肿瘤TNM分期I~III期结肠癌患者免疫评分和预后相关性的研究,通过对肿瘤组织中CD3+和CD8+的T细胞密度进行分析给予评分,发现免疫分数高的患者在5年复发的风险最低,免疫评分在预测患者5年复发率方面甚至优于TNM分期。

5.非特异性免疫将受到重视:Ji等^[35]收集了瑞典癌症登记处2005年7月至2012年12月期间确诊结直肠癌的患者资料,包括这些患者同时在瑞典处方药物注册机构检索霍乱疫苗的使用情况,结果发现,175例患者在确诊结直肠癌后使用过霍乱疫苗;接种霍乱疫苗的结直肠癌患者死于结直肠癌的风险降低。这项研究反映了非特异性免疫对于结直肠癌患者预后的影响。

五、靶向治疗:枯木逢春

ASCO 报道的 E7208 研究和 Valentino 研究的结果并没有突破性的进展。对于靶向表皮生长因子受体(EGFR)和血管内皮生长因子(VEGR)的治疗,更多是对细节的完善。Laurent-Puig 等^[36]报道了 FIRE-3 研究的结果,对于 RAS 野生型的转移性结直肠癌患者,miR-31-3p 低表达可以从西妥昔单抗治疗中更好获益。van Dijk 等^[37]发现,18q11.2-q12.1 染色体缺失的患者,使用贝伐珠单抗可以获得更长的 PFS 和 OS。然而,仍有新的靶向药物让我们看到了希望。

1. 新的靶向药物崭露头角:Eltanexor(ETLA、KPT-8602)是第 2 代核输出蛋白选择性抑制剂(SINE)复合物。Hays 等^[38]在今年的 ESMO 大会报道了 NCT02649790 研究的结果,该研究旨在探索 ETLA 的安全性和初步疗效,并为 ELTA 治疗晚期患者的二期研究提供推荐剂量。至 2018 年 7 月 15 日,23 例患者进行了疗效评价:30%(7/23)的患者在 4 个月时获得疾病稳定(stable disease, SD),13%(3/23)的患者在 ≥6 个月时 SD;所有患者的初步中位 PFS 为 3.5 个月,并且在 KRAS 野生型与突变型的患者中敏感性无差别。ELTA 在转移性结直肠癌患者中耐受良好,不良反应可控。对比目前可用的三线治疗,ELTA 显示了更长的中位 PFS。

今年的 ASCO-GI 报道了 NCT01988896 研究:Atezolizumab(PD-L1 抗体)联合 cobimetinib(MEK 抑制剂)治疗转移性结直肠癌患者中的安全性和临床活性研究(Ib 期),对于既往多线治疗的转移性结直肠癌患者,Atez+Cobi 联合使用耐受性良好;中位随访 17 个月,中位 OS 为 9.8 个月,12 个月的总生存率为 43%,与瑞戈菲尼 12 个月 24% 的生存率相比更有优势;并且在 MSS/MSI-low 的转移性结直肠癌患者中观察到持久的客观反应,提示该联合治疗对免疫治疗抵抗的人群可能获益^[39]。

2. 基于分子机制的跨肿瘤靶向药物治疗的探索:MyPathway(NCT02091141)研究是通过检测晚期难治性实体肿瘤患者 HER2、EGFR、BRAF 和 Hedgehog 通路,分别采用 pertuzumab + trastuzumab、erlotinib、vemurafenib 或 vismodegib 给予靶向治疗,而不是拘泥于目前肿瘤的诊疗指南。Hainsworth 等^[40]报道了 MyPathway 研究的结果,其中 38% 的 HER2 过表达结直肠癌患者观察到了显著的客观反应率。

相对反复在抗 EGFR 和 VEGF 这两个通路的多种药物之间比较,我们更期待针对新的通路的靶向药物的产生,形成一篮子针对不同靶点的备选药物,使我们在全面了解患者肿瘤相关通路的基础上有更多的治疗手段,实现个体化的精准治疗。

六、等待-观察(watch and wait, W-W)方案的再思考:风光不再或凤凰涅槃

IWWD 研究是目前 W-W 方案最重要的研究^[41]。其长期结果发表在今年的《柳叶刀》杂志上。该研究共收集了 1 009 例接受新辅助治疗并由 W-W 方案管理的患者,纳入了 880 例(87%)临床完全缓解(clinical complete remission, cCR)的患者,中位随访时间 3.3 年;2 年局部复发率 25.2%,远处转移率 8%,5 年 OS 为 85%,5 年 DFS 为 94%^[41]。虽然我们观察到了较高的复发率和远处转移率,但大部分患者出现持续的完全缓解,避免了手术。如何将其中有复发风险的患者筛选出来,将是今后研究的重点。

由于目前 cCR 的判断主要是基于影像改变和少量组织活检结果而得到,必然与 pCR 存在差异。同时,目前的治疗手段本身 pCR 率仍有待提高,这些都制约了 W-W 策略的实施。近年来,随着 TNT 方案的探索、影像学更精确的疗效评估以及免疫治疗的应用,W-W 策略有望在不远的将来获得更加广泛的应用。

除了医学和分子生物学领域的发展,包括人工智能、虚拟现实、新材料等技术的发展也在逐渐重塑结直肠癌的诊疗领域。Mobadersany 等^[42]展示了一种通过深度学习、将数字病理学图像与基因组生物标志物的信息整合,以预测患者预后的方法,其对于神经胶质瘤患者总体生存预测的准确性已经超越了临床分期。以卷积神经网络(convolutional neural network, CNN)和迁移学习为代表的人工智能深度学习的方法,在医学影像中的应用更为广泛^[43-44]。相信不久的将来,人工智能与影像学的结合将有望提高目前结直肠癌影像诊断的准确率,使我们跨越目前临床分期和疗效评估的瓶颈,以进一步指导结直肠癌的精准治疗。我们可以预见,人工智能将全面改写结直肠诊疗流程和规范。

参 考 文 献

- [1] 中国抗癌协会大肠癌专业委员会中国结直肠肿瘤早诊筛查策略制订专家组. 中国结直肠肿瘤早诊筛查策略专家共识[J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 21(10): 1081-1086. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274. 2018.10.001.

- [2] Doubeni CA, Corley DA, Quinn VP, et al. Effectiveness of screening colonoscopy in reducing the risk of death from right and left colon cancer: a large community-based study[J]. *Gut*, 2018, 67(2):291-298. DOI:10.1136/gutjnl-2016-312712.
- [3] Chen PJ, Lin MC, Lai MJ, et al. Accurate Classification of Diminutive Colorectal Polyps Using Computer - Aided Analysis [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(3):568-575. DOI:10.1053/j.gastro.2017.10.010.
- [4] Misawa M, Kudo SE, Mori Y, et al. Artificial Intelligence - Assisted Polyp Detection for Colonoscopy: Initial Experience [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(8):2027-2029.e3. DOI:10.1053/j.gastro.2018.04.003.
- [5] Tsai W - S, Nimgaonkar A, Segurado O, et al. Prospective clinical study of circulating tumor cells for colorectal cancer screening [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(4_suppl):556. DOI:10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.556.
- [6] Stoffel EM, Koeppe E, Everett J, et al. Germline Genetic Features of Young Individuals With Colorectal Cancer [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(4):897-905.e1. DOI:10.1053/j.gastro.2017.11.004.
- [7] Jeon J, Du M, Schoen RE, et al. Determining risk of colorectal cancer and starting age of screening based on lifestyle, environmental, and genetic factors [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(8):2152-2164.e19. DOI:10.1053/j.gastro.2018.02.021.
- [8] Møller P, Seppälä TT, Bernstein I, et al. Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database [J]. *Gut*, 2018, 67(7):1306-1316. DOI:10.1136/gutjnl-2017-314057.
- [9] Hida K, Okamura R, Sakai Y, et al. Open versus laparoscopic surgery for advanced low rectal cancer: a large, multicenter, propensity score matched cohort study in japan [J]. *Ann Surg*, 2018, DOI:10.1097/SLA.0000000000002329.
- [10] Maggiori L, Tuech JJ, Cotte E, et al. Single-incision laparoscopy versus multiport laparoscopy for colonic surgery: a multicenter, Double-blinded, randomized controlled trial [J]. *Ann Surg*, 2018, 268(5):740-746. DOI:10.1097/SLA.0000000000002836.
- [11] Kim MJ, Park SC, Park JW, et al. Robot - assisted versus laparoscopic surgery for rectal cancer: a phase II open label prospective randomized controlled trial [J]. *Ann Surg*, 2018, 267(2):243-251. DOI:10.1097/SLA.0000000000002321.
- [12] Jayne D, Pigazzi A, Marshall H, et al. Effect of robotic-assisted vs conventional laparoscopic surgery on risk of conversion to open laparotomy among patients undergoing resection for rectal cancer: the ROLARR randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2017, 318(16):1569-1580. DOI:10.1001/jama.2017.7219.
- [13] Ohtani H, Maeda K, Nomura S, et al. Meta-analysis of robot-assisted versus laparoscopic surgery for rectal cancer [J]. *In Vivo*, 2018, 32(3):611-623. DOI:10.21873/invivo.11283.
- [14] Lee L, de Lacy B, Gomez RM, et al. A multicenter matched comparison of transanal and robotic total mesorectal excision for mid and low-rectal adenocarcinoma [J]. *Ann Surg*, 2018, DOI:10.1097/SLA.0000000000002862.
- [15] Qin Q, Ma T, Deng Y, et al. Impact of preoperative radiotherapy on anastomotic leakage and stenosis after rectal cancer resection: post hoc analysis of a randomized controlled trial [J]. *Dis Colon Rectum*, 2016, 59(10):934-942. DOI:10.1097/DCR.0000000000000665.
- [16] Qin Q, Huang B, Cao W, et al. Bowel Dysfunction after low anterior resection with neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy alone for rectal cancer: a cross - sectional study from china [J]. *Dis Colon Rectum*, 2017, 60(7):697-705. DOI:10.1097/DCR.0000000000000801.
- [17] 秦启元, 邝颖仪, 马腾辉, 等. 近侧扩大切除手术治疗新辅助放化疗后局部进展期直肠癌疗效分析 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(11):1256-1262. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.11.010.
- [18] Cao F, Ma TH, Liu GJ, et al. Correlation between Disease activity and endorectal ultrasound findings of chronic radiation proctitis [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2017, 43(10):2182-2191. DOI:10.1016/j.ultrasmedbio.2017.06.025.
- [19] Backes Y, Elias SG, Groen JN, et al. Histologic factors associated with need for surgery in patients with pedunculated T1 colorectal carcinomas [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(6):1647-1659. DOI:10.1053/j.gastro.2018.01.023.
- [20] Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(13):1177-1188. DOI:10.1056/NEJMoa1713709.
- [21] Quenet F, Elias D, Roca L, et al. A UNICANCER phase III trial of hyperthermic intra - peritoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal carcinomatosis (PC): PRODIGE 7 [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(18_suppl):LBA3503. DOI:10.1200/JCO.2018.36.18_suppl.LBA3503.
- [22] Santullo F, Biondi A, FCM C, et al. Tumor size as a prognostic factor in patients with stage IIa colon cancer [J]. *Am J Surg*, 2018, 215(1):71-77. DOI:10.1016/j.amjsurg.2017.03.038.
- [23] Kandimalla R, Gao F, Matsuyama T, et al. Genome - wide discovery and identification of a novel miRNA signature for recurrence prediction in stage II and III colorectal cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(16):3867-3877. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-3236.
- [24] Henricks LM, Lunenburg CATC, de Man FM, et al. DPYD genotype - guided dose individualization of fluoropyrimidine therapy: a prospective safety and cost - analysis on DPYD variants DPYD*2A, c.2846AT, c.1679TG and c.1236G>A [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(suppl_8):mdy281. DOI:10.1093/annonc/mdy281.
- [25] Cercek A, Goodman KA, Hajj C, et al. Neoadjuvant chemotherapy first, followed by chemoradiation and then surgery, in the management of locally advanced rectal cancer [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2014, 12(4):513-519. DOI:10.6004/jccn.2014.0056.

- [26] Friedrich T, Goodman KA, Leong S, et al. Early outcomes in patients with locally advanced rectal cancer following total neoadjuvant therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(4_suppl): 848. DOI:10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.848.
- [27] Marco MR, Zhou L, Patil S, et al. Consolidation mFOLFOX6 chemotherapy after chemoradiotherapy improves survival in patients with locally advanced rectal cancer: final results of a multicenter phase II trial [J]. *Dis Colon Rectum*, 2018, 61(10): 1146-1155. DOI:10.1097/DCR.0000000000001207.
- [28] Roxburgh CSD, Strombom P, Lynn PB, et al. Influence of timing of surgery on perioperative morbidity after neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(4_suppl): 754. DOI:10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.754.
- [29] Andre T, Lonardi S, Wong M, et al. Nivolumab + ipilimumab combination in patients with DNA mismatch repair - deficient / microsatellite instability - high (dMMR / MSI - H) metastatic colorectal cancer (mCRC): First report of the full cohort from CheckMate-142 [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(4_suppl): 553. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.553.
- [30] Overman MJ, Lonardi S, KYM W, et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair - deficient / microsatellite instability - high metastatic colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(8): 773-779. DOI:10.1200/JCO.2017.76.9901.
- [31] Lenz H-JJ, Van Cutsem E, Limon ML, et al. LBA18_PR Durable clinical benefit with nivolumab (NIVO) plus low - dose ipilimumab (IPI) as first-line therapy in microsatellite instability-high / mismatch repair deficient (MSI - H / dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC) [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(suppl_8): mdy424. DOI:10.1093/annonc/mdy424.019.
- [32] Chalabi M, Fanchi LF, Van den Berg JG, et al. LBA37_PR Neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in early stage colon cancer [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(suppl_8): mdy424.047. DOI:10.1093/annonc/mdy424.047.
- [33] Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(3): e143 - e152. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30074-8.
- [34] Pagès F, Mlecnik B, Marliot F, et al. International validation of the consensus immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study [J]. *Lancet*, 2018, 391(10135): 2128-2139. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30789-X.
- [35] Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Cholera vaccine use is associated with a reduced risk of death in patients with colorectal cancer: a population-based study [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(1): 86-92.e1. DOI:10.1053/j.gastro.2017.09.009.
- [36] Laurent-Puig P, Grisoni ML, Heinemann V, et al. Validation of miR-31-3p expression to predict cetuximab efficacy when used as first-line treatment in RAS wild-type metastatic colorectal cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1324.
- [37] van Dijk E, Biesma HD, Cordes M, et al. Loss of chromosome 18q11.2 - q12.1 is predictive for survival in patients with metastatic colorectal cancer treated with bevacizumab [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(20): 2052 - 2060. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.1782.
- [38] Hays J, Zhang J, Berlin JD, et al. LBA23Eltanexor (KPT - 8602), a second-generation selective inhibitor of nuclear export (SINE) compound, in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(suppl_8): mdy424.024. DOI:10.1093/annonc/mdy424.024.
- [39] Bendell JC, Bang Y - J, Chee CE, et al. A phase Ib study of safety and clinical activity of atezolizumab (A) and cobimetinib (C) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(4_suppl): 560. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.560.
- [40] Hainsworth JD, Meric-Bernstam F, Swanton C, et al. Targeted therapy for advanced solid tumors on the basis of molecular profiles: Results from mypathway, an open-label, phase IIA multiple basket study [J]. *J Clin Oncol*, 2018, DOI: 10.1200/JCO.2017.75.3780.
- [41] van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, et al. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study [J]. *Lancet*, 2018, 391(10139): 2537 - 2545. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31078-X.
- [42] Mobadersany P, Yousefi S, Amgad M, et al. Predicting cancer outcomes from histology and genomics using convolutional networks [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2018, 115(13): E2970 - 2970E2979. DOI:10.1073/pnas.1717139115.
- [43] Ehteshami BB, Veta M, van Diest PJ, et al. Diagnostic assessment of deep learning algorithms for detection of lymph node metastases in women with breast cancer [J]. *JAMA*, 2017, 318(22): 2199-2210. DOI:10.1001/jama.2017.14585.
- [44] DSW T, Cheung CY, Lim G, et al. Development and validation of a deep learning system for diabetic retinopathy and related Eye diseases using retinal images from multiethnic populations with diabetes [J]. *JAMA*, 2017, 318(22): 2211 - 2223. DOI: 10.1001/jama.2017.18152.

(收稿日期:2018-11-08)

(本文编辑:卜建红)

·述评·

回眸2018——聚焦外科感染研究领域

任建安 郑嘉烁

解放军东部战区总医院 全军普通外科研究所, 南京 210002

通信作者:任建安, Email: jiananr@nju.edu.cn, 电话: 025-80860108



扫码阅读电子版



任建安

【摘要】 2018年, 多项可以改写外科感染诊治结论的多中心研究结果发表。这包括急性阑尾炎治疗策略与方法的改进、抗感染药物的合理使用、脓毒症的去复苏以及重症感染患者营养治疗方式的合理选择。针对急性非复杂阑尾炎, 保守治疗成为一项合理的选择。不再推荐切口延期缝合的方法来预防阑尾切除术后的手术部位感染。

在手术开始前30 min内使用抗生素, 将降低其预防手术部位感染的效果。严重腹腔感染在获得充分感染源控制措施后, 长时间使用抗生素无益。针对表达超广谱内酰胺酶的大肠杆菌与肺炎克雷伯菌, 即使体外药敏试验提示细菌对哌拉西林/他唑巴坦敏感, 也无法使用哌拉西林/他唑巴坦替代碳青霉烯类抗生素进行治疗。去复苏策略指导脓毒症治疗可降低重症患者病死率, 氢化可的松对脓毒症休克患者仍有潜在应用价值。高能量密度肠内营养并不能改善危重症患者预后, 与提供热卡相同的肠外营养相比, 早期肠内营养用于循环不稳定脓毒症休克患者, 不能降低继发感染率与病死率, 却会增加腹胀和腹泻等消化道并发症。

【关键词】 急性阑尾炎; 手术部位感染; 腹腔感染; 抗生素; 去复苏; 脓毒症

基金项目: 江苏省重点病种规范化诊疗项目(BE2016752); 江苏省医学杰出人才(JCRCB2016006)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.01.003

Looking back 2018—focused on surgical infection

Ren Jianan, Zheng Jiashuo

Department of General Surgery, Jinling Hospital, Nanjing Medical School of Nanjing University, Nanjing 210002, China

Corresponding author: Ren Jianan, Email: jiananr@nju.edu.cn, Tel: 025-80860108

【Abstract】 The published clinical research in 2018 in surgical infection are changing current opinions in the management of acute appendicitis, antibiotics usage,

resuscitation of septic shock, and choice of nutritional therapy in critically ill patients. In the management of uncomplicated acute appendicitis, antibiotic therapy can be successful in selected patients who wish to avoid surgery. Delayed primary wound closure can not reduce superficial surgical site infection rates compared to primary wound closure for complicated appendicitis. Infusion of antibiotics 30 minutes before the start of operation may influence their prophylactic effect on surgical site infection. After adequate source control, long-course antibiotic therapy in critically ill post-operative patients is not associated with any clinical benefit. Although susceptible in the test, piperacillin-tazobactam can not replace carbapenems in patients with Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae bloodstream infection that produce extended-spectrum β -lactamase for definitive treatment. Deresuscitation of critically ill patients is associated with reduced mortality. Hydrocortisone therapy has potential role in the patients with septic shock and worth further evidence. The use of an energy-dense formulation for enteral delivery of nutrition can not improve 90-day survival rate in patients undergoing mechanical ventilation. Compared with early isocaloric parenteral nutrition, early enteral nutrition did not reduce mortality or the risk of secondary infections, but was associated with a greater risk of digestive complications in critically ill adults with septic shock.

【Key words】 Acute appendicitis; Surgical site infection; Abdominal infection; Antibiotics; Deresuscitation; Sepsis

Fund program: Key Project of Jiangsu Social Development (BE2016752); Distinguished Scholars Foundation of Jiangsu Province (JCRCB 2016006)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.01.003

外科感染是外科医生的永恒话题。回顾2018年, 以随机双盲的多中心临床研究为主的循证医学正在改变着外科感染诊断与治疗的方方面面。一些过去认为是天经地义的选择, 现在正受到质疑、

争论与回答。随着认识的增加与经验的积累,有关常见外科感染的分类与治疗策略正在发生着重要改变。

一、急性阑尾炎的诊断分类与治疗策略的改进

1. 急性阑尾炎诊治现状:急性阑尾炎是最常见的腹腔感染,它的治疗也是普通外科常规工作之一,近年来,围绕着急性阑尾炎诊治的进展值得一提。世界急诊外科学会组织专家,采用循证医学方法,于2013年开始,围绕急性阑尾炎8个方面搜集分类分级文献,形成初步意见。在耶路撒冷第三届世界急诊外科学会年会上,由专家报告,参会代表两次投票,最终修改形成急性阑尾炎诊治耶路撒冷指南^[1]。有关专家还在《柳叶刀》杂志发表文章进一步解释指南有关意见^[2]。

国际上,将急性阑尾炎分为急性单纯(非穿孔)阑尾炎和急性复杂阑尾炎,急性单纯阑尾炎包括化脓性阑尾炎和急性阑尾蜂窝织炎;急性复杂阑尾炎包括阑尾穿孔、坏疽和阑尾脓肿^[2]。国内传统分类的急性单纯阑尾炎和化脓性阑尾炎应归于国际上的急性单纯非穿孔阑尾炎。为与国内分类区别,作者建议将世界急诊外科学会中的急性单纯性阑尾炎译为急性非复杂性阑尾炎。急性阑尾炎还可据阿尔瓦拉多急性阑尾炎评分和急性阑尾炎反应评分(AIR)分为低危、中危和高危患者^[3-4]。

阑尾炎的影像学诊断成为发达国家诊断急性阑尾炎的重要参考,而CT又明显优于B超。急性单纯性阑尾炎可选择保守治疗,即单纯抗生素治疗,但约有三分之一患者可能复发。在急性阑尾炎的保守治疗中,抗生素的选择要包括针对肠杆菌科的细菌与厌氧菌的抗生素。腹腔镜阑尾切除术成为急性阑尾炎手术治疗的首选,但孕妇首选传统开腹手术。术前均应选用抗生素预防手术部位感染,急性单纯性阑尾炎术后可不使用抗生素。急性复杂性阑尾炎术后最多静脉使用3~5 d抗生素,如再需要,可改用口服抗生素。急性阑尾炎患者并不需要紧急手术,可在住院后12~24 h内手术,避免夜间手术和紧急手术,以节省人力,降低费用。但为减少患者痛苦,仍宜尽早安排手术。

2. 急性非复杂阑尾炎可选择单纯抗生素治疗:单纯抗生素治疗能否成为急性非复杂阑尾炎的治疗选择,一直存着争议。为解决这一争论,芬兰的6家医院进行了一项长达5年的多中心临床随机对照试验,试验结果发表在2018年9月的《JAMA》

杂志上^[5]。

该试验共纳入了530例经CT确诊的非复杂性急性阑尾炎成年患者,患者随机归入手术组和抗生素组,手术组进行标准的开腹阑尾切除术,抗生素组先静滴厄他培南3 d(1 g/d),再口服左氧氟沙星(500 mg/d)和甲硝唑(500 mg, 3次/d)7 d;试验结果显示,抗生素组的256例患者中有100例(39.1%)在5年内接受了延期阑尾切除术,这100例患者中没有一例出现腹腔脓肿或者延期手术相关的严重并发症;与手术组相比,抗生素组的患者并发症如手术部位感染(surgical site infection, SSI)、切口疝、腹痛和肠梗阻发生率显著较低(6.5%比24.4%, $P < 0.001$)^[5]。

该试验颠覆了非复杂性急性阑尾炎一定需要急诊手术的传统观念,并为患者提供了另一种选择:即使选择抗生素治疗,也不必担心严重并发症的发生,且5年内的复发概率仅为39%^[5]。

3. 切口延期缝合对复杂性阑尾炎开腹阑尾切除术无益:欧美国家外科医生多选用切口延期缝合预防复杂阑尾炎行阑尾切除术后手术部位的感染。2018年4月,《外科学年鉴》发表了一项随机对照临床试验。该试验纳入了泰国6家医院的607例患者,将患者随机分为切口延期缝合组和切口一期缝合组;所有患者均进行开腹手术,延期手术组在术后3~7 d行切口缝合;试验结果显示,一期手术组的切口浅部组织感染发生率较延期手术组低(7.3%比10%),但差异无统计学意义($P > 0.05$),两组的术后疼痛、住院时间、恢复时间以及生活质量差异亦无统计学意义($P > 0.05$);但在费用上,一期缝合比延期缝合便宜约60美金^[6]。该试验提示,切口延期缝合对复杂性阑尾炎开腹手术无益。

二、抗生素的合理应用

1. 重视预防性抗生素的应用时机:术前预防性使用抗生素能显著降低手术部位感染的发生率,但具体的用药时机并没有受到重视。

《外科学年鉴》2018年8月发表了一项回顾性队列研究,对万古霉素的术前用药时间与手术部位感染发生率的关系进行了分析。该研究收集了美国宾州3家医院共46 791例外科患者资料,其中7 392例使用了万古霉素作为术前预防用药。研究结果显示,在使用万古霉素的手术案例中,仅36.1%遵从指南,在术前60~120 min给患者用药。尽管在术前60 min内使用万古霉素并不肯定会发生感染,但如

果距离手术时间太近(< 24.6 min)则会显著增加感染概率。该研究强调了在适当时间使用抗生素对降低手术部位感染发生率的重要性。万古霉素术前用药的具体时机还需要前瞻性临床试验进一步确定^[7]。

2. 严重腹腔感染术后抗生素治疗时间可缩短:合理缩短外科抗生素的使用时间是避免抗生素耐药的重要措施。目前,对于术后严重腹腔感染的患者应使用多长时间的抗生素治疗仍存有争论。

《重症医学》杂志上发表了一项由法国21家ICU共同完成的多中心临床随机对照试验。该试验纳入了249例术后严重腹腔感染的重症患者,所有患者均已接受充分的感染源控制措施。患者随机分为8 d抗生素治疗组和15 d抗生素治疗组。抗生素的选择由临床医生根据实际情况决定。试验结果表明,两组患者的45 d病死率、ICU住院时间、多重耐药菌感染发生率以及再次手术率差异均无统计学意义。该试验证明,对于严重腹腔感染术后患者,长时间使用抗生素不能带来任何益处^[8]。

3. 耐三代头孢菌素细菌血流感染时的抗生素选择:产超广谱 β -内酰胺酶的大肠杆菌和肺炎克雷伯菌均对三代头孢耐药。对于这类细菌引起的血流感染,目前临床常用的抗生素是碳青霉烯类抗生素,但这可能会筛选出耐碳青霉烯类的超级细菌。

《JAMA》杂志2018年8月发表了一项非劣效性临床随机对照试验,尝试使用哌拉西林/他唑巴坦代替美罗培南,用于治疗耐三代头孢的大肠杆菌和肺炎克雷伯菌引起的血流感染^[9]。该试验由澳大利亚专家牵头,共纳入了9个国家、26家医院的379例成年患者;纳入标准为血培养检出对三代头孢耐药、对哌拉西林/他唑巴坦敏感的大肠杆菌或肺炎克雷伯菌;患者被随机分入哌拉西林/他唑巴坦组(静滴4.5 g/6 h)和美罗培南组(静滴1 g/8 h),治疗时间为4~14 d,具体疗程由医生视临床情况决定;试验结果显示,哌拉西林/他唑巴坦组的30 d病死率为12.3%,美罗培南组为3.7%,哌拉西林/他唑巴坦未能达到非劣效标准;该试验证明,对于耐三代头孢的大肠杆菌和肺炎克雷伯菌引起的血流感染,尚无法使用哌拉西林/他唑巴坦替代碳青霉烯类抗生素进行治疗^[9]。

三、液体治疗对择期腹部手术SSI发生率的影响

近年来的研究表明,围手术期过度输注液体可导致组织水肿,组织抗感染力下降,进而增加SSI的

发生率,限制性液体治疗的策略在许多临床试验中被证实优于宽松液体治疗,故强调围手术期限制性输液策略。但过度限液体输入会有好处吗?

《新英格兰医学》杂志2018年5月发表了一项由澳大利亚和新西兰专家组织的国际多中心大型临床随机对照试验^[10]。该试验纳入了7个国家、47所研究中心的2 983例腹部大手术患者,所有患者均具有较高的手术并发症风险,患者被随机分入限制液体治疗组和宽松液体治疗组;在术中和术后的24 h内,限制组平均静脉输液3.7 L,宽松组6.1 L;试验结果显示,两组患者在术后1年内的无障碍生存率差异无统计学意义($P>0.05$),限液组急性肾损伤发生率较宽松组显著升高(8.6%比5.0%, $P<0.001$);另外,限液组SSI发生率和使用肾脏替代疗法的比例也较宽松组高。该试验证明过度限制液体量对腹部大手术有害无益^[10]。需要注意的是,欧美患者体质量偏重,输液总量明显多于亚洲人群,临床具体应用时还需注意不同体质量输注量的比较。

四、外科感染合并脓毒症的治疗

1. 去复苏策略指导脓毒症治疗可降低重症患者病死率:外科严重腹腔感染常合并脓毒症,脓毒症的治疗也是外科严重感染治疗的关键。已有许多研究表明,脓毒症患者的液体正平衡(入量大于出量)与病死率相关^[11-13]。故脓毒症复苏时需贯彻阶段性复苏策略,即复苏、优化、稳定和去复苏。去复苏的主要目的就是达到液体的负平衡,去复苏措施限制液体摄入、使用利尿剂或肾脏替代疗法,后者方法又称主动去复苏。但去复苏究竟能否改善患者预后尚无定论。

《重症医学》杂志2018年10月发表了一项由英国和加拿大10所ICU共同完成的回顾性队列研究^[14]。该研究收集了400例接受24 h以上有创机械通气重症患者的病历资料,这些患者的30 d病死率为31.0%;研究发现,存活患者与死亡患者在入住ICU第3天的液体平衡差异最为显著;经过多因素分析发现,入住ICU第3天的液体平衡是患者30 d病死率的独立危险因素;使用药物和维持液体输注通道是液体正平衡的主要因素;通过主动去复苏,使患者在入住ICU第3天的液体输注为负平衡,能够显著改善预后;在临床实践中,还可以通过限制维持液体输入的方法实现入住ICU第3天液体负平衡^[14]。

2. 氢化可的松对脓毒症休克患者有潜在应用价

值:氢化可的松用于脓毒症休克的辅助治疗已长达40年,但其究竟能否提高患者的生存率一直存在争论。《新英格兰医学》杂志在2018年连续发表了两项大型临床随机对照试验,探讨氢化考的松在脓毒症休克治疗中的作用。

第一项试验(简称ADRENAL试验)由澳大利亚专家组织,共纳入5个国家、69所ICU的3 800例脓毒症休克患者,患者被随机分入氢化可的松组(静注200 mg/d)和安慰剂组,连续用药7 d;试验结果显示,氢化可的松组与安慰剂组的90 d病死率差异没有统计学意义(27.9%比28.8%)^[15]。

第二项试验(简称APROCCHSS试验)由法国的34所ICU完成,共纳入了1 241例脓毒症休克患者,患者被随机分入氢化可的松(静注50 mg/6 h)和氟氢可的松(鼻饲50 μg/d)双药联用组与安慰剂组,连续用药7 d;试验结果显示,双药联用组的90 d病死率显著低于安慰剂组(43.0%比49.1%, $P=0.03$)^[16]。

针对两项研究的不同结论,来自美国国立卫生研究院(NIH)的Anthony教授在编者按中提出,截然相反的结论可能与两项试验纳入患者的疾病严重程度不同有关。从次要结果来看,两项试验均证明氢化可的松对脓毒症休克患者有益。Anthony教授认为,在目前的临床实践中,可以考虑在患者病情恶化时使用氢化可的松^[17]。

五、外科感染与营养治疗

1. 高能量密度肠内营养并不能改善危重症患者预后:危重症患者的能量摄入与其预后的关系还不明确。由于受胃肠不耐受的影响,危重症患者实际摄取的能量常常低于推荐值。

《新英格兰医学》杂志在2018年11月发表了一项由澳大利亚和新西兰联合完成的大型临床随机对照试验,旨在探究高能量密度肠内营养对危重症患者预后的影响^[18]。该试验共纳入了46所ICU、共3 957例需要接受机械通气的危重症患者,患者被随机分入高能量密度(6.276 kJ/ml)组和正常能量密度(4.184 kJ/ml)组,接受长达28 d的肠内营养($1 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)。两组患者每天摄入的肠内营养容积相似(1 250 ml),但能量不同(7 794.8 kJ比5 280.2 kJ);试验结果显示,高能量密度组与正常能量密度组的90 d病死率无异(26.8%比25.7%),两组患者存活时间、接受生命支持的比例、并发症的发生率等差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)^[18]。该试验证明,高能量密度的肠内营养并不能改善危重症患者的预后。

2. 早期肠内营养不宜用于循环不稳定脓毒症休克患者:肠内营养与肠外营养各有利弊。对处于休克状态的危重症患者应采用何种营养方式仍有待商榷。

《柳叶刀》杂志于2018年1月发表了一篇大型临床随机对照试验结果。该试验纳入了法国44家ICU、共2 410例需要有创机械通气和血管升压药支持的脓毒症休克患者,患者被随机分入肠内营养组和肠外营养组,每天热卡摄入为83.7~104.6 kJ/kg体质量;肠外营养组的患者在72 h后可根据胃肠道功能恢复改用肠内营养,前提条件是休克症状消退即连续24 h无需使用血管升压药,动脉库存乳酸 $<2 \text{ mmol/L}$;试验结果显示,肠内营养组与肠外营养组的28 d病死率无异(37%比35%),ICU获得性感染的累计发生率亦无异(14%比16%);但在呕吐、腹泻、肠缺血和急性结肠假性梗阻的发生率上,肠内营养组显著高于肠外营养组^[19]。该试验证明,对于处于休克状态的危重症患者,肠外营养优于肠内营养。

结语 回顾2018年,最令人欣喜的是,急性阑尾炎这一外科常见病得到了外科专家们的高度重视,临床一线医生在实践中摸索的急性阑尾炎的经验,通过多中心临床试验获得了证实与升华。抗生素合理使用的策略与方法更为具体,外科严重感染合并脓毒症复苏原则更为细化,限液、利尿药和连续肾脏替代疗法是去复苏的有效方法。外科感染危重症患者营养方式的选择与用量更加面对实际,其结论也更接地气。期待2019年,外科感染治疗方面的研究必将继续收获满满!

参 考 文 献

- [1] Di Saverio S, Birindelli A, Kelly M D, et al. WSES Jerusalem guidelines for diagnosis and treatment of acute appendicitis [J]. World J Emerg Surg, 2016, 11: 34. DOI: 10.1186/s13017-016-0090-5.
- [2] Bhangu A, Soreide K, Di Saverio S, et al. Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management [J]. Lancet, 2015, 386 (10000): 1278-1287. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00275-5.
- [3] Alvarado A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis [J]. Ann Emerg Med, 1986, 15(5): 557-564. DOI: 10.1016/S0196-0644(86)80993-3.
- [4] Andersson M, Andersson RE. The appendicitis inflammatory response score: a tool for the diagnosis of acute appendicitis that outperforms the Alvarado score [J]. World J Surg, 2008, 32(8): 1843-1849. DOI: 10.1007/s00268-008-9649-y.

- [5] Salminen P, Tuominen R, Paajanen H, et al. Five-Year Follow-up of Antibiotic Therapy for Uncomplicated Acute Appendicitis in the APPAC Randomized Clinical Trial [J]. JAMA, 2018, 320(12):1259-1265. DOI:10.1001/jama.2018.13201.
- [6] Siribumrungwong B, Chantip A, Noorit P, et al. Comparison of Superficial Surgical Site Infection Between Delayed Primary Versus Primary Wound Closure in Complicated Appendicitis: A Randomized Controlled Trial [J]. Ann Surg, 2018, 267(4):631-637. DOI:10.1097/SLA.0000000000002464.
- [7] Malhotra NR, Piazza M, Demoor R, et al. Impact of reduced preincision antibiotic infusion time on surgical site infection rates: a retrospective cohort study [J]. Ann Surg, 2018. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003030.
- [8] Montravers P, Tubach F, Lescot T, et al. Short-course antibiotic therapy for critically ill patients treated for postoperative intra-abdominal infection: the DURAPOP randomised clinical trial [J]. Intensive Care Med, 2018, 44(3):300-310. DOI: 10.1007/s00134-018-5088-x.
- [9] Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, et al. Effect of piperacillin-tazobactam vs meropenem on 30-Day mortality for patients with E coli or klebsiella pneumoniae bloodstream infection and ceftriaxone resistance: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2018, 320(10):984-994. DOI:10.1001/jama.2018.12163.
- [10] Myles PS, Bellomo R, Corcoran T, et al. Restrictive versus liberal fluid therapy for major abdominal surgery [J]. N Engl J Med, 2018, 378(24):2263-2274. DOI: 10.1056/NEJMoa1801601.
- [11] Acheampong A, Vincent JL. A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis [J]. Crit Care, 2015, 19:251. DOI:10.1186/s13054-015-0970-1.
- [12] Marik PE, Linde - Zwirble WT, Bittner EA, et al. Fluid administration in severe sepsis and septic shock, patterns and outcomes: an analysis of a large national database [J]. Intensive Care Med, 2017, 43(5):625-632. DOI: 10.1007/s00134-016-4675-y.
- [13] Silversides J A, Pinto R, Kuint R, et al. Fluid balance, intradialytic hypotension, and outcomes in critically ill patients undergoing renal replacement therapy: a cohort study [J]. Crit Care, 2014, 18(6):624. DOI:10.1186/s13054-014-0624-8.
- [14] Silversides JA, Fitzgerald E, Manickavasagam US, et al. Deresuscitation of patients with iatrogenic fluid overload is associated with reduced mortality in critical illness [J]. Critical Care Med, 2018, 46(10):1600-1607. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003276.
- [15] Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, et al. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock [J]. N Engl J Med, 2018, 378(9):797-808. DOI: 10.1056/NEJMoa1705835.
- [16] Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, et al. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock [J]. N Engl J Med, 2018, 378(9):809-818. DOI: 10.1056/NEJMoa1705716.
- [17] Suffredini AF. A Role for Hydrocortisone Therapy in Septic Shock? [J]. N Engl J Med, 2018, 378(9):860-861. DOI: 10.1056/NEJMe1801463.
- [18] Chapman M, Peake SL, Bellomo R, et al. Energy-Dense versus Routine Enteral Nutrition in the Critically Ill [J]. N Engl J Med, 2018, 379(19):1823-1834. DOI: 10.1056/NEJMoa1811687.
- [19] Reignier J, Boisrame-Helms J, Brisard L, et al. Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2) [J]. Lancet (London, England), 2018, 391(10116):133-143. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32146-3.

(收稿日期:2018-12-17)

(本文编辑:卜建红)

·读者·作者·编者·

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

南方医院研究型胃肠外科的建设之路

李国新 余江 胡彦锋 陈豪

南方医科大学南方医院普通外科, 广州 510515

通信作者: 李国新, Email: gzliguoxin@163.com, 电话: 020-62787170



扫码阅读电子版



李国新

【摘要】 研究型外科的内涵是, 规范的手术实践—积累并分析临床数据—发现临床问题—设计可靠的高水准临床研究—通过研究结论改进或创新外科技术—形成技术规范并推广教育—创新的前沿技术或理论催生新的临床研究需求。这一理念将技术、研究、规范、推广、评价依次递进, 将临床、科研、教

学各个环节紧密衔接, 实现外科医疗与转化研究之间的相互协同发展, 最终促进研究型外科医生的成长与医学科技的进步。南方医院普通外科自 2010 年起确立了“以数据为核心的研究型外科、以腹腔镜为特色的微创外科、以高效服务为导向的个性化外科”的学科建设基本思想, 并采取一系列举措, 建设成为我国知名的研究型胃肠外科, 学科成果从无到有, 研究平台从少到多, 人才梯队从追赶到领跑, 影响力从区域到国际, 学科建设实现了由量变到质变的跨越。

【关键词】 研究型学科; 胃肠外科; 学科建设

基金项目: 国家重点研发计划(2017YFC0108300); 国家临床重点专科建设项目([2012]121)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.01.004

Preliminary experience on constructing research-based gastrointestinal surgery department of Nanfang Hospital

Li Guoxin, Yu Jiang, Hu Yanfeng, Chen Hao

Department of General Surgery, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Corresponding author: Li Guoxin, Email: gzliguoxin@163.com, Tel: 020-62787170

【Abstract】 Construction of research-based surgery department includes standardizing surgical practices, collecting and analyzing clinical data, discovering problems in clinical practices, designing and conducting reliable and high-level clinical research, improving and innovating surgical technologies according to research conclusions, working out technical specifications and

promoting them through clinical education, and creating new clinical research needs arising by innovative and cutting-edge technologies and theories. By integrating technology, research, standardization, promotion and evaluation, and making close connections between different parts of clinical practices, scientific research and clinical teaching, it helps achieve coordinated development of surgical practices and translational research, and will finally promote the cultivation of medical talents and the progress of medical technologies. Since 2010, the General Surgery Department of Nanfang Hospital has established the basic idea of subject construction of “research-oriented surgery with data as the core, minimally invasive surgery with laparoscopic as the characteristic, and specialized surgery with high-efficiency service as the guidance”, and has taken a series of measures to build it into a well-known research-based gastrointestinal surgery in China. The achievements of this specialty have emerged from nothing, research platforms from few to many, the talent echelon from following to leading, and the influence from regional to international. The discipline construction has achieved a leap from quantitative to qualitative changes.

【Key words】 Research-based discipline; Gastrointestinal surgery; Discipline construction

Fund program: National Key Research and Development Program(2017YFC0108300); National Clinical Key Specialty Construction Project([2012]121)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.01.004

南方医科大学南方医院普通外科在国家临床重点专科建设的顶层规划中, 于 2010 年确立了“以数据为核心的研究型外科、以腹腔镜为特色的微创外科、以高效服务为导向的个性化外科”的学科建设基本思想。我们认为, 研究型外科是学科前进的必经之路, 微创外科是学科发展的战略方向, 专业化人才培养和专业化医疗服务是学科建设的根本保障。通过以临床前沿重大问题为导向的科研攻关, 持续带动医疗和教学的协同发展, 形成“医教研三

驾马车”齐头并进、互相促进的学科发展良好局面。具体举措如下。

1. 建立特色临床科研平台:2004年,在解剖学专家钟世镇院士的指导下,我们成立了当时国内专门从事微创外科解剖学研究的机构,总结出一系列遵循解剖、简便易学的腹腔镜胃肠肿瘤根治手术策略,被国内大多数医院借鉴,为后续开展全国多中心临床研究铺就了相对同质化的技术道路^[1-16]。在国内同行们的支持帮助下,于2008年和2009年分别牵头成立了中国南方腹腔镜结直肠外科研究组(SCLASS)和中国腹腔镜胃肠外科研究组(CLASS),联合国内胃肠外科同道集智攻关,为开展高质量腹腔镜胃肠肿瘤多中心临床研究搭建了协作平台,力图向国内外一流学术团队看齐,开启腹腔镜胃肠肿瘤外科协同发展新局面^[17-18]。

2. 建设临床专病数据库:我们于2009年联合研发“胃癌、结直肠癌外科临床数据管理与分析系统”并获得软件著作权,在国内医疗单位广泛使用^[19-20]。同时,为了规范“四生(进修生、研究生、规培生、实习生)”在临床病历书写中的科研数据记录与表述,我们设计和制定了能嵌入纸质医疗病历的精简版科研病历——胃肠肿瘤患者病例报告表(case report form, CRF),内容涵盖基线信息、关键手术信息、术后恢复过程、组织病理特征、并发症分级以及术后随访信息,由患者的一线主管医生实时填写完善,主治医师负责审核,随医疗病历同时运行,最后由专职科研助理在病历归档前及时录入科室的电子临床数据库,确保临床数据的真实准确与前瞻收集,为本中心开展系列单中心临床研究奠定了坚实的数据基础。

3. 建设肿瘤组织标本库:我们建立了符合本中心实际情况的胃肠肿瘤组织标本库,由研究生团队成立标本处理小组,负责离体标本的解剖,在手术室分组挑拣淋巴结,留取正常、癌旁、癌组织与血液标本,将离体时间、肿瘤外观、淋巴结分组数量、肿瘤大小、远近切缘等关键病理信息测量记录。组织标本库的建设,带动了科室研究生广泛参与的积极性,增加了他们在进入临床工作之前动手解剖标本的机会。“共建共享”模式下的高标准质量控制,也极大提升了研究生在开展基础研究过程中对于高质量组织标本获取的深刻认识。本中心胃癌淋巴结挑拣最大数目为161枚,在2015年由北京大学肿瘤医院季加孚院长发起的中国胃肠肿瘤数据联盟

会议上,本中心以胃癌平均淋巴结检出数量62枚的成绩,位列所有参与数据提交单位的第一名。

4. 成立专业随访团队:我们组建了以高年资主治医师为责任人、带领研究生广泛参与为模式的胃肠肿瘤随访团队,随访队伍人数始终稳定在30人以上。所有随访团队成员在正式上岗前,均接受系统化专业培训,每半年定期开展规模化集中随访及随访质量评估工作。所有参与前瞻性研究的受试者,我们在随访阶段积极提供科室绿色通道,确保获得最佳的复查随访体验,降低失访率。

5. 科研小组PI制与研究型人才培养:为了更加全面快速地推进研究型学科建设,调动科室骨干踊跃投身科研工作,本中心确立了研究项目PI负责制,不以年资、年龄为绝对标准,鼓励有想法、有办法的中青年骨干申请担任研究PI,由科室统一协调匹配研究生资源组建科研小组。各科研小组既有分工、又有协同,包括:解剖与数字医学组、医学生物光学研究组、新材料器械研发组、应用基础研究组、流行病学及教学研究组、数据管理与随访组等。通过项目PI的人员管理模式,激励年轻人在具体实践中锻炼提升科研思维能力、团队协作能力、成果转化能力,为研究型外科打造高度专业化、具备国际竞争视野的成长型人才队伍。

6. 研究型外科的项目管理制度:为保障各项科研项目迅速有效地落实推进,我们在探索中逐步建立了一套研究型外科项目管理推进制度,主要包括:Taskforce科研任务推进季度表、PI半年进度汇报评审、学科建设年度人物评选、周一晨早外科论坛。学科在年终总结时布置来年的工作重心和任务分工,覆盖医、教、研以及人才培养和平台建设等方面,明确项目责任人和完成时间,即Taskforce科研任务分工表,以此督促团队成员按时高质量完成既定任务。在年中和年底分别召开研究型外科建设中期总结和年终总结,以当年Taskforce科研任务推进表为依据,对学科建设的阶段进度进行梳理和评估,为后续工作任务顺利开展做好全面部署。每年年底评选出在研究型学科建设中成绩最突出的PI为科室年度人物,由学科带头人撰写评语以示获奖理由及勉励。周一外科早餐论坛作为科室固定制度,于每周一早晨7点至8点召开,内容包括重大科研项目集体讨论、研究小组阶段汇报、前沿文献解读等。

7. 研究型外科的文化建设:我们在医教研工作

中凝练出“站在腹腔镜胃肠外科最前沿”这句口号,目的是提高各位参研人员的责任使命担当、前沿竞争意识和创新驱动理念,在获得学术荣誉的同时,保持戒骄戒躁、谦虚务实的态度开展科研工作;在繁重的临床医疗工作中,我们凝练出“让人性的光辉在这里闪耀”、“修佛心仙手驱病魔,练剑胆琴心护众生”这样的愿景,目的是时刻提醒我们,要感恩并回馈于信任我们的患者及其家庭,没有临床技术工作的有序开展,就没有优秀外科医生的持续成长,更没有临床科研平台的稳定提升。我们立足于“不忘初心”,把这样的理念与愿景在病房、科研、教学区域可视化呈现在最佳位置,勉励所有科室同事,要让研究型外科的成果既能“学术顶天”,更能“技术落地”,造福于广大需要帮助的患者。

南方医院普通外科的研究型胃肠外科建设之路,自2010年正式启动,这之前,全科没有高水平科研论文,无像样的科研成果,研发能力不足;十年磨一剑,在科室全体同仁的共同努力下,学科成果从无到有,平台从少到多,梯队从追赶到领跑,影响力从区域到国际,学科建设实现了由量变到质变的飞跃。

1. 医疗质量效率持续提升:自2010年起,门急诊量、收容量、手术量均以每年接近20%的速度增长,平均住院日以每年7.8%的比例缩短;医疗工作效率、安全性、患者满意度、社会美誉度、医护工作面貌等各方面都有大幅提升。为了更好地推动研究型外科的发展,我们还创新了一系列胃肠微创外科新技术新业务,包括:腹腔镜保留贲门的近全胃根治性切除、两孔腹腔镜胃癌根治(见本期)、两孔腹腔镜结直肠癌根治、单孔腹腔镜加经肛微创手术(SILS+TAMIS)超低位保肛、保留脾脏的腹腔镜胰后入路原位脾门淋巴结清扫、腹腔镜胃肠肿瘤根治术联合围手术期加速康复外科技术等^[21-25]。

2. 教学培训改革创新:本中心自2010年以来,以开展各类短期学习班、国家继续教育项目、接收进修医师等模式,现场累计培训各类学员数千名。为了适应时代发展趋势、降低外科医生现场培训的时间人力成本,我们团队于2016年指导研发了全球首个“互联网+裸眼3D微创外科移动医疗教学云系统”,在国内率先开展了互联网裸眼3D直播微创手术创新教学模式,让跨区域的学员不到现场就能实时观看与手术团队一样清晰的3D腹腔镜操作画面及远程语音教学互动。截至目前,线上累计培训各

类医师超过百万人次,单场手术直播培训最高访问量达到4万人次^[26-27]。我们有信心,在教学内容与教学形式上持续贡献我们团队的智慧,真诚分享我们的技术体会。

3. 科研成果产出丰硕:本中心提出微创解剖学新理论、创新腹腔镜胃肠肿瘤技术方案并推广至全国,《胃肠肿瘤腹腔镜微创手术的临床研究及应用推广》获2014年广东省科学技术奖一等奖。近5年来,本团队发起或参与的高水平临床研究项目达24项,其中国际合作研究4项;主持国家重点研发计划数字诊疗专项《胃癌腔镜手术精准规划和实时导航的解决方案研究》、国家自然科学基金项目、国家863子课题、卫计委行业专项等国家及省部级重大科研项目20余项;获广东省疑难疾病诊疗能力提升计划建设项目、广东省“登峰计划”专项资助。目前已授权实用新型专利共6项,授权软件著作权7项,其中2项专利正在成果转化。自2010年以来,发表SCI文章数量与质量逐年递增,累计发表117篇,其中JCR1区期刊发表原创论文11篇,其中代表性科研成果发表在《J Clin Oncol》、《Clin Cancer Res》、《Ann Surg》、《J Am Coll Surg》和《JAMA Surg》等^[28-34]。

我们深刻理解到,外科的发展高度依赖高端器械设备的进步,新科技革命必将颠覆传统外科。百年经典的“胃肠肿瘤根治术”是基于大体解剖、依靠肉眼观察及医生临床经验的肿瘤切除联合区域淋巴清扫,存在不够精确、同质性低、标准化难、可及性差等先天性问题,基于以上发展瓶颈,我们在国内率先提出“打造智能精准微创外科体系”的建设思想,坚持走“理、工、医结合,产、学、研链条”式发展道路,致力于微创外科新设备、新技术的原研和创新。研发项目包括:基于光学相干断层扫描(OCT)技术的腔镜手术淋巴结精准清扫、基于多光子光学活检技术的腔镜手术切缘实时在体活检、基于人眼实时跟踪技术的超高清裸眼3D腔镜手术智能显示装备、基于光学跟踪和图像匹配技术的腔镜手术智能实时导航系统、基于AR视觉交互增强技术的腔镜手术实时远程指导协作系统、肿瘤组织新型口服纳米载药热化疗及转移淋巴结纳米材料示踪技术、基于免疫评分和分子预测模型的疗效及预后精准评估技术、智能压力感受微创器械、减(单)孔微创设备研发平台等。以上大部分产、学、研转化项目均获得国家、省、市级研发计划专项资助。

4. 平台人才建设实现突破:平台建设在原有基础上不断完善,目前已初步构建了较为成熟的研究型外科平台支撑体系。中国腹腔镜胃肠外科研究组(CLASS)在2012年带领成员单位开展了我国该领域首个前瞻性研究——“腹腔镜和开腹D₂胃癌根治术治疗局部进展期远端胃癌肿瘤学疗效的多中心、随机、对照临床研究CLASS-01”,手术安全性结果发表在国际权威学术期刊《J Clin Oncol》,代表目前局部进展期胃癌微创治疗循证研究的国际最高水平,成为我国乃至世界胃癌微创外科研究的里程碑事件^[17,29]。2018年,成立了南方(广东)微创胃肠外科联盟,成员单位包括珠三角、粤东西北各个地区的207家县市级及以上的医院,获得广东省卫计委支持和认可,为构建覆盖2亿人口的华南地区胃肠肿瘤人群队列、开展真实世界研究和后续多中心临床研究奠定了平台基础。近5年,学科建设逐渐培养出国际化跨行业的研究型高层次人才队伍,其中包括国家重点研发计划首席科学家、广东省丁颖科技奖获得者、广东省杰青、广东省医学领军人才、广东省杰出青年医学人才;柔性人才队伍包括资深院士、千人计划/长江学者、美国终身教授、德国及日本外聘专家等,人才建设取得可喜突破。

“雄关漫道真如铁,而今迈步从头越”,谨以此文,真诚分享本学科团队成员近10年来团结一心、众志成城探索构建“研究型胃肠外科”的些许策略与体会,水平有限、抛砖引玉,希望与国内外同道携手集智攻关,共同推动中国研究型胃肠外科的健康发展,引领国际学术。

参 考 文 献

- [1] 李国新,丁自海,张策,等. 腹腔镜下左半结肠切除术相关筋膜平面的解剖观察[J]. 中国临床解剖学杂志, 2006, 24(3): 298-301. DOI: 10.3969/j.issn.1001-165X.2006.03.021.
- [2] 吴涛,李国新,丁自海,等. 腹腔镜下远端胃癌根治术中胃背系膜及系膜间隙的解剖形态特点[J]. 中国临床解剖学杂志, 2007, 25(3): 251-254. DOI: 10.3969/j.issn.1001-165X.2007.03.006.
- [3] 于海涛,李国新,张策,等. 腹腔镜中间入路法右半结肠切除术解剖学观察[J]. 中国临床解剖学杂志, 2008, 26(5): 477-480. DOI: 10.3969/j.issn.1001-165X.2008.05.003.
- [4] 李国新,张策,余江. 腹腔镜远端胃癌D₂切除术的解剖思路[J]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2008, 1(1): 12-16. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7402.2008.01.006.
- [5] 张策,余江,王亚楠,等. 胰腺和胰周间隙的活体解剖学特点及其对腹腔镜远端胃癌D₂切除术的启示[J]. 中华胃肠外科杂志, 2009, 12(2): 117-120. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2009.02.007.
- [6] 李国新. 腹腔镜远端胃癌D₂淋巴廓清的解剖学思路[J]. 中华胃肠外科杂志, 2010, 13(6): 400-402. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2010.06.005.
- [7] 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.
- [8] Zhang C, Ding ZH, Li GX, et al. Perirectal fascia and spaces: annular distribution pattern around the mesorectum [J]. Dis Colon Rectum, 2010, 53(9): 1315-1322. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181e74525.
- [9] Zhang C, Ding ZH, Yu HT, et al. Retrocolic spaces: anatomy of the surgical planes in laparoscopic right hemicolectomy for cancer [J]. Am Surg, 2011, 77(11): 1546-1552.
- [10] 余江,张策,王亚楠,等. 腹腔镜全胃切除和D₂淋巴清扫的手术步骤及解剖要点[J]. 中华消化外科杂志, 2011, 10(1): 71-73. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2011.01.023.
- [11] 张策,丁自海,余江,等. 直肠周围筋膜和间隙环形分布模式的解剖学观察[J]. 中华胃肠外科杂志, 2011, 14(11): 882-886. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2011.11.017.
- [12] 智鹏柯,张策,余江,等. 腹腔镜下活体胃周血管的解剖观察及临床意义[J]. 中国临床解剖学杂志, 2012, 30(2): 149-152.
- [13] 赵丽瑛,李国新,张策,等. 腹腔镜下右半结肠血管解剖及血管并发症分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2012, 15(4): 336-341. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2012.04.009.
- [14] 张策,薛琪,李国新,等. 腹腔镜右半结肠切除术相关血管的活体解剖学观察[J]. 中国临床解剖学杂志, 2012, 30(3): 256-259.
- [15] 张策,于海涛,丁自海,等. 腹腔镜右半结肠切除术外科间隙的解剖学观察[J]. 中华胃肠外科杂志, 2012, 15(8): 819-823. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2012.08.020.
- [16] 吴佳明,赵丽瑛,邹镇洪,等. 腹腔镜远端胃癌D₂根治术中胃周血管的解剖概要[J]. 中华胃肠外科杂志, 2014, 17(2): 188-191. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2014.02.021.
- [17] 李国新,胡彦锋,刘浩. 中国腹腔镜胃肠外科研究组CLASS-01研究进展[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(1): 38-42. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.01.008.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 梁耀泽,余江,张策,等. 基于临床数据挖掘技术的腹腔镜结直肠癌手术评估体系的构建及应用[J]. 中华胃肠外科杂志, 2010, 13(10): 741-744. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.

- 2010.10.007.
- [21] Mou TY, Hu YF, Yu J, et al. Laparoscopic splenic hilum lymph node dissection for advanced proximal gastric cancer: a modified approach for pancreas- and spleen-preserving total gastrectomy [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(30):4992-4999. DOI: 10.3748/wjg.v19.i30.4992.
- [22] 刘若妍,王亚楠,熊文俊,等. 经耻骨联合上单孔腹腔镜手术治疗乙状结肠及上段直肠癌的疗效分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2016, 19(6):647-653. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.06.014.
- [23] 李国新,李俊蒙,王亚楠,等. 两孔法腹腔镜乙状结肠及直肠上段癌根治性切除术的回顾性对比研究[J]. *中华外科杂志*, 2017, 55(7):515-520. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2017.07.008.
- [24] Liu R, Wang Y, Zhang Z, et al. Assessment of treatment options for rectosigmoid cancer: single - incision plus one port laparoscopic surgery, single - incision laparoscopic surgery, and conventional laparoscopic surgery [J]. *Surg Endosc*, 2017, 31(6):2437-2450. DOI: 10.1007/s00464-016-5244-8.
- [25] Lin T, Mou TY, Hu YF, et al. Reduced port laparoscopic distal gastrectomy with D2 lymphadenectomy [J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(1):246. DOI: 10.1245/s10434-017-6066-1.
- [26] 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.
- [27] 余江,李国新. 立足解剖注重团队面向需求——10年腹腔镜培训体会与反馈[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.
- [28] Wang Y, Deng H, Chen H, et al. Preoperative submucosal injection of carbon nanoparticles improves lymph node staging accuracy in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy [J]. *J Am Coll Surg*, 2015, 221(5):923-930. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.07.455.
- [29] 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.
- [30] Li TJ, Jiang YM, Hu YF, et al. Interleukin - 17 - producing neutrophils link inflammatory stimuli to disease progression by promoting angiogenesis in gastric cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(6):1575-1585. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0617.
- [31] Ye G, Huang K, Yu J, et al. MicroRNA-647 targets SRF-MYH9 axis to suppress invasion and metastasis of gastric cancer [J]. *Theranostics*, 2017, 7(13):3338-3353. DOI: 10.7150/thno.20512.
- [32] Jiang Y, Liu W, Li T, et al. Prognostic and predictive value of p21 - activated kinase 6 associated support vector machine classifier in gastric cancer treated by 5 - fluorouracil / oxaliplatin chemotherapy [J]. *E Bio Medicine*, 2017, 22:78-88. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.06.028.
- [33] Jiang Y, Li T, Liang X, et al. Association of adjuvant chemotherapy with survival in patients with stage II or III gastric cancer [J]. *JAMA Surg*, 2017, 152(7):e171087. DOI: 10.1001/jamasurg.2017.1087.
- [34] Jiang Y, Zhang Q, Hu Y, et al. Immuno score signature: a prognostic and predictive tool in gastric cancer [J]. *Ann Surg*, 2018, 267(3):504-513. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002116.

(收稿日期:2018-11-12)

(本文编辑:卜建红)

·读者·作者·编者·

本刊“特别推荐论著”栏目征稿

根据国际惯例(参考《向生物医学期刊投稿的统一要求》)和中华医学会杂志社“关于论文二次发表的声明”,为了让更多的读者了解我国的一些高质量的研究成果,本刊的“特别推荐论著”栏目,鼓励已在国外高水平期刊(影响因子3分以上)发表论文的二次发表,或有望在国外期刊发表论文的国内抢先发表。前者无须再进行同行评议,来稿请注明“二次发表”,并提供首次发表的论文复印件;后者来稿请注明“国内发表”,本刊亦会安排快速审稿。由于本刊系PubMed收录期刊,所以该栏目文章不会附英文摘要,因而不会影响该研究成果今后在国外期刊的发表。欢迎广大作者踊跃投稿,与国内同道尽早分享自己的研究成果。

胃肠外科医生“非技术技能”(NTS) 培养与训练



扫码阅读电子版

顾晋^{1,2}

¹北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所外科 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室 100142; ²北京大学首钢医院外科 100144

Email: zlguj@yahoo.com.cn 电话: 010-88196238



【摘要】 胃肠外科医生的非技术技能(NTS)培养是当今欧美国家专业医生培养的重要内容。NTS包涵了情景意识(situation awareness)、决策(decision making)、沟通能力和团队合作(communication and teamwork)及领导力(leader ship)4方面的内容。有证据证明,专业医师

的NTS训练和考核,对医师的职业生涯十分重要,对提高医疗质量、保障患者安全发挥着重要的作用。NTS的训练与考核对我国当前尚未开展的专科医师培训有非常好的借鉴意义。此外,尽快设立符合中国国情的胃肠外科专业医师培训体系,将会提高我国胃肠外科专业医师整体素质,更好地服务广大患者。

【关键词】 胃肠外科医生; 非技术性技能; 培训

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.01.005

Training and cultivation of non - technical skills in gastrointestinal surgeons

Gu Jin

Department of Surgery, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education / Beijing), Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China; Department of Surgery, Peking University Shougang Hospital, Beijing 100144, China

Email: zlguj@yahoo.com.cn, Tel: 010-88196238

【Abstract】 Non-technical skill (NTS) in gastrointestinal surgeon is an important part of surgical performance and surgical education. NTS is essential for safe and effective surgery. NTS has four aspects: situation awareness, decision making, communication and teamwork, and leadership. There is evidence that training and assessment of NTS of professional physicians is very important for doctors' career and plays an

important role in improving medical quality and ensuring patient safety. The training and assessment of NTS is a great reference to the training of gastrointestinal surgeons in China. In addition, the establishment of a training system for professional gastrointestinal surgeons in line with China's characteristic as soon as possible will improve the overall quality of professional gastrointestinal surgeons in China and better serve the vast number of patients.

【Key words】 Gastrointestinal surgeon; Non-technical skills; Training

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.01.005

胃肠外科医师的培训,是提高我国胃肠外科整体水平的重要方面。随着我国“住院医师规范化培训”的日益普及,已经走上了规范化培养的轨道;但是,亚专科医师的培养目前还远没有完成规范化、制度化的培训体系建设。在我国,县一级以上的综合医院,大都设有胃肠外科,开展相应的胃肠道手术。目前,我国专科医师如“胃肠外科医生”经由政府卫生行政部门主导的规范化培养模式尚未建立。随着我国医学专业行业协会主导的继续医学教育项目的普遍开展,丰富多彩的学术活动对我国胃肠外科医生的培养起到了重要的推动作用。规范的、政府主导由权威行业协会领衔的“专科医生培训”体系在不久的将来定会出现。

多年来,我国胃肠外科医生的培养大多注重“技术层面”的能力培养,特别是微创技术的日益普及,我们的学术会议也大都安排了手术直播等重要内容,精彩纷呈的录像,生动详实地展示着外科学技术层面的深刻变革与创新,让人耳目一新。但是,我们纵观国际外科学界,在讨论外科技术的同时,对“非技术技能(non-technical skills, NTS)”的重视,引发了我们的思考。

一、什么是非技术技能(NTS)

NTS源自20世纪90年代中期欧洲和北美航空领域的团队资源管理项目训练(crew resource management, CRM)的科目。并在荷兰皇家航空公司在员工培训时使用了NTS的课程^[1]。NTS是指除了专业技术技能之外的技能。NTS的概念包括了4个方面的内容:即情景意识(situation awareness)、决策(decision making)、沟通能力和团队合作(communication and teamwork)、领导力(leadership)^[2]。可以看出,这些非技术方面的技能就是我们平时强调的“人文”方面的内容。其中我们一直强调的是沟通能力、团队精神和职业精神等能力的培养。国际上,外科行业协会及专业组织在外科医生培养方面除了我们所强调的上述能力外,格外重视的是外科“决策”能力的培养,而我们的外科专业医生培养中,则相对欠缺这方面的内容。

二、外科NTS的评估方法——NOTSS

对外科医生来说,最能客观评价其NTS能力的评估系统称之为NOTSS(the non-technical skills for surgeons)行为评价系统(behaviour rating system)。在欧美的专业医师培训中,外科专业学会十分重视NTS的培养,因为外科医生的NTS直接影响外科手术后的死亡率和并发症的发生率^[2]。这种外科医生的NTS能力的评估体系远远落后于对外科技术技能(technical skills, TS)的客观评估。NOTSS评估系统是相对客观地评估外科医生NTS的评价体系。在欧美国家广泛采用。它是通过各种评价手段,从12个方面对外科医生的非技术性技能进行评估,见表1。从表1中我们可以看到,现代外科对医生的培养,不仅仅通过各种严格的考试和完善的评估体系去全面评估一个外科医生的临床技能、手术技能和临床知识的掌握情况,而且有相对较完善地对外科医生之NTS的评价体系。我国的住院医师培训体系中,对外科医生的非技术技能的培养,无论是课

程设置、还是考核,都没有建立与之相似的客观的评价体系,NTS是否适合中国国情有待学界进行充分的研讨。

三、外科决策(decision-making)

每位胃肠外科医生在日常工作中,都必须针对各种情况做出不同的决策。事实上,外科医生的决策直接影响临床的结果和患者的转归。每个决策,都在一定程度上反映了外科医生的训练、素质和技能。通常,胃肠外科医生的决策包括了个人的独立决策(isolated choice)和经过了多学科团队(multidisciplinary teams, MDT)的集体决策。对外科医生、特别是胃肠肿瘤外科医生来说,MDT模式已经在肿瘤的诊治过程中成为一种广泛接受的诊疗模式。在法国、英国和澳大利亚等以及我国的中心城市的大学生附属医院,都已将MDT视为肿瘤诊疗的首选方案^[3-4]。对外科专科医生而言,现在的培训体系已经可以把某一种疾病诊治过程,按照固定流程罗列出需要做出外科决策的“点”,就如同我们采用的“临床路径”。英国学者Fox等^[5]就乳腺癌的诊治路径,提出了相关需要外科医生做出决策的65个决策点,涵盖了乳腺癌诊治过程中诊断、治疗、手术以及术后治疗中的关键点。这种量化的考核对专科医生的培养十分重要,也是我国临床专科医师培训应该借鉴的。

四、沟通能力(communication)

我们谈到医学人文,谈到NTS,都不约而同地会关注医生的沟通能力。医生的沟通能力是我们与患者打交道、以及我们自己工作中的医护交往、医生之间的交往等必不可少的且每天都要进行的工作。这里,NTS专门强调了沟通能力的培养。2012年,荷兰VU大学医学院的Kemper等^[6]在英国医学杂志上发表文章,介绍了一种对临床医生口头交流能力的测试工具EPOC(explicit professional oral communication),经过对急诊科378位医生和1144位重症监护室(ICU)医生进行测试发现,EPOC是一个能够很好地客观评估医生口头沟通交流能力的工具。北京大学肿瘤医院在2010年就给员工开设了医患沟通课程,并在医院举办了《医患沟通技能大赛》,为医护人员有效掌握医患沟通技巧做了重要的工作。医患沟通的要点包括:(1)沟通的场所:选择一个安静的场所,并有着明亮的灯光和舒适的环境,有利于好的沟通。(2)聆听:医患沟通的重要方面是聆听,我们的医生都太忙,没有时间聆听是普遍现象,但是沟

表1 外科医生非技术技能(NTS)4个维度的评价

范畴	元素
情境意识(situation awareness)	收集信息、分析信息、计划和预测未来
决策(decision-making)	考虑选择方案、选择和交流选项、执行和审查决定
交流和团队合作(communication and teamwork)	交换信息、合作共享、合作团队
领导力(leadership)	制定标准、支持他人、应对压力

通中聆听是有效沟通的重要内容。(3)沟通前准备:沟通前,临床医生应该做好充分的准备,充分了解患者的病情,包括各项检查结果、可能的诊断和将来手术的方式方法及其可能发生的并发症等情况。(4)沟通对象的选择:在我国,术前的沟通通常是在医生和患者家属之间进行,问清沟通的对象,做好有效沟通的相关法律委托等手续,是科学沟通的前提和关键。(5)沟通结束的总结:有效沟通后与沟通对象做个沟通小结十分重要,特别是那些文化程度不高、或年纪稍大的老年人,反复强调沟通的重要内容,对患者今后的治疗十分必要。

五、团队合作(teamwork)

事实上,临床经常发生的负面事件,包括医疗纠纷等第一位的原因往往不是技术缺陷造成的,而是人为(human failure)原因导致的^[7]。因此,团队合作对于减少医疗纠纷、保障医疗安全至关重要。Helmreich 等^[8]自 1997 年开始,将航空工业培训中团队合作的相关内容引入手术室团队工作与安全评估,他们根据“驾驶座舱与飞行管理态度问卷”(cockpit and flight management attitudes questionnaires, CMAQ)设计了手术室管理态度问卷(operating room management attitudes questionnaire, ORMAQ),使之能够客观地评价手术室中医生与护士的合作团队状况。通过比较,分析高年医师、训练医师和护士的问卷结果,他们能够较客观地掌握在手术室工作的不同年资医师与护士的合作特点,这些相对客观地评价团队精神的工作值得我们借鉴。

六、NTS 给我们的启示

对于我国胃肠外科医生的培养,当前一个重要的趋势,是我们的青年医生过于重视临床技能的训练和培养,特别是近年来微创技术的普及和新技术的不断出现,加之微创厂商高强度的商业推广模式,各级各类学术会议的视频演播,极大地吸引了胃肠外科医师的职业注意力。外科医生热衷于追求“漂亮的手术”、“无血的手术”而忽略了外科技术以外的非技术技能的培养。同样处在信息化高速发展的西方外科行业学会和卫生行政主管部门,在关注新技术、新业态的同时,强调 NTS 在医疗实践中的重要作用,并研发制作了一系列能够客观评估

这种能力的评价系统,有效地降低了临床医疗差错,保障了医疗安全。作为相对客观的评价体系,给我们的外科医师培训树立了较好的榜样。当然,国外的培训模式也不适宜全面照搬。我们应该看到,我们的人文课程主要还是讲解、授课的形式居多,而 NTS 把这些技能通过量化的、可以考核的评估系统,做了较为客观的评价,其做法我们可以汲取并应用在我们的毕业后继续医学教育工作当中去。我国现行的胃肠外科医师培训体系尚未建立,在注重临床各种操作技能训练项目的同时,积极关注借鉴国外非技术技能的训练,对降低医疗差错、改善医疗服务、强化人文素质的培养、构建和谐医患关系以及显著提高胃肠专业医生的综合素质至关重要。

参 考 文 献

- [1] Flin R, Maran N. Identifying and training non-technical skills for teams in acute medicine [J]. Qual Saf Health Care, 2004, 13: i80-84. DOI: 10.1136/qshc.2004.009993.
- [2] Yule S, Gupta A, Gazarian D, et al. Construct and criterion validity testing of the Non - Technical Skills for Surgeons (NOTSS) behaviour assessment tool using videos of simulated operations [J]. Br J Surg, 2018, 105 (6): 719-727. DOI: 10.1002/bjs.10779.
- [3] McAvoy B. Optimising cancer care in Australia [J]. Aust Fam Physician, 2003, 32(5): 369-372.
- [4] Executive LN. Referral guidelines for suspected cancer. [J]. 2000.
- [5] Fox J, Patkar V, Thomson R. Decision support for health care: the PROforma evidence base [J]. Inform Prim Care, 2006, 14 (1): 49-54. DOI: 10.14236/jhi.v14i1.616.
- [6] Kemper PF, van Noord I, de Bruijne M, et al. Development and reliability of the explicit professional oral communication observation tool to quantify the use of non - technical skills in healthcare [J]. BMJ Qual Saf, 2013, 22 (7): 586 - 595. DOI: 10.1136/bmjqs-2012-001451.
- [7] Flin R, Yule S, Mckenzie L, et al. Attitudes to teamwork and safety in the operating theatre [J]. Surgeon, 2006, 4 (3): 145-151. DOI: 10.1016/S1479-666X(06)80084-3.
- [8] Helmreich R, Sexton B, Merritt A. The Operating Room Management Attitudes Questionnaire (ORMAQ) [J]. University of Texas Aerospace Crew Research Project Technical Report, 1997: 97-106.

(收稿日期: 2018-10-18)

(本文编辑: 卜建红)

如何开展外科真实世界临床研究

胡建昆 张维汉

四川大学华西医院胃肠外科中心 胃癌研究室,成都 610041

通信作者:胡建昆,Email:hujkwch@126.com,电话:028-85422878



扫码阅读电子版



胡建昆

【摘要】 随着临床研究方法学的发展以及临床诊疗大数据的出现,真实世界研究因其独特的优势,越来越受到学界的重视并影响着临床实践与临床研究。在外科临床研究领域,因外科疾病及外科手术操作的特殊性,混杂因素及偏倚风险均远高于传统药物的临床研究。因此,通过真实世界研究

设计,利用真实世界研究的独特优势解决外科领域的实际临床问题,是开展外科真实世界研究的主要目的所在。本文将从如何开展外科领域真实世界研究以及在开展外科领域真实世界研究中所需要注意的特殊事项进行系统阐述。

【关键词】 外科; 真实世界研究; 实效性随机对照研究; 病例注册登记研究

基金项目: 四川省青年科技创新研究团队专项计划(2015TD0009); 华西医院学科卓越发展 1.3.5 工程(ZY2017304)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.01.006

How to perform a real world clinical study of surgery

Hu Jiankun, Zhang Weihang

Department of Gastrointestinal Surgery, Laboratory of Gastric Cancer, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Hu Jiankun, Email: hujkwch@126.com, Tel: 028-85422878

【Abstract】 With the development of the methodology of clinical trials and the appearance of medical big data, the real-world study (RWS) presents its unique advantages, plays a role in clinical practice and research, and its importance is more and more recognized by scholars in recent years. In surgical research field, due to the specificity of surgical diseases and operational procedures, confounding factors and risk of bias are greatly higher than those of traditional

medications. Therefore, using unique advantages of the RWS to solve the actual clinical problem in surgical field is the main goal of performing surgical RWS. This article will systematically elucidate how to perform the surgical RWS and the special matters of concern in carrying out surgical RWS.

【Key words】 Surgery; Real world study; Pragmatic randomized controlled trial; Patient registries study

Fund program: Sichuan Province Youth Science & Technology Innovative Research Team (No. 2015TD0009); 1.3.5 Project for Disciplines of Excellence, West China Hospital, Sichuan University (ZY2017304)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.01.006

2016年12月,美国国会在其官方网站上公布的21世纪治愈法案(21st Century Cures Act)中通过了关于利用“真实世界证据(real world evidence, RWE)”取代传统临床试验进行扩大适应证的批准^[1]。随后,美国食品及药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)在《新英格兰医学》杂志上发表了《真实世界证据——它是什么以及它能告诉我们什么?》(Real-World Evidence — What Is It and What Can It Tell Us?)的文章,对真实世界证据进行了一系列解释及说明^[2]。该文系统阐述了真实世界证据的两大核心问题:(1)真实世界证据并不等于不采用干预性试验和随机化的实验设计;(2)真实世界证据在用于审批时仍需要遵循严格的科学基础。另一方面,学界对于真实世界数据的具体定义存在不同声音,《21世纪治愈法案》将真实世界数据定义为从随机对照试验(randomized control trial, RCT)以外来源获取的关于用药方式、药物潜在获益或者安全性方面的数据^[1]。而《真实世界证据——它是什么以及它能告诉我们什么?》一文中,其定义更加详细,包括来自经典临床试验以外的其他类型医疗保健信息,包括电子健康档案信息、医疗保险数据、药品与疾病的登记单以及从个人医疗保健活动中

收集的数据^[2]。英国医学科学院关于真实世界数据的定义与FDA的定义标准基本相似,其定义为来自于传统RCT以外与临床相关的数据,其来源丰富多样,包括初级和次级保健数据、日常管理数据、患者登记单、甚至社交媒体信息^[3]。

真实世界数据需要通过科学的研究设计进行获取,即通过真实世界研究(real world study, RWS)来实现。然而,RWS与传统临床研究相比较,其研究设计、实施、数据来源、统计分析及研究结果的临床推广应用均存在较大差异。传统RCT研究对纳入人群及研究干预措施有着严格的要求与规定,以保证研究的高度一致性,其所关注临床诊疗措施所带来的“效力(efficacy)”,其研究结果的代表性及外在真实性(external validity)相对较低,在实际医疗环境中应用存在诸多限制条件。与传统RCT强调标准化治疗不同,RWS更侧重于从患者角度评估“真实”临床诊疗措施所带来的实际“效果(effectiveness)”,也就是评价临床诊疗措施给患者所带来的实际获益^[4]。RWS通过采用较为宽泛的纳入标准和较少的排除标准,反映患者在真实的医疗环境下具体干预措施对临床结局的影响,与现实医疗环境相似,结果外推性更强^[5]。RWS方法在外科临床研究领域有着独到的优势。由于实际操作困难,伦理学不适合等诸多因素,在一些外科领域并不适合开展经典随机对照研究。例如,当需要比较两种临床干预方式对于高龄患者手术安全性比较分析时,可能涉及到的伦理限制等因素而不适合进行随机对照研究^[5]。这时,有计划的收集实际临床诊疗数据,开展RWS就更为合适,既保证了研究数据、结论的真实可靠,也保障了患者利益。因此,对于危重、合并复杂基础疾病状态的外科患者,采用RWS的方案可能较经典临床研究设计更为合适,其在保障患者权益的同时,更能系统而全面地综合分析临床诊疗决策与患者获益之间的关系。基于此,本文将对如何设计及实施外科领域RWS进行分析及探讨。

一、为什么要开展外科真实世界研究(RWS)

在开展RWS之前,我们首先需要明确为什么要开展外科领域RWS以及其与传统RCT相比所拥有的优势到底在哪里?RWS与传统临床研究方法的本质区别并不在于研究方案设计不同,而是在于获取数据的环境不同。从另一方面来考虑,传统临床研究对于病例纳入、排除的设定标准严格,并且研究终点单一、固定,其研究结果在实际临床工作中

的应用效力有限^[4,6]。而RWS中病例的纳入相对宽泛,并且终点指标设定相对宽松,可在一个研究中进行多终点指标的分析,其更加关注诊疗措施所带来的实际效果。经典随机对照研究通过采用严格的方法学设计及研究方案的实施,保证了研究对象及干预同质,但其解决实际临床问题的能力与临床个体化诊疗之间的矛盾凸显,研究结果的普及推广越来越受到限制^[6]。加之,与传统药物临床研究不同,外科领域研究所受干预及影响因素多且复杂,患者的解剖变异、手术医师间的差异、麻醉、肿瘤性疾病本身的异质性等均是影响研究解决指标观察的重要因素。如图1所示,为了解RCT研究人群以外的更广泛人群中干预措施的临床效果,针对真实世界开展临床研究实属必要。因此,采用真实世界研究方法,详细记录研究中所涉及的潜在变量并综合分析,更能解决实际医疗卫生条件下干预措施与疗效的关系。

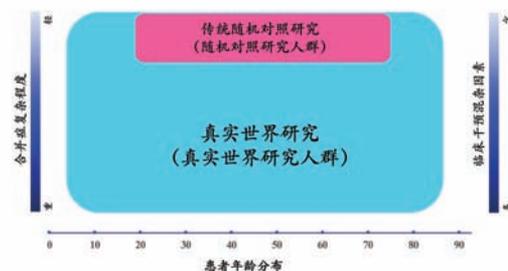


图1 真实世界研究与传统随机对照研究的比较

二、如何设计外科真实世界研究

1. 研究方案设计的基本原则:不少学者对RWS的认识存在误区,认为其与临床回顾性研究相似,均为回顾性收集临床资料并分析成文。这种观点是极其错误的^[5]。与传统临床研究一样,RWS同样需要严格、科学的设计、计划及实施,并且需要遵循经典临床研究的一系列基本原则及理念^[2,5]。与传统临床研究中某一特定的临床研究方法不同,RWS是一套整合的临床研究方法学体系,既可以是试验性研究、也可以是纯粹的观察性研究;既可以是前瞻性研究、也可以是回顾性研究;并且在前瞻性RWS中还可以采用随机化等临床研究方法。因此,在RWS开展前需要先明确研究所需要解决的实际问题,这一点可以采用循证医学中的PICO原则[研究对象(participants)、干预措施(intervention)、对照设计(comparisons)、研究结果(outcomes)]分解问题、弄清问题的本质,从而梳理研究思路^[7]。

2. 前瞻性或回顾性设计:RWS并没有规定研究必须是回顾性临床研究、或必须是前瞻性临床研究。在RWS中,研究实施方式具体是采用前瞻性设计或回顾性设计是由数据获取形式所决定的。若研究所需要收集数据为新收集数据,则需要采用前瞻性研究设计;如所收集数据为已有数据,则可以采用回顾性研究设计。并且在回顾性RWS中,数据可以来自于既往医疗保险数据或者医院病历登记数据等其他过往登记及记录的数据^[8]。

3. 随机化及干预:RWS既可以是观察性研究,观察潜在变量与终点指标之间的关系;也可以是干预性研究,比较两种、甚至更多干预措施对终点指标的影响。因此,干预与否并不是区别RWS与传统临床研究的关键点。但需要注意的是,RWS强调研究者对于干预措施有没有严格限定。RWS要求医师的所有干预措施是基于真实医疗环境下进行的,医师可以与患者沟通交流,协调临床诊疗措施,研究者仅需严格观察并记录相应数据及结果即可。

随机或者非随机设计也同样不是判断是否为RWS的标准。随机化作为临床研究方法中的一种,其同样适用于RWS。并且,在RWS范畴中,有一种特殊并且十分重要的实验性研究设计方法,即实效性随机对照试验(pragmatic randomized controlled trial, pRCT),又称为实用性随机对照研究^[9-10]。pRCT是指通过在真实医疗环境下采用随机、对照等研究方法,比较不同干预措施的治疗结局^[11]。虽然pRCT在本质上属于干预性研究,但其对于干预措施具体实施的规定较传统RCT低,pRCT并不强调一定需要按照研究方案的规定严格执行,并且在干预策略制定时也更加灵活。故而,pRCT在外科临床研究领域、特别是在外科手术策略及手术技术领域的比较研究中有较好的应用前景。

4. 真实世界研究的数据采集、收集及分析:与经典RCT需要严格限定纳入/排除标准规定入选人群及干预措施不同,RWS的侧重点在于研究数据的真实性及准确性。数据是RWS的重中之重。RWS中数据从何处来?数据如何收集?数据如何处理?这3个问题是RWS的核心问题,涉及到RWS中数据采集、数据管理以及数据分析应用这3个维度。这3个维度的问题既是保证RWS数据真实性及可靠性的关键,也是其与传统干预性临床研究的主要区别点。

数据从何处来:RWS强调数据来源于真实的医疗环境下。科学研究领域常说“Garbage in, Garbage

out”,即错误的将产生错误的证据,对于临床研究同样适用^[12]。这个理论对于RWS同样适用。数据的真实性是基于数据所产生的临床证据可靠性(reliability)的重要保证。因此,这对拟开展RWS的研究单位在常规临床诊疗工作中的资料、数据及信息记录有着较高的要求。考虑到外科领域研究的混杂因素较多,患者个体差异、手术医师间的差异、麻醉的差异以及肿瘤的异质性等,均可能影响研究结局指标的判断。如若不能准确记录相应临床诊疗信息,对于研究结论的准确性及可靠性有着极大的影响。例如,在外科临床实践中,术中出血量的评估是一项偏倚相对较大的临床工作,但该指标又也是比较各种手术方式间差异的一项关键指标。目前有多种方式可以用于评估术中出血量,如:通过经验术中目测估计、依据生命体征或实验室检查结果测算,也可以通过对术中纱布及引流瓶称重计算。然而,统一、恒定地选择较为准确的评估方法并记录,是减少可能存在偏倚的关键因素之一。因此,开展RWS对外科日常临床工作提出了更高的要求。我们建议可通过采用术前实验室检查评估标准标准化、术中情况记录标准化、术后恢复指标测量标准化、术后病理标准评判及规律随访评估,并尽可能地将采集的数据结构化,有助于从底层保证研究数据的真实、准确、可靠。

数据如何收集:在保证数据来源可靠性的前提下,数据收集的可溯源性是RWS的另一特点。数据溯源要求,所有纳入最终统计分析决策的数据均可追溯到其根本源头。虽然这一点与前瞻性随机对照研究等其他研究方法对数据收集的要求是一致的,但由于RWS所涉及到的数据维度广、样本例数多、数据收集工作量巨大,故如何将繁杂的原始病历信息转化为数据库中可用的数据信息,必须是在RWS设计伊始需要重点考量的。在研究方案设计时,可以通过建立数据质量管理(data quality management)方案来解决这个问题^[13]。该数据质量管理方案不仅仅是规定数据从哪里收集,方案更重要地体现在结构化数据批量采集、非结构化数据转换、异常数据监测、数据逻辑纠错以及数据Double-Check 核查等方面,从而全面、系统并准确地采集受试者诊疗过程中各种主观及客观的医学信息数据。随着信息化的普及,通过采用电子病历系统,将过去非结构化的临床信息转换为结构化的临床数据模式,并通过端口导出,大大减少了数据采集的工

作量。然而,如何设定电子病历系统里结构化数据字段,仍然需要依据病种、治疗模式等因素综合考量。对于外科领域RWS而言,数据收集的重点及难点在于对手术变量的规定及收集。外科医师间的手术操作习惯,患者之间的个体差异性,麻醉方式均是有可能影响外科临床研究短期及远期观察终点指标的因素。因此,外科领域RWS在研究方案设计及制定数据质量管理方案时还需要重点考虑对各类手术相关各种变量的定义。例如,在胃癌外科临床研究中可以依据通过术后病理报告中淋巴结分组报告并依据日本胃癌治疗指南中对于D₁、D₂及D₂₊淋巴结清扫范围的规定对手术淋巴结清扫范围进行界定^[14]。然而考虑到在RWS中所需要收集的数据类别较多,且数据量大,因此设计完备的数据质量管理方案在RWS研究中显得尤为重要。

数据如何分析:数据处理分析,就是将真实世界数据转化为真实世界证据的过程,这既是RWS中的重点,也是难点问题。从海量的临床数据中,通过统计学方法“海底捞针”,探寻并获得与疾病诊疗结局相关的关键事件是开展RWS的最主要目的。因为经典RCT已从研究设计角度最大程度地控制了混杂及偏倚因素,而RWS由于存在各种各样可能的混杂及偏倚因素。因此在RWS数据分析过程中,通过科学的统计方法合理且有效地发现并控制偏倚、混杂因素,是保证真实世界研究证据可靠性的关键。目前,在RWS统计分析中较多采用多元分析模型,倾向性评分(propensity score)中的匹配法(matching)、分层法(stratification or subclassification)以及回归调整法(regression adjustment)等用于控制偏倚及混杂因素^[15]。当然,在研究设计初始,在统计学专家的协助下制定合理的统计分析计划也是必不可少的一个环节。

5. RWS设计的其他方面考量:因为RWS也是属于临床研究的一种类型,其研究开展需要遵循临床研究开展的基本规范及一般原则。RWS同样需要按照所有临床研究伦理审查的原则和方法对其伦理学问题进行审查及考量。在临床研究中普适的“尊重人”、“有利”以及“公正”等原则,同样适用于RWS的伦理考量。然而,考虑到RWS的相对特殊,其在研究申请、实施过程中与经典临床研究相比较又存在一定的特殊性。例如RWS的干预措施与临床常规诊疗相似,受试者参加研究所承担的风

险并不大于接受临床常规诊疗的风险。此外,由于真实世界更加注重海量信息的采集、分析及挖掘,在RWS中采集、存储、分析、挖掘这些信息过程中所可能涉及到的患者隐私泄露及信息安全等风险问题,又是RWS需要着重考虑的。另外,凡是涉及患者数据的临床研究均需要获得患者本人的知情同意。但是,在基于已有数据的RWS中,如医保数据等的真实世界研究中,通常可以免除知情同意,但需要通过伦理审查并备案。在前瞻性的真实世界研究中,获取患者的知情同意是必不可少的一环,受试者知情同意是开展RWS所必须面临的一个不小的挑战。一方面,不像传统临床研究有固定的预设干预措施,RWS的临床干预措施存在变化,研究者通常需要完整清晰告知患者研究的目的及各种临床可能,从而使得没有医学背景的潜在受试者能清晰地理解研究目的及风险并自愿参加研究;另一方面,因RWS需尽可能获得全面、海量的数据信息,患者拒绝参加研究可能会对研究覆盖人群范围产生影响,从而影响研究效能。因此,要尽可能获得每位受试者同意参加研究,保障研究结果得外部真实性是在前瞻性RWS实施过程中需要注意的。

三、外科领域真实世界研究的特点及挑战

过去的经典临床研究的方法及标准,普遍是基于药物临床研究而建立的。但外科领域临床研究与内科临床研究有着显著的差异,这一差异主要体现在干预措施这一点上。内科临床研究主要针对药物作用于受试者的影响;而外科临床研究涉及到外科手术这一关键操作步骤。在外科临床研究中,干预措施所存在的潜在偏倚远远大于药物临床试验,不同手术医生、同一手术医生不同阶段的手术等均存在明显差异与偏倚。如何将这种偏倚尽可能地减小或变得可评估分析,是外科领域RWS所需要重点考量的。目前,英国牛津大学建立的IDEAL协作组(Idea, Development, Exploration, Assessment, Long-term study Collaboration)致力建立一系列相关标准,从而提高外科领域随机对照研究的质量^[16]。然而,对于外科领域RWS的质量评估仍缺乏统一的标准。如何将手术操作这一关键因素进行评估、测量、分析,是摆在外科临床研究者面前且不可逾越的问题。目前,比较可行的办法是通过术中、术后的临床资料进行分析,包括出血量、手术时间、术后并发症以及病理结果进行综合分析评价。此外,还可通过留取手术视频和手术野照片对手术质量进行

分析评估,从而将其作为变量之一纳入研究分析^[17]。然而,面对海量数据,人工分析评判手术质量耗时耗力,且存在不可避免的主观性。相信未来,随着人工智能技术的发展,也许可以通过计算机神经网络分析方法,将手术操作这一关键因素数据化,从而纳入研究进行分析。

结语 RWS方法对于解决外科领域的临床科学问题有着独到的优势。在开展外科RWS过程中不仅需要遵循临床研究方法学的要求,还需要遵循传统临床研究的普适性规则。依据外科手术特点进行规范良好的设计,并在研究设计及实施过程中重视数据的来源和质量,是外科RWS成功开展的必要因素。此外,在研究设计、实施及分析阶段,加强与临床流行病学专家跨学科的沟通、交流以及合作,是成功开展外科RWS的重要保障因素。

参 考 文 献

- [1] U.S. Department of Health and Human Services FaDA. Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices [EB/OL]. (2016-7-27) [2017-8-31] [https://www.fda.gov/downloads/Medical Devices/Device Regulationand Guidance/Guidance Documents/UCM 513027.pdf](https://www.fda.gov/downloads/Medical%20Devices/Device%20Regulationand%20Guidance/GuidanceDocuments/UCM513027.pdf).
- [2] Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real - World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us? [J]. *N Engl J Med*, 2016,375(23):2293-2297. DOI:10.1056/NEJMsb1609216.
- [3] Industry Ao MSa Aot BP [EB/OL]. [2015-9-17] Real world data. <https://acmedsci.acuk/policy/policy-projects/real-world-data>.
- [4] 康德英. 浅议真实世界研究[J]. *中国癌症防治杂志*, 2017, 9(2):100-103. DOI:10.3969/j.issn.1674-5671.2017.02.04.
- [5] 孙鑫,谭婧,唐立,等. 重新认识真实世界研究[J]. *中国循证医学杂志*, 2017,17(2):126-130.
- [6] 吴宇侠,康德英,洪旗,等. 临床随机对照试验的外部真实性及其评价的探讨[J]. *中华流行病学杂志*, 2011,32(5):514-518. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.05.021.
- [7] Huang X, Lin J, Demner-Fushman D. Evaluation of PICO as a knowledge representation for clinical questions [J]. *AMIA Annu Symp Proc*, 2006;359-363.
- [8] 谭婧,程亮亮,王雯,等. 患者登记研究的策划与患者登记数据库构建:基于观察性设计的真实世界研究[J]. *中国循证医学杂志*, 2017,17(12):1365-1372. DOI:10.7507/1672-2531.201711112.
- [9] Ware JH, Hamel MB. Pragmatic trials--guides to better patient care? [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(18):1685-1687. DOI:10.1056/NEJMp1103502.
- [10] 唐立,康德英,喻佳洁,等. 实效性随机对照试验:真实世界研究的重要设计[J]. *中国循证医学杂志*, 2017,17(9):999-1004.
- [11] Devereaux PJ, Bhandari M, Clarke M, et al. Need for expertise based randomised controlled trials [J]. *BMJ*, 2005, 330(7482):88. DOI:10.1136/bmj.330.7482.88.
- [12] Kilkenny MF, Robinson KM. Data quality: "Garbage in-garbage out" [J]. *Health Inf Manag*, 2018, 47(3):103-105. DOI:10.1177/1833358318774357
- [13] Houston L, Probst Y, Yu P, et al. Exploring data quality management within clinical trials [J]. *Appl Clin Inform*, 2018, 9(1):72-81. DOI:10.1055/s-0037-1621702.
- [14] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition [J]. *Gastric Cancer*, 2011, 14(2):101-12. DOI:10.1007/s10120-011-0041-5.
- [15] Haukoos JS, Lewis RJ. The Propensity Score [J]. *JAMA*, 2015, 314(15):1637-1638. DOI:10.1001/jama.2015.13480.
- [16] McCulloch P, Hirst A, Maruthappu M. A plan for whole-life-cycle scientific evaluation of surgical innovation: the Idea, Development, Exploration, Assessment, Long-term study (IDEAL) recommendations [J]. *Journal of the American College of Surgeons*, 2014,219(4):e160. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2014.07.816>.
- [17] Kim HI, Hur H, Kim YN, et al. Standardization of D2 lymphadenectomy and surgical quality control (KLASS-02-QC): a prospective, observational, multicenter study [NCT01283893] [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14:209. DOI:10.1186/1471-2407-14-209.

(收稿日期:2018-10-18)

(本文编辑:卜建红)

·论著·

两孔法腹腔镜远端胃癌根治术的初步经验

林填 余江 胡彦锋 刘浩 卢一鸣 赵明利 陈豪 陈新华 李国新

南方医科大学南方医院普通外科 广州 510515

通信作者:李国新,Email:gzliguoxin@163.com,电话:020-62787170



扫码阅读电子版

【摘要】目的 探讨两孔法腹腔镜远端胃癌根治术(DPLDG)的近期疗效及美容效果。**方法** 南方医科大学南方医院普通外科 2016 年 11 月至 2018 年 8 月对连续收治拟行远端胃癌根治术的 30 例患者进行了 DPLDG。病例纳入标准:(1)年龄 18~75 岁;(2)活体组织病理学检查证实为胃腺癌;(3)肿瘤位于胃中下部,拟行远端胃癌根治术;(4)术前肿瘤临床分期为 cT_{1b}~T₂N₀~N₁M₀;(5)肿瘤直径≤3 cm;(6)美国东部肿瘤协作组评分(ECOG)0~1 分;(7)美国麻醉医师协会分级为 I~II 级;(8)按加速康复外科(ERAS)流程行围手术期处理。排除既往有上腹部手术史(胆囊切除术除外)、合并其他恶性肿瘤以及体质指数≥30 kg/m²者。使用自主研发的单孔多通道操作装置(厦门,施爱德;3 个通道分别作为观察孔、主刀主操作孔和助手操作孔)于脐下或左侧绕脐取 3~4 cm 切口置入;于右侧锁骨中线肋缘下置入 5 mm 戳卡,作为副操作孔及引流管位置;悬吊肝脏。手术步骤:使用常规腹腔镜操作器械,进入网膜囊后,沿横结肠往脾曲游离,于根部结扎胃网膜左血管,清扫 No.4sb 淋巴结;沿胃大弯清扫 No.4d 淋巴结;沿横结肠继续游离,分离胃系膜和横结肠系膜,于根部结扎胃网膜右动脉,清扫 No.6 淋巴结;用直线切割闭合器离断十二指肠球部,于根部结扎胃右动脉并清扫 No.5 淋巴结;在胰腺上缘胰后间隙游离腹腔干、肝总动脉、脾动脉和胃左动静脉,结扎胃左血管,清扫 No.9、No.8a、No.11p 及 No.7 淋巴结;显露门静脉左侧壁,清扫 No.12a 淋巴结;沿胃小弯游离清扫 No.1、No.3 淋巴结;于肿瘤近端 4~5 cm 用直线切割闭合器离断胃体,在腔内行 Roux-en-Y 吻合或 Billroth II 式吻合;经右上腹副操作孔于胃空肠吻合口附近留置 1 根引流管。观察分析 30 例患者的近期疗效(包括手术时间、术中出血量、增加戳孔率、中转开腹率、淋巴结检出数目、术后首次排气时间、术后首次进食流质饮食时间、术后拔除引流管时间、术后住院时间、追加使用镇痛药物率及术后 30d 内并发症发生率等)和美容评分(患者自评,分别为伤口瘢痕满意程度评分、伤口瘢痕评分和伤口瘢痕分级,总分最低 3 分,最高 24 分,评分越高,美容效果越好)。**结果** 全组患者手术过程中未发生严重并发症,无死亡病例。手术时间为(197.8±46.9) min,术中出血量中位数 30(四分位间距为 31.25) ml,淋巴结检出数目为(38.7±14.1)枚,增加戳孔率为 3.3%(1/30),无中转开腹手术。术后首次排气时间为(45.3±18.9) h,首次进食半流质饮食时间为(87.6±35.6) h,拔除引流管时间为(101.8±58.0) h;80.0%(24/30)的患者不需要追加使用镇痛药物,术后住院时间为(6.1±2.1) d。术后 30 d 并发症发生率为 16.7%(5/30),分别为腹腔出血、淋巴漏和肠梗阻各 1 例以及腹腔感染 2 例。全组患者术后美容评分(22.1±1.3)分,96.7%(29/30)的患者美容评分 18~24 分。**结论** DPLDG 安全可行;对于患者的术后恢复、减轻疼痛及美容具有优势。

【关键词】 胃肿瘤,远端; 腹腔镜手术,两孔法; 远端胃切除

基金项目:国家重点研发计划(2017YFC0108300);国家临床重点专科建设项目([2012]121);广东大学生科技创新培育专项基金(pdjha0094)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.01.007

Preliminary experience of dual-port laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer

Lin Tian, Yu Jiang, Hu Yanfeng, Liu Hao, Lu Yiming, Zhao Mingli, Chen Hao, Chen Xinhua, Li Guoxin
Department of General Surgery, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510155, China

Corresponding author: Li Guoxin, Email: gzliguoxin@163.com, Tel:020-62787170

【Abstract】 Objective To evaluate the short-term efficacy and cosmetic effect of dual-port laparoscopic distal gastrectomy (DPLDG) for gastric cancer. **Methods** Thirty consecutive patients underwent DPLDG at the Department of General Surgery, Nanfang Hospital from November 2016 to August 2018. Inclusion criteria: (1) age of 18 to 75 years; (2) primary gastric adenocarcinoma confirmed

pathologically by endoscopic biopsy; (3) tumor located at middle-low stomach and planned for distal gastrectomy; (4) cT1b-2N0-1M0 at preoperative staging; (5) tumor diameter ≤ 3 cm; (6) US Eastern Cancer Cooperative Group (ECOG) score 0 to 1 points; (7) American Society of Anesthesiologists grade I to II; (8) perioperative management based on enhanced recovery after surgery (ERAS) principle. Exclusion criteria: previous upper abdominal surgery (except laparoscopic cholecystectomy), history of other malignant disease, and body mass index ≥ 30 kg/m². A self-developed single-incision, multiport, laparoscopic surgery Trocar (Surgaid Medical, Xiamen, China, comprising 3 channels for observation, main surgeon and assistant surgeon) was placed through a 3-4 cm incision under or at the left side of the umbilicus. An additional 5 mm Trocar was inserted under the rib margin of the right clavicle to serve as the secondary operating hole and the position of the drainage tube. The liver was suspended to expose the surgical field clearly. Surgical procedure was as follows: conventional laparoscopic instruments were used. After entering the omental sac, dissection was performed along the transverse colon to the spleen flexure. Left gastroepiploic vessels were identified and then ligated at the root. No.4sb lymph nodes were dissected. The No.4d lymph nodes were dissected along the greater curvature of the stomach. Then the dissection was continued rightward to the hepatic flexure to separate mesogastrium and mesocolon. The right gastroepiploic artery was ligated at the root to allow the removal of No.6 lymph nodes. The duodenal bulb was transected by liner stapler, the right gastric artery was ligated at the root and the No.5 lymph nodes were removed. Peritoneal trunk, common hepatic artery, splenic artery and left gastric artery and vein in posterior pancreatic space at upper pancreas were separated, then left gastric vessels were ligated, and No.9, No.8a, No.11p and No.7 lymph nodes were dissected. The left side wall of portal vein was exposed and No.12a lymph nodes were removed. No.1 and No.3 lymph nodes were dissected along the lesser curvature. The stomach corpus was transected by liner stapler at 4-5 cm proximal end of the tumor. Roux-en-Y anastomosis or Billroth II anastomosis was performed in the cavity. A drainage tube was placed near the gastrojejunal anastomosis through the right upper abdomen secondary operating hole. Postoperative short-term efficacy (operation time, blood loss, 5-port conversion rate, open conversion rate, number of retrieved lymph nodes, time to postoperative first flatus, time to first soft diet intake, time to removal of drainage tube, postoperative hospital stay, postoperative analgesics use, and postoperative 30-day complication rate) and cosmetic scale (questionnaire: degree of satisfaction with scar, description of scar, grade of scar; total score ranged from the lowest 3 to the highest 24; the higher the better) were evaluated in all 30 patients. **Results** No serious complication and death were observed intraoperatively. The mean operative time was (197.8 \pm 46.9) minutes. The median blood loss was 30 ml (quartile 31.25 ml). The mean number of retrieved lymph node was 38.7 \pm 14.1. Five-port conversion rate was 3.3% (1/30), and no open conversion occurred. Mean time to postoperative first flatus, time to first soft diet intake, time to removal of drainage tube and postoperative hospital stay were (45.3 \pm 18.9) hours, (87.6 \pm 35.6) hours, (101.8 \pm 58.0) hours and (6.1 \pm 2.1) days, respectively. Twenty-four (80%) of patients had no additional analgesics use. The postoperative complication rate within 30 days was 16.7% (5/30). Postoperative overall cosmetic score was 22.1 \pm 1.3, and cosmetic score of 96.7% (29/30) of patients was 18 to 24. **Conclusion** DPLDG is safe and feasible with advantages of faster postoperative recovery, reducing pain and better cosmetic outcomes.

【Key words】 Stomach neoplasms, distal; Laparoscopic operation, dual - port; Distal gastrectomy

Fund program: National Key Research and Development Program (2017YFC0108300); National Clinical Key Specialty Construction Project ([2012]121); Special Funds for the Cultivation of Guangdong College Students' Scientific and Technological Innovation (pdjha0094)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.01.007

与开腹手术相比,腹腔镜远端胃癌根治术具有更好的微创效果,其短期安全性和长期肿瘤学效果与开腹手术相当,因而广泛用于治疗早期胃癌^[1-3]。传统的腹腔镜远端胃癌根治术通常需要5个戳孔加

辅助小切口重建来实施手术^[4]。随着微创技术的发展,减孔腹腔镜胃癌手术逐渐出现^[5-13]。减孔腹腔镜胃癌手术包括三孔、两孔、针式辅助单孔以及单孔腹腔镜胃癌根治术^[14]。2011年,Omori等^[15]首次报

道了单孔腹腔镜胃癌手术。理论上,戳孔数目越少,切口疼痛越轻,美容效果越好;但操作难度也随之增加。然而,腹腔镜胃癌手术中D₂淋巴结清扫是难点,单孔腹腔镜胃癌手术比传统5孔手术操作更为复杂^[16-18]。此外,腹腔镜胃癌根治术后通常需要留置腹腔引流管,以减少腹腔感染的发生,并能早期发现吻合口漏及腹腔出血等并发症^[19-20]。这样,往往使得真正意义上的单孔腹腔镜胃癌根治术难以推广。两孔腹腔镜是在单孔的基础上,通过在右上腹加一个5 mm辅助操作孔来完成手术,并利用该戳孔用于放置腹腔引流管,既不额外增加切口,又能降低手术难度,以期达到微创、美容效果。

我们设想,对于早期胃癌或分期较早的进展期胃下部癌,应用两孔法腹腔镜远端胃癌根治术(dual-port laparoscopic distal gastrectomy, DPLDG)是安全可行的,较传统5孔手术有减轻疼痛和美容的优势。因此,南方医科大学南方医院普通外科2016年11月至2018年8月对连续收治拟行远端胃癌根治术的30例患者进行了DPLDG,现对其近期疗效及美容效果进行报道,分享本中心两孔法腹腔镜远端胃癌根治术的经验体会。

资料与方法

一、病例选择

病例纳入标准:(1)年龄在18~75岁之间;(2)活体组织病理学检查证实为胃腺癌;(3)肿瘤位于胃中下部,拟行远端胃癌根治术;(4)根据《AJCC 癌症分期手册》第7版(胃癌)^[21]术前临床分期为cT_{1b}~T₂N₀~N₁M₀;(5)肿瘤直径≤3 cm;(6)美国东部肿瘤协作组评分(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)^[22]0~1分;(7)美国麻醉医师协会分级(American Society of Anesthesiologists, ASA) I~II级;(8)按加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)流程行围手术期处理^[19,23];(9)患者临床资料完整。病例排除标准:(1)既往上腹部手术史(胆囊切除术除外);(2)合并其他恶性肿瘤;(3)体质指数≥30 kg/m²。

按照上述标准,对2016年11月至2018年8月期间南方医院普通外科收治拟行腹腔镜远端胃癌根治术患者的病例资料筛选出30例患者接受DPLDG,手术由同一医疗组实施,术者均有100台以上腹腔镜远端胃癌根治术经验。

所有入组病例均知情同意并签署知情同意书。

二、手术方法及围手术期处理

手术方法见文献[24]。围手术期处理见文献[19,23]。

1. 准备和建立操作平台:气管插管全身麻醉后患者取分腿位,术者站在患者右侧,扶镜手站在患者两腿之间,助手站在患者左侧,见图1。使用自主研发的单孔多通道操作装置(厦门,施爱德):有3个通道,分别作为观察孔、主刀主操作孔和助手操作孔,见图2。于脐下或左侧绕脐取3~4 cm切口,见图3。逐层进入腹腔后,置入配套的切口保护套,并将单孔多通道操作装置口于切口保护套上,建立气腹,维持压力在12~15 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)之间,见图4。于右侧锁骨中线肋缘下置入5 mm戳卡,作为副操作孔及引流管位置;悬吊肝脏。

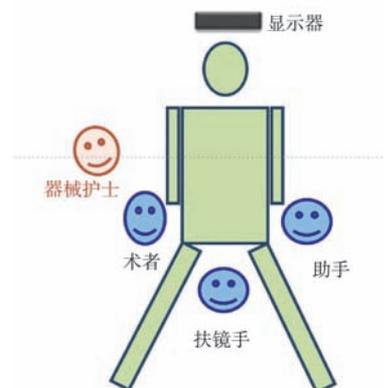


图1 手术站位示意图

2. 手术步骤:用超声刀剪开胃结肠韧带进入网膜囊,沿横结肠往脾曲游离,显露脾脏下极和胰尾,定位胃网膜左血管,于根部结扎胃网膜左血管,清扫No.4sb淋巴结,见图5;沿胃大弯清扫No.4d淋巴结;沿横结肠往结肠肝曲游离,分离胃系膜和横结肠系膜,于胰颈下缘定位胃网膜右静脉,于十二指肠肠上前静脉汇入点上方结扎胃网膜右静脉,定位胃网膜右动脉并于根部结扎,清扫No.6淋巴结,见图6;以胃十二指肠动脉为线索从幽门下区域向幽门上区域游离。用超声刀剪开肝十二指肠韧带游离十二指肠球部,用直线切割闭合器离断十二指肠球部,继续以胃十二指肠动脉为指引定位胃右动脉,于根部结扎并清扫No.5淋巴结;在胰腺上缘胰后间隙游离腹腔干、肝总动脉、脾动脉和胃左动静脉,结扎胃左血管,清扫No.9、No.8a、No.11p及No.7淋巴结,显露门静脉左侧壁,清扫No.12a淋巴结,见

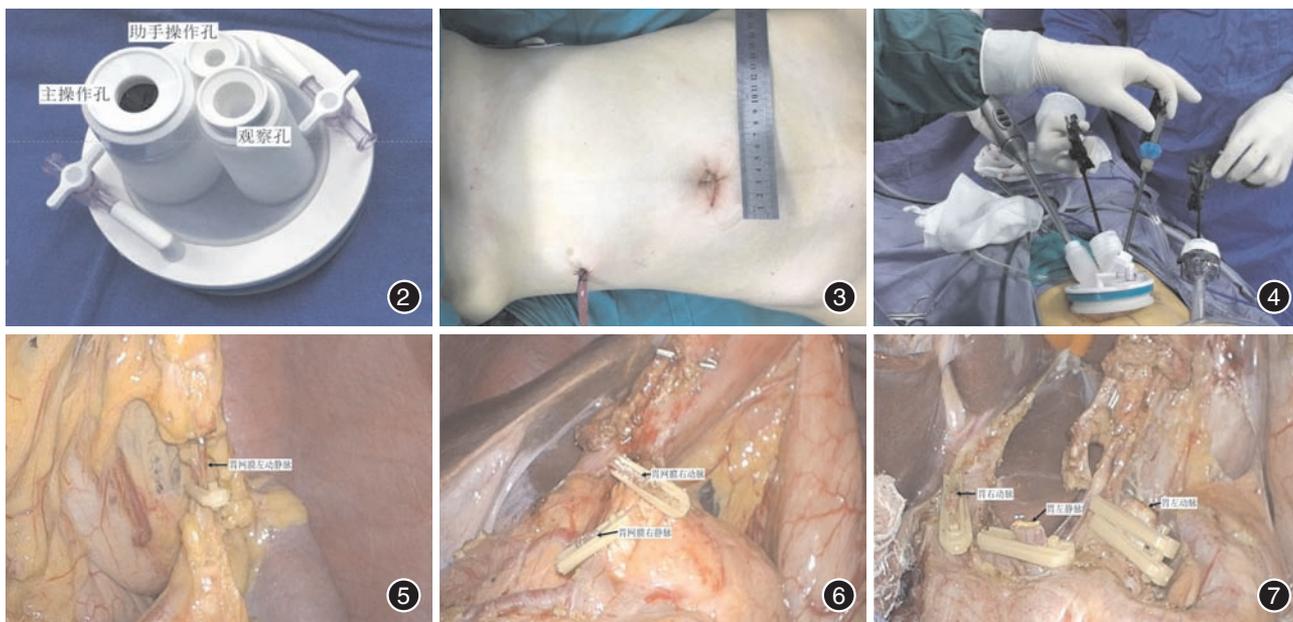


图2 单孔多通道操作装置 图3 于脐下或左侧绕脐取3~4 cm切口 图4 进入腹腔,置入切口保护套,安装单孔多通道操作装置
图5 结扎胃网膜左血管,清扫No.4sb淋巴结 图6 结扎胃网膜右动静脉,清扫No.6淋巴结 图7 结扎胃左血管,清扫No.9、No.8a、No.11p及No.7淋巴结,显露门静脉左侧壁,清扫No.12a淋巴结

图7;沿胃小弯游离清扫No.1、No.3淋巴结;于肿瘤近端4~5 cm用直线切割闭合器离断胃体,在腔内行Roux-en-Y吻合或Biloth II式吻合;最后,经右上腹副操作孔于胃空肠吻合口附近留置1根引流管。术中使用的操作器械均为常规腹腔镜操作器械。

三、观察指标

近期结局指标:手术时间、术中出血量、增加戳孔率、中转开腹率、淋巴结检出数目、术后首次排气时间、术后首次进食流质饮食时间、术后拔除引流管时间、术后住院时间、追加使用镇痛药物率及术后30 d内并发症发生率等。并发症采用Clavien-Dindo分级方法进行分类^[25]。美容评分(cosmetic scale, CS)^[26]由患者自评,分为3个问题:(1)伤口瘢痕满意程度评分:1为非常不满意,7为非常满意;(2)伤口瘢痕评分:1为反感,7为非常漂亮;(3)伤口瘢痕分级:1为最差,10为最好。3个问题的得分总和为最后评分,按照得分高低将满意度分为低(3~9分)、中(10~17分)、高(18~24分)。分数最低3分,最高24分,患者对自己美容效果的自我评价分数越高,说明患者对切口美容效果的满意度越高。

四、统计学方法

本研究采用SPSS 22.0统计软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的计量资料用中位数(四分位间距)表示,分类变量

用例和百分数表示。

结 果

本研究纳入的30例患者基线资料见表1。其中29例成功完成两孔法腹腔镜远端胃癌根治术;1例因合并十二指肠球部溃疡、局部粘连重,通过增加戳孔完成手术;无中转开腹手术。手术情况见表2。术后恢复情况见表3。

讨 论

减孔腹腔镜胃癌手术似乎是一种更“微创”的手术方式,戳孔数目的减少可能带来术后切口疼痛轻、美容效果好等微创效果。单孔腹腔镜手术是一种特殊类型的“极限”减孔腹腔镜手术,但是因为缺少对抗牵引、三角牵拉及器械冲突等因素,操作技术难度大,难以在临床推广^[18,28-30]。两孔法腹腔镜远端胃癌根治术在单孔的基础上增加一个操作孔,一定程度上能做到对抗牵引及三角牵拉,使得操作难度大大下降;同时,利用该操作孔作为引流管通道,不额外增加手术切口,使微创、美容与手术难度之间能达到一个相对平衡点。我们之前也报道了本中心应用自主研发的单孔多通道装置行两孔法腹腔镜远端胃切除、D₂淋巴结清扫术的技术可行性,而DPLDG在美容、疼痛方面更有优势^[24]。

表1 30例两孔法腹腔镜远端胃癌根治术患者基线资料

变量	全组(30例)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	51.0 \pm 10.0
性别(男/女,例)	14/16
体质指数(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	22.2 \pm 3.1
美国东部肿瘤协作组评分[例(%)]	
0	28(93.3)
1	2(6.7)
基础疾病[例(%)]	
高血压	4(13.3)
糖尿病	2(6.7)
心功能不全	1(3.3)
肝脏疾病	2(6.7)
肾脏疾病	2(6.7)
脑血管疾病	1(3.3)
美国麻醉医师协会(ASA)分级[例(%)]	
I	11(36.7)
II	19(63.3)
肿瘤临床TNM分期[例(%)] ^a	
0	2(6.7)
I	22(73.3)
II	3(10.0)
III	3(10.0)

注:^aTNM分期基于AJCC第7版胃癌TNM分期^[21]

表2 30例两孔法腹腔镜胃癌根治术患者手术情况

变量	全组(30例)
手术时间(min, $\bar{x} \pm s$)	197.8 \pm 46.9
术中出血量[ml, 中位数(四分位间距)]	30(31.25)
淋巴结检出数目(枚, $\bar{x} \pm s$)	38.7 \pm 14.1
肿瘤直径(cm, $\bar{x} \pm s$)	1.7 \pm 1.0
增加戳孔[例(%)]	1(3.3)
中转开腹手术[例(%)]	0
联合胆囊切除[例(%)]	1(3.3)
消化道重建方式[例(%)]	
Billroth II	3(10.0)
Roux-en-Y	27(90.0)
术中并发症 ^a	0
肿瘤病理TNM分期[例(%)] ^b	
0	5(16.7)
I	17(56.7)
II	4(13.3)
III	4(13.3)

注:^a采用Clavien-Dindo分级方法进行分类^[25];^b基于AJCC第7版胃癌TNM分期^[21]

文献报道,减孔或单孔腹腔镜手术,术后切口美容效果优于传统腹腔镜手术^[31]。本研究中,手术切口设计于脐下或左侧绕脐,引流管口位置位于右上腹,外观相对隐匿,所有入组患者美容评分除1例

表3 30例两孔法腹腔镜胃癌根治术患者术后恢复情况

变量	全组(30例)
首次排气时间(h, $\bar{x} \pm s$)	45.3 \pm 18.9
首次恢复全流食饮食时间(h, $\bar{x} \pm s$)	60.9 \pm 32.8
首次恢复半流食饮食时间(h, $\bar{x} \pm s$)	87.6 \pm 35.6
拔除腹腔引流管时间(h, $\bar{x} \pm s$)	101.8 \pm 58.0
疼痛评分 ^a (分, $\bar{x} \pm s$)	
术后6h	2.9 \pm 0.9
术后第1天	2.4 \pm 0.7
术后第2天	2.0 \pm 0.7
术后第3天	1.6 \pm 0.6
追加使用镇痛药物[例(%)]	6(20.0)
术后住院时间(d, $\bar{x} \pm s$)	6.1 \pm 2.1
术后30d并发症 ^b	
总并发症[例(%)]	5(16.7)
I级	0
II级	2(6.7)
IIIa级	3(10.0)
IIIb级	0
具体并发症[例(%)]	
腹腔出血	1(3.3)
淋巴漏	1(3.3)
肠梗阻	1(3.3)
腹腔感染	2(6.7)
切口长度(cm, $\bar{x} \pm s$)	5.4 \pm 1.1
美容评分(分, $\bar{x} \pm s$)	22.1 \pm 1.3
低[例(%), 3~9分]	0
中[例(%), 10~17分]	1(3.3)
高[例(%), 18~24分]	29(96.7)

注:^a采用视觉模拟疼痛评分法^[27];0~10分表示不同程度的疼痛,分数越高,表示疼痛程度越重;^b采用Clavien-Dindo分级方法进行分类^[25]

评分为“中”外,96.7%的患者美容评分均为高分,说明两孔腹腔镜手术有较好的美容效果。

术后切口疼痛轻,可能是DPLDG的另一个优势,切口数目少应该是其中一个主要原因。本研究联合ERAS流程管理,手术结束时常规行切口局部阻滞麻醉,术后予环氧化酶-2(COX-2)抑制剂预防性镇痛,恢复饮食后联合口服对乙酰氨基酚片,当视觉模拟疼痛评分(visual analogue scale, VAS)超过3分,可追加使用镇痛药物,术后VAS评分大部分在3分以内,80.0%的患者不需要追加使用镇痛药物,说明DPLDG联合ERAS镇痛管理能较好地减轻患者的术后疼痛。

淋巴结清扫是腹腔镜胃癌根治术的重点及难点。单孔腹腔镜手术由于缺少助手对抗牵引和三角牵拉,淋巴结清扫难度明显增加,且根据术者站位的不同,淋巴结清扫难点又有所不同。本研究采用两孔法,术者为右侧站位,主操作孔右手位于脐部,副操作孔左手位于右上腹,助手和扶镜手的通

道均位于脐部,腹腔镜镜头建议用 30°硬镜,可弯曲镜头在减孔(或单孔)腹腔镜手术中由于器械干扰,镜头不容易固定,从而导致术野显示不稳定。两孔法腹腔镜远端胃癌根治术的操作难度及特点较传统 5 孔及单孔有所不同:(1)No.4sb 淋巴结清扫:患者采用头高右侧卧位,术者左手用无损伤抓钳夹住胃结肠韧带向腹侧及头侧牵拉,利用横结肠重力自然向背侧下垂形成对牵,必要时助手用无损伤抓钳夹住横结肠系膜往背侧及右侧牵拉进一步形成张力,此时胃结肠韧带能达到类似传统 5 孔腹腔镜手术的“展平张紧”,术者右手超声刀能较容易地打开胃结肠韧带进入网膜囊;进入网膜囊后可用 1~2 块腹腔镜纱布置于胃后壁增加摩擦力,更好地显露胰尾,处理目标血管胃网膜左血管,清扫 No.4sb 淋巴结。(2)No.4d 淋巴结清扫:术者左手向头侧、腹侧牵拉大网膜,形成张力,右手用超声刀从张力最明显处由大弯侧远端向近端清扫。(3)No.6 淋巴结清扫:完成此步骤需分离胃系膜与横结肠系膜之间的融合筋膜间隙,传统 5 孔手术一般为左侧站位,离断胃结肠韧带后,助手左右手向头侧、腹侧牵拉胃及胃系膜,术者左手向尾侧牵拉横结肠系膜,形成“立体三角牵拉”,从横结肠系膜与胃窦后壁愈着处剪开,进入正确层面后从左向右进行拓展层面;而两孔法无法达到所谓的“立体三角牵拉”,离断胃结肠韧带后,术者左手向头侧、腹侧牵拉胃系膜,助手向左侧、尾侧牵拉横结肠系膜进行对抗牵引,术者右手于横结肠系膜偏右侧处辨认、找准层面,再进行拓展层面。(4)离断十二指肠:完成 No.6 淋巴结清扫后,沿胃十二指肠动脉(gastroduodenal artery, GDA)从幽门下向幽门上游离,大多数情况下难以从后方直接剪开肝十二指肠韧带、裸化十二指肠,可于 GDA 腹侧垫一块腹腔镜纱布并将肝十二指肠韧带顶起,将胃窦位置形态复原,术者左手牵拉肝十二指肠韧带,助手向尾侧牵拉十二指肠,术者右手用超声刀沿十二指肠球部进行裸化,此处为难点之一,将胃窦复原后术者右手超声刀几乎与肝十二指肠韧带平面平行,剪开肝十二指肠韧带存在一定的难度,解决的方法是从后方游离时尽可能的充分,转换到前方进行游离时仅需剪开薄薄的一层膜就能会师,另一个方法是术者的右手拿抓钳,向尾侧牵拉十二指肠,左手拿超声刀,此时超声刀与肝十二指肠韧带平面角度较大,进行游离比较容易,但此种方法对术者的左手熟练程度要求比较高;充分

游离十二指肠后使用直线切割闭合器离断十二指肠,两孔法操作时,闭合器从脐部进入,与十二指肠长轴角度接近 90°,如使用不可弯曲的直线切割闭合器,操作较传统 5 孔法更方便。本研究中有 1 例因为合并十二指肠球部溃疡,周围粘连、瘢痕重,在游离幽门上区域、裸化十二指肠球部时操作困难,无法顺利裸化、离断十二指肠,增加戳孔后用 5 孔法术后完成手术。所以,对于术前诊断合并十二指肠球部溃疡的患者,需慎重考虑是否选用两孔腹腔镜手术。(5)胰腺上缘清扫:由于胰体的隆起与脾动脉的下弧等解剖特点,左侧站位单孔或传统 5 孔手术时, No.11p 淋巴结清扫就显得比较困难;而本研究右侧站位两孔法,由于超声刀的方向与脾动脉走行交角较小,故 No.11p 淋巴结清扫难度反而要小一些;但是清扫 No.8a、No.12a 淋巴结时,需从肝总动脉往肝固有动脉远端游离并显露门静脉左侧壁,术者右手超声刀与肝固有动脉、门静脉的鞘外层面也接近平行,很难到达目标层面进行清扫,需要助手向尾侧、背侧压胰腺,术者左手抓钳向腹侧牵拉血管鞘外淋巴结组织,使得术者右手超声刀能进入血管鞘外间隙进行清扫。对于初学者,如此区域难以清扫,可选择分期为 cT₁bN₀M₀ 的病例,此类病例无需清扫 No.12a 淋巴结。(6)消化道重建:本研究中采用 Roux-en-Y 或 Billroth II 胃空肠吻合重建方式,传统 5 孔手术行全腹腔镜下胃空肠吻合时,需调整为右侧站位,闭合器从右下腹戳孔进入,角度与本研究两孔法手术差别不大,共同开口可选择用直线切割闭合器,亦可选择腹腔镜下手工缝合;行 Roux-en-Y 吻合时,空肠空肠侧侧吻合利用脐部切口在体外完成,可减少腹腔镜下的复杂操作。

DPLDG 作为一种微创手术,其术后恢复速度是一个重要指标。本研究结合 ERAS 流程管理,术后恢复排气和饮食以及术后住院时间等较报道的传统 5 孔腹腔镜手术及减孔(或两孔)腹腔镜手术快^[32]。因此,ERAS 流程管理可能加速 DPLDG 患者术后康复。术后 30 d 并发症是另一个重要评价指标。文献报道,减孔(或单孔)腹腔镜胃癌根治术总并发症发生率为 4.1%~42.9%,Ⅲ级以上并发症发生率为 4.1%^[29-30,33]。本组病例总并发症发生率为 16.7%,与文献报道相似。

综上,本研究表明,对于经验丰富的术者,针对早期胃癌或分期偏早的进展期胃癌,DPLDG 与传统 5 孔手术有相同的手术安全性,疼痛及美容方面更

有优势。然而,本研究是小样本、回顾性、非对照研究,需要前瞻性随机对照研究来进一步评估 DPLDG 的安全性及远期肿瘤学疗效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 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/jcco/hys220.
- [3] 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.
- [4] 吕泽坚,王俊江,李勇.腹腔镜远端胃癌根治性淋巴结清扫规范化实施探讨[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(8):857-861. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.08.004.
- [5] Kunisaki C, Ono HA, Oshima T, et al. Relevance of reduced-port laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer: a pilot study [J]. *Dig Surg*, 2012, 29(3):261-268. DOI:10.1159/000341677.
- [6] Kawamura H, Tanioka T, Shibuya K, et al. Comparison of the invasiveness between reduced-port laparoscopy-assisted distal gastrectomy and conventional laparoscopy-assisted distal gastrectomy [J]. *Int Surg*, 2013, 98(3):247-253. DOI:10.9738/INTSURG-D-12-00025.
- [7] Usui S, Tashiro M, Haruki S, et al. Triple-incision laparoscopic distal gastrectomy for the resection of gastric cancer: comparison with conventional laparoscopy-assisted distal gastrectomy [J]. *Asian J Endosc Surg*, 2014, 7(3):197-205. DOI:10.1111/ases.12109.
- [8] Kashiwagi H, Kumagai K, Monma E, et al. Dual-port distal gastrectomy for the early gastric cancer [J]. *Surg Endosc*, 2015, 29(6):1321-1326. DOI:10.1007/s00464-014-3827-9.
- [9] Kunisaki C, Makino H, Kimura J, et al. Application of reduced-port laparoscopic total gastrectomy in gastric cancer preserving the pancreas and spleen [J]. *Gastric Cancer*, 2015, 18(4):868-875. DOI:10.1007/s10120-014-0441-4.
- [10] Shibao K, Sato N, Higure A, et al. A new oval multichannel port to facilitate reduced port distal gastrectomy [J]. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 2015, 24(3):135-140. DOI:10.3109/13645706.2014.985684.
- [11] Kim SM, Ha MH, Seo JE, et al. Comparison of reduced port totally laparoscopic distal gastrectomy (Duet TLDG) and conventional laparoscopy-assisted distal gastrectomy [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(8):2567-2572. DOI:10.1245/s10434-014-4333-y.
- [12] Amin AT, Gabr A, Abbas H. Laparoscopy assisted distal gastrectomy for T1 to T2 stage gastric cancer: a pilot study of three ports technique [J]. *Updates Surg*, 2015, 67(1):69-74. DOI:10.1007/s13304-015-0279-2.
- [13] 杜广胜,江恩来,邱远,等.单孔加一孔腹腔镜全胃切除食管空肠π形吻合术治疗胃癌的可行性及初步技术经验[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2018, 21(5):556-563. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.05.014.
- [14] Inaki N. Reduced port laparoscopic gastrectomy: a review, techniques, and perspective [J]. *Asian J Endosc Surg*, 2015, 8(1):1-10. DOI:10.1111/ases.12163.
- [15] Omori T, Oyama T, Akamatsu H, et al. Transumbilical single-incision laparoscopic distal gastrectomy for early gastric cancer [J]. *Surg Endosc*, 2011, 25(7):2400-2404. DOI:10.1007/s00464-010-1563-3.
- [16] Lee Y, Kim HH. Single-incision laparoscopic gastrectomy for gastric cancer [J]. *J Gastric Cancer*, 2017, 17(3):193-203. DOI:10.5230/jgc.2017.17.e29.
- [17] 孔静,吴硕东,陈永生,等.经脐单孔腹腔镜手术用于早期胃癌D₂根治术的临床体会 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2013, 16(2):188-189. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2013.02.026.
- [18] 吴硕东,陈永生,刘彦伯.单切口腹腔镜胃手术的初步经验 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2018, 21(2):212-215. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.02.018.
- [19] 中国研究型医院学会机器人与腹腔镜外科专业委员会.胃癌胃切除手术加速康复外科专家共识(2016版) [J]. *中华消化外科杂志*, 2017, 19(1):14-17. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.01.003.
- [20] 陈创奇.加速康复外科理念下胃肠道手术放置引流管的争议与对策 [J]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2017(4):234-239. DOI:10.3969/j.issn.1674-7402.2017.04.003.
- [21] 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.
- [22] Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group [J]. *Am J Clin Oncol*, 1982, 5(6):649-655. DOI:10.1097/0000421-198212000-00014.
- [23] Mortensen K, Nilsson M, Slim K, et al. Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations [J]. *Br J Surg*, 2014, 101(10):1209-1229. DOI:10.1002/bjs.9582.
- [24] Lin T, Mou TY, Hu YF, et al. Reduced port laparoscopic distal gastrectomy with D2 lymphadenectomy [J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(1):246. DOI:10.1245/s10434-017-6066-1.
- [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] Dunker MS, Stiggelbout AM, van Hogeand RA, et al. Cosmesis and body image after laparoscopic-assisted and open ileocolic resection for Crohn's disease[J]. Surg Endosc, 1998, 12(11):1334-1340. DOI:10.1007/s004649900851.
- [27] Huskisson EC. Measurement of pain[J]. Lancet, 1974, 2(7889): 1127-1131. DOI:10.1016/S0140-6736(74)90884-8.
- [28] Lee B, Lee YT, Park YS, et al. Learning curve of pure single-port laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer [J]. J Gastric Cancer, 2018, 18(2):182-188. DOI:10.5230/jgc.2018.18.e20.
- [29] Omori T, Fujiwara Y, Moon J, et al. Comparison of single-incision and conventional multi-port laparoscopic distal gastrectomy with D2 lymph node dissection for gastric cancer: a propensity score-matched analysis[J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(Suppl 5):817-824. DOI:10.1245/s10434-016-5485-8.
- [30] Kim SM, Ha MH, Seo JE, et al. Comparison of single-port and reduced-port totally laparoscopic distal gastrectomy for patients with early gastric cancer[J]. Surg Endosc, 2016, 30(9):3950-3957. DOI:10.1007/s00464-015-4706-8.
- [31] Kunisaki C, Makino H, Yamaguchi N, et al. Surgical advantages of reduced-port laparoscopic gastrectomy in gastric cancer [J]. Surg Endosc, 2016, 30(12):5520-5528. DOI:10.1007/s00464-016-4916-8.
- [32] 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.
- [33] Kim HG, Kim DY, Jeong O. Transition from conventional to reduced-port laparoscopic Gastrectomy to treat gastric carcinoma: a single Surgeon's experience from a small-volume center[J]. J Gastric Cancer, 2018, 18(2):172-181. DOI:10.5230/jgc.2018.18.e18.

(收稿日期:2018-11-12)

(本文编辑:卜建红)

· 发明 · 改进 · 应用 ·

房氏腹腔镜下多功能锤在腹腔镜辅助直肠癌根治术中的应用

房学东 季福建 吴元玉

吉林大学中日联谊医院胃肠结直肠肛门外科, 长春 130033

通信作者:房学东, Email:fangxd@jlu.edu.cn

扫描二维码
观看视频

腹腔镜技术一个重要的变化就是体腔的进入方式以及器械的改革,正所谓“手巧不如家什妙”。大部分腹腔镜下器械的顶端均属钳口样,呈一尖端,对于一些软组织只能“含”钳,当做一些“顶”或“推”类的操作时,很容易损伤组织,甚至损伤隐藏在组织里的血管。正如开腹手术中常用的“花生米”一样,腹腔镜手术也应该有一种类似的手术器械,不但对组织损伤最小,还能使手术更加流畅顺利。“大锤”其设计理念如“花生米”,因它的顶端如一个大锤子,估命名为“大锤”,其尖端圆润光亮,易进入间隙层次内,所以在腹腔镜下对组织行推、挑、顶、剥等操作动作均不会对组织造成过度损伤,让整个手术过程更加流畅。本视频分享一例“大锤”在腹腔镜辅助直肠癌根治术中应用的病例,患者女性,61岁,体质指数22.5 kg/m²,术前诊断为T₂N₀M₀直肠癌。

“大锤”具体操作技巧如下:(1)探:对组织内部无法辨识时,可用大锤尝试探索,因大锤圆滑的特性,不会造成组织的损伤,并且有利于分离潜在的间隙。利用“探”,可找到正确的组织或者器官之间的层次,并保护各自的“膜”。(2)推:在一些粘连的组织上或是手术层次上,可使用大锤给予适当的推力,

以明确组织内是否有血管或是否进入正确的层面;再配合电剪刀的游离,使整个手术层面光滑清晰。(3)挑:无论是对于组织、器官(如子宫、胃、肝脏等)或是血管,都可以使用大锤挑起以方便操作,且不用担心其尖端会带来损伤。(4)顶:其作用与开腹手术中“花生米”的用法一致,术者及助手都可以根据当时的手术环境,给予组织甚至器官适当的顶推,尤其在盲视下,做该操作比任何镜下器械都安全。(5)压:在大肠结肠系膜的过程中,可使用大锤做下压的动作,其作用安全便捷,不会担心损伤周围的组织。(6)剥:其主要是配合电剪刀使用,大锤对组织的接触面较大且无创,在剥离组织时损伤较小,再配合电剪刀的切割,可使手术更加安全流畅。

本例患者术后恢复良好,第2天排气,第3天进全流食,第4天进半流食。第6天拔除引流管。

综上,一个好的手术利器不但增加了手术流畅性,对手术的安全性也提供了保障,随着对大锤在腹腔镜下的使用和相关经验的积累,相信其能为提高腹腔镜下手术质量提供帮助。

(收稿日期:2018-12-26)

(本文编辑:朱雯洁)

·论著·

腔内非离断式 Roux-en-Y 吻合术在腹腔镜全胃切除术消化道重建中的应用



扫码阅读电子版

沈祈远 杨常顺 王金泗 林孟波 蔡少鑫 李伟华

福建医科大学省立临床学院肿瘤外三科,福州 350001

沈祈远现在福建省漳州市医院普通外科 363000

沈祈远和杨常顺对本文有同等贡献

通信作者:李伟华,Email:liwh68@sina.com,电话:0591-88217150

【摘要】 目的 探讨腔内非离断式(Uncut) Roux-en-Y(URY)吻合术应用于腹腔镜全胃切除术消化道重建的安全性、可行性及近期疗效。**方法** 2015年11月至2018年1月间,福建省立医院肿瘤外科对67例胃癌患者行腹腔镜全胃切除术腔内URY吻合术重建消化道,男性41例,女性26例;年龄50~81(61.9±7.4)岁,体质指数(23.4±3.2) kg/m²;其中胃贲门部癌19例,胃体癌33例,胃底癌15例;肿瘤大小(3.4±2.3)cm;Borrmann I型22例,II型15例,III型21例,IV型9例;高、中分化腺癌29例,低分化腺癌23例,印戒细胞癌15例。行常规腹腔镜下胃癌D₂根治术后,采用Echelon-flex腔镜关节头直线型切割闭合器在幽门环下方2 cm闭合离断十二指肠,在食管胃结合部上方离断食管;腹腔镜直视下完成URY吻合消化道重建:(1)食管空肠侧侧吻合:食管闭合端左下缘开窗0.5 cm,距离Treitz韧带约25 cm处空肠上提至食管下端,在对系膜缘侧开窗0.5 cm,直线切割闭合器两臂分别经食管、空肠开窗处置入,切割闭合完成侧侧吻合;关闭食管空肠共同开口,完成食管空肠吻合,形成食管流出道。(2)空肠侧侧Braun吻合:分别距食管空肠吻合口约10 cm处输入袢近端空肠和35~40 cm输出袢远端空肠对系膜缘分别开窗0.5 cm,行近远端空肠侧侧吻合;关闭共同开口形成胆胰十二指肠液流出道。(3)闭合食管空肠吻合口输入袢空肠:距食管空肠吻合口2~3 cm输入袢空肠无刀片直线闭合器(ATS45NK)闭合,阻断胆胰十二指肠液反流。收集这组病例临床资料进行回顾性系列研究,观察手术及消化道功能恢复情况、围手术期并发症、术后营养状态;通过术后随访时的内镜及影像学检查,评估吻合口功能及肿瘤复发等相关指标。**结果** 67例患者均成功完成手术。手术时间(259.4±38.5) min,消化道重建时间(38.2±13.2) min,术中出血量(73.4±38.4) ml;淋巴结清扫数(36.2±14.2)枚,上切缘距肿瘤上缘(3.3±1.2) cm,上切缘距齿状线(1.2±0.7) cm,上切缘阳性1例(1.5%),经再次切除为阴性。辅助切口平均长度(3.2±0.4) cm。术后肠道排气时间(52.8±26.4) h,进食流质时间(64.8±28.8) h,术后住院时间(8.4±2.5) d。术后并发症发生率10.4%(7/67),其中Clavien-Dindo分级Ⅲa级4例,分别为食管空肠吻合口漏2例、十二指肠残端漏1例和腹腔感染1例,均予保守治疗痊愈。67例均完成随访,术后12个月营养指数为53.4±4.2,食管空肠吻合口直径(3.9±0.6) cm,Roux-en-Y滞留综合征发生率3.0%(2/67),反流性食管炎发生率4.5%(3/67),无食管空肠吻合口输入袢闭合再通,无吻合口狭窄、梗阻、无吻合口肿瘤复发。**结论** 腹腔镜全胃切除术腔内URY吻合术重建消化道安全可行,术后消化道功能恢复快,近期疗效好。

【关键词】 胃肿瘤; 全胃切除术; 消化道重建; 非离断式Roux-en-Y吻合**基金项目:**福建省自然科学基金(2015J01422);福建省医疗创新基金(2017-CX-2);福建省卫生计生委青年科研课题(2018-2-5);福建医科大学启航基金(2017XQ1151)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.01.008

Application of intracorporeal uncut Roux-en-Y anastomosis in digestive tract reconstruction after laparoscopic total gastrectomy

Shen Qiyuan, Yang Changshun, Wang Jinsi, Lin Mengbo, Cai Shaoxin, Li Weihua

Department of Oncology Surgery, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou 350001, China

Shen Qiyuan is working on The Third Department of General Surgery, Zhangzhou Hospital, Fujian Zhangzhou 363000, China

Shen Qiyuan and Yang Changshun are contributed equally to the article

Corresponding author: Li Weihua, Email:liwh68@sina.com, Tel:0591-88217150

【Abstract】 Objective To explore the safety, feasibility and short-term efficacy of intracavitary uncut Roux - en - Y (URY) anastomosis in digestive tract reconstruction following laparoscopic total gastrectomy (LTG). **Methods** From November 2015 to January 2018, 67 gastric cancer patients underwent intracavitary URY following LTG to reconstruct the digestive tract at Oncological Surgery Department of Fujian Provincial Hospital. There were 41 males and 26 females with age of 50 to 81 (61.9 ± 7.4) years and body mass index (BMI) of (23.4 ± 3.2) kg/m^2 . Among 67 patients, 19 were gastric cardia carcinomas, 33 were gastric body carcinomas, and 15 were gastric fundus carcinomas; tumor size was (3.4 ± 2.3) cm; 22 were Borrmann type I, 15 were type II, 21 were type III, and 19 were type IV; 29 were highly or moderately differentiated adenocarcinoma, 23 were lowly differentiated adenocarcinoma, and 15 were signet-ring cell carcinoma. After conventional laparoscopic D2 radical gastrectomy, the duodenum was closed and dissociated at 2 cm below the pyloric ring using the Echelon-flex endoscopic articulated linear Endo-GIA stapler, and the esophagus was dissociated above the esophagogastric junction (EGJ). URY and digestive tract reconstruction were performed under the direct vision of laparoscope: (1) Side-to-side esophagojejunostomy: An incision of 0.5 cm was made in the left lower edge of the esophageal closed end; jejunum about 25 cm distal away from the Treitz ligament was elevated to the lower end of esophagus; another incision of 0.5 cm was made in the contralateral of mesenteric side; both arms of the linear Endo-GIA stapler were inserted into the windows opened through esophagus and jejunum respectively to complete side-to-side anastomosis. The common opening of esophagus and jejunum was closed to complete esophagojejunostomy, forming the chyme outflow tract. (2) Side-to-side Braun jejunojejunostomy: Incisions of 0.5 cm were made in the proximal jejunum about 10 cm away from the esophagojejunal anastomosis and 35-40 cm away from the contralateral of mesenteric side of distal jejunum respectively for proximal-distal side-to-side jejunojejunostomy. The common opening was closed to form the biliopancreatic duodenal juice outflow tract. (3) Closure of the input loop jejunum in the esophagojejunal anastomosis: The input loop jejunum 2-3 cm away from the esophagojejunal anastomosis was closed using the non-blade linear stapler (ATS45NK), and the biliopancreatic duodenal juice reflux was blocked. Clinical data of these patients were collected for retrospective case series study. Surgical and digestive tract functional recovery, perioperative complications, as well as postoperative nutritional status were observed. Moreover, related indexes, such as anastomosis function and tumor recurrence were evaluated through endoscopic and imaging examinations during postoperative follows-up. **Results** All the 67 patients completed the surgery successfully. The mean operative time was (259.4 ± 38.5) minutes, digestive tract reconstruction time was (38.2 ± 13.2) minutes, intraoperative blood loss was (73.4 ± 38.4) ml, and number of harvested lymph node was 36.2 ± 14.2 . The mean distance from upper resection margin to upper tumor edge was (3.3 ± 1.2) cm, distance from upper resection margin to dentate line was (1.2 ± 0.7) cm, and 1 case had positive upper incisal margin, which became negative after the second resection. Moreover, the average length of the auxiliary incision was (3.2 ± 0.4) cm. The mean postoperative intestinal exhaust time was (52.8 ± 26.4) hours, time to liquid diet was (64.8 ± 28.8) hours, and postoperative hospital stay was (8.4 ± 2.5) days. The morbidity of postoperative complication was 10.4% (7/67). Among these 7 cases, 4 cases were grade IIIa of Clavien - Dindo classification, including 2 with esophagojejunal anastomosis leakage, 1 with duodenal stump leakage, and 1 with abdominal infection, and all these patients were recovered after conservative treatment. All the 67 patients were followed up. The mean nutrition index 12 months after surgery was 53.4 ± 4.2 , diameter of esophagojejunal anastomosis was (3.9 ± 0.6) cm, the incidence of Roux-en-Y stasis syndrome was 3.0% (2/67), and the incidence of reflux esophagitis was 4.5% (3/67). No patient had

recanalization of the closed input loop of esophagojejunal anastomosis, anastomotic stenosis, obstruction, or tumor recurrence at anastomosis. **Conclusion** Intracavitary URY anastomosis following LTG for digestive tract reconstruction is safe and feasible, leading to fast postoperative recovery of digestive tract function and favorable short-term efficacy.

【Key words】 Total gastrectomy; Digestive tract reconstruction; Uncut Roux-en-Y anastomosis

Fund program: Natural and Science Foundation of Fujian Province, China (2015J01422); Foundation for Medical Innovation of Fujian Province (2017-CX-2); Youth scientific research project of Fujian Provincial Health and Family Planning Commission (2018-2-5); Sail Fund of Fujian Medical University(2017XQ1151)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.01.008

随着腹腔镜胃癌手术水平的提高和手术器械不断发展以及术者微创意识的加强,完全腹腔镜胃癌手术因具有创伤小、术后胃肠道功能恢复快及住院时间短等优势,得到越来越广泛的应用^[1-2]。目前,腹腔镜全胃切除后难点问题主要集中在消化道重建^[3]。如何选择一种相对安全、简单易行的消化道重建方式,一直是外科医师探索的热点^[4-7]。福建省立医院肿瘤外科于 2015 年 11 月至 2018 年 1 月间,采用腔内非离断式 Roux-en-Y(Uncut Roux-en-Y, URY)吻合术对 67 例胃癌患者进行腹腔镜全胃切除术后的消化道重建,现从手术操作相关因素和重建后消化道功能等方面进行总结分析,进一步探讨这种消化道重建方式的安全性和可行性。

资料与方法

一、病例资料

病例纳入标准:(1)术前病理检查确诊胃癌,无非治愈性因素;(2)肿瘤 TNM 分期为 I~III 期,胃中上部癌;(3)知情同意并接受全腹腔镜胃癌根治术,同时成功完成腹腔镜全胃切除术 D₂淋巴结清扫及腹腔镜下腔内 URY 吻合术重建消化道。排除标准:(1)术前临床分期或术后病理学分期检查证实为 IV 期胃癌;(2)中转开放手术或小切口辅助吻合病例;(3)因消化道穿孔、梗阻、出血等行急诊手术者。

根据上述标准,纳入 2015 年 11 月至 2018 年 1 月间在福建省立医院肿瘤外科收治的 67 例胃癌患者的临床资料进行回顾性病例系列研究。男性 41 例,女性 26 例;年龄 50~81(61.9±7.4)岁,体质指数(23.4±3.2) kg/m²。其中胃贲门部癌 19 例,胃体癌 33 例,胃底癌 15 例。肿瘤大小(3.4±2.3) cm; Borrmann I 型 22 例,II 型 15 例,III 型 21 例,IV 型

9 例;高、中分化腺癌 29 例,低分化腺癌 23 例,印戒细胞癌 15 例。所有患者对于本回顾性研究均获知情同意。

二、手术方法

所有患者采用气管插管全身麻醉,取头高足低,剪刀仰卧位。根据 2014 版《日本胃癌处理规约》行常规腹腔镜下胃癌 D₂根治术^[8]。常规手术均由同组手术医师完成。

Echelon-flex 腹腔镜关节头直线型切割闭合器(美国强生公司)在幽门环下方 2 cm 闭合离断十二指肠,见图 1a。依据胃镜标记,在食管胃结合部上方离断食管,见图 1b。腹腔镜直视下按如下步骤完成 URY 吻合消化道重建:(1)食管空肠侧侧吻合:食管闭合端左下缘开窗 0.5 cm,距离 Treitz 韧带约 25 cm 处空肠上提至食管下端,在对系膜缘侧开窗 0.5 cm,直线切割闭合器两臂分别经食管、空肠开窗处插入,闭合完成侧侧吻合,见图 1c 和图 1d;关闭食管空肠共同开口,见图 1e;完成食管空肠吻合,形成食管空肠流出道,见图 1f。(2)空肠侧侧 Braun 吻合:分别距食管空肠吻合口约 10 cm 处近端空肠和 35~40 cm 远端空肠对系膜缘分别开窗 0.5 cm,行近远端空肠侧侧吻合,见图 1g 和图 1h。关闭共同开口形成胆胰十二指肠液流出道,见图 1i。(3)闭合食管空肠吻合口输入袢空肠:距食管空肠吻合口 2~3 cm 输入袢空肠无刀片直线闭合器(ATS45NK,美国强生公司)闭合,阻断反流的胆胰十二指肠液,见图 1j。完成 URY 吻合,吻合示意图见图 2。

三、观察指标和随访方法

手术观察指标:淋巴结清扫数,切缘距离,切缘阳性率,手术时间,消化道重建时间,术中出血量,辅助切口长度。术后观察指标:肠道排气时间,进食流质时间,术后住院时间,术后并发症。术后门

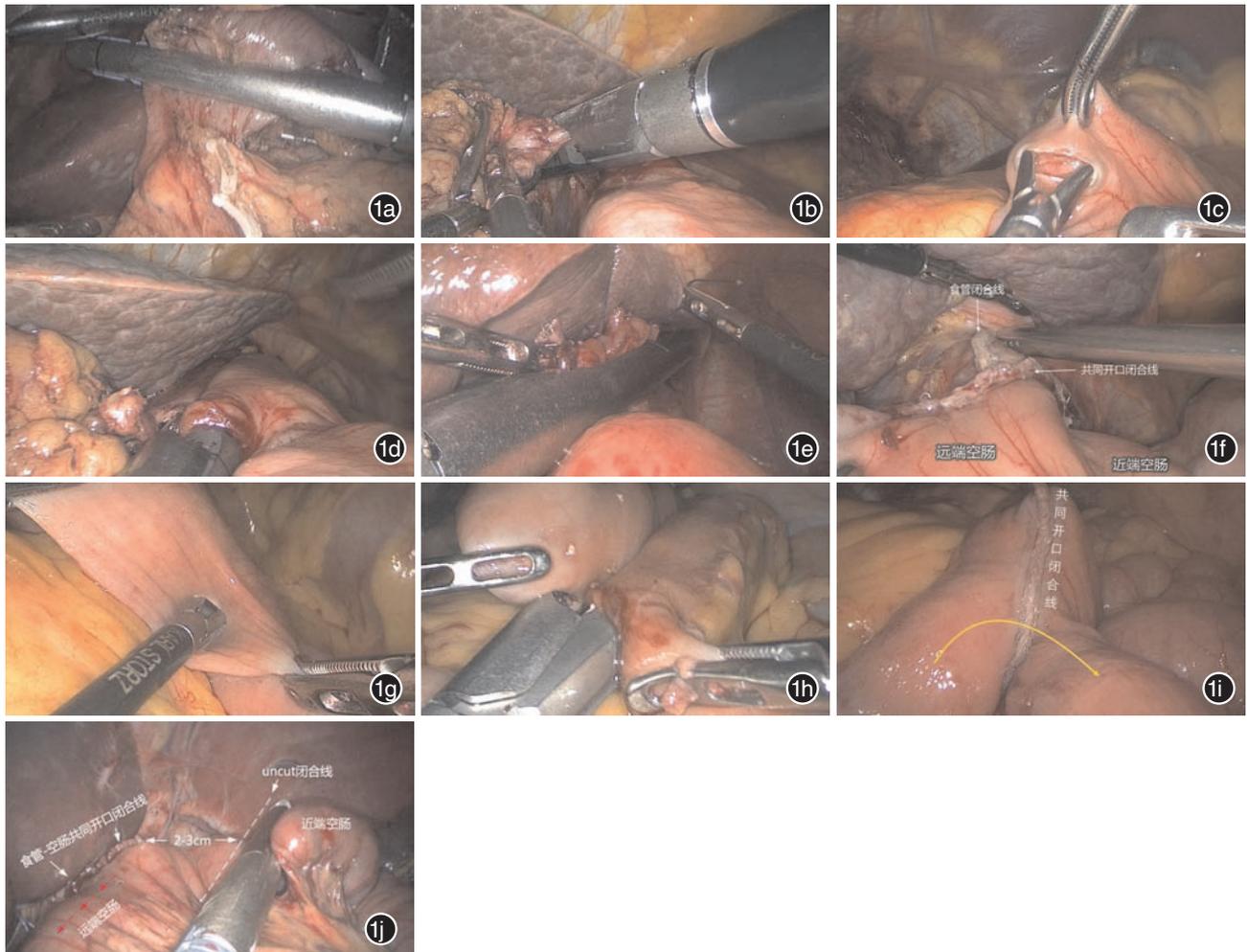


图1 腔内非离断式Roux-en-Y吻合术操作步骤 1a. 幽门环下方2 cm 直线切割闭合器离断十二指肠; 1b. 依据胃镜标记, 在食管胃结合部上方离断食管; 1c. 空肠对系膜缘侧开窗0.5 cm; 1d. 60 mm 直线切割闭合器吻合食管空肠; 1e. 以食管空肠前后闭合线起点连线为轴线, 关闭食管空肠共同开口; 1f. 完成食管空肠吻合形成食糜流出道; 1g. 分别距食管空肠吻合口约10 cm 处近端空肠和35~40 cm 远端空肠对系膜缘分别开窗0.5 cm; 1h. 60 mm 直线切割闭合器行近远端空肠侧侧吻合; 1i. 以空肠前后闭合线起点连线为轴线关闭肠肠共同开口形成胆胰十二指肠液流出道; 1j. 阻断胆胰十二指肠液流向食管空肠吻合口

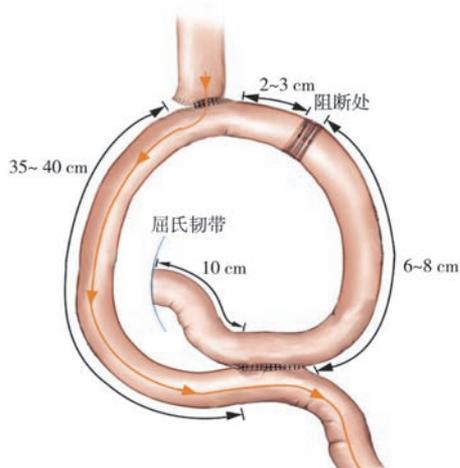


图2 非离断式(Uncut)Roux-en-Y吻合完成示意图(橘红色箭头示食物流动方向)(自绘)

诊随访观察指标: 消化道造影及胃镜检查评估吻合口情况; 检测并计算营养状况, 包括术后6个月血清白蛋白(serum albumin, ALB)、外周血淋巴细胞计数(total lymphocyte count, TLC)、预后营养指数(prognosis nutrition index, PNI) [计算方法: $PNI = ALB(g/L) + 5 \times TLC(\times 10^9/L)$]^[9-10]及肿瘤复发转移情况。随访截止日期为2018年4月。

结果

一、手术及术后情况

67例患者均完成腹腔镜下全胃切除D₂淋巴结清扫、腔内URY食管空肠吻合术。手术时间(259.4±38.5) min, 消化道重建时间(38.2±13.2) min, 术中出血量(73.4±38.4) ml, 术中清扫淋巴结数(36.2±

14.2)枚,上切缘距肿瘤上缘(3.3±1.2) cm,上切缘距齿状线(1.2±0.7) cm,其中上切缘阳性1例,经再次切除上切缘阴性;辅助切口长度(3.2±0.4) cm。术后初次肠道排气时间(52.8±26.4) h,初次进食流质时间(64.8±28.8) h,术后住院时间(8.4±2.5) d。

手术相关并发症发生率 10.4%(7/67),Clavien-Dindo 分级 I 级 1 例(1.5%),为辅助切口感染;II 级 2 例(3.0%),均为炎性肠梗阻。III a 级 4 例(6.0%),其中食管空肠吻合口漏 2 例,十二指肠残端漏 1 例,腹腔感染 1 例。所有患者均予保守治疗痊愈,无手术相关死亡。

二、随访结果

67 例患者均完成随访。全组患者 PNI:术前为 54.5±8.4,术后 6 个月时为 48.3±5.6,术后 12 个月时为 53.4±4.2。术后 6 个月时体质量丢失量为(3.3±3.0) kg,中度以上贫血 7 例(10.4%);术后 12 个月时体质量丢失量为(1.5±3.5) kg,只有 1 例(1.5%)中度以上贫血。

随访期间,2 例(3.0%)出现 Roux-en-Y 滞留综合征;3 例(4.5%)出现反流性食管炎,其中 A 级 2 例, B 级 1 例。术后 6 个月检查,全组患者无食管空肠吻合口输入袢闭合再通,无吻合口狭窄、梗阻,无吻合口肿瘤复发,见图 3 和图 4。食管空肠吻合口直径(3.9±0.6) cm。



图3 术后6个月消化道造影检查结果(黄色箭头提示食管空肠吻合口通畅,蓝色箭头指示非离断式(Uncut)闭合盲端未见再通)

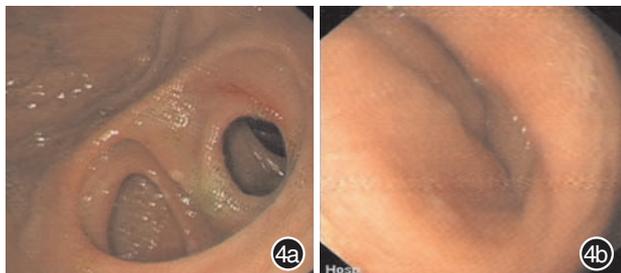


图4 术后胃镜检查所见 4a.术后6个月未见阻断处再通;4b.术后6个月时的吻合口情况

讨 论

Uyama 等^[11]最早于 2005 年报道完成全腹腔镜 URY 吻合术,即采用闭合而不离断空肠输入袢,阻断胆胰十二指肠液改进 Roux-en-Y 吻合术。我们通过前期的摸索,克服了学习曲线后于 2015 年 11 月开始开展全胃切除术后腹腔镜直视下 URY 吻合术。

腹腔镜直视下 URY 吻合术不改变气腹压力,操作视野好,依据肿瘤所在部位腹腔镜下充分精细游离和裸化食管下段,有利于保证足够的肿瘤切除距离和吻合食管的长度,避免肿瘤残留,本组上切缘距肿瘤上缘(3.3±1.2) cm,上切缘阳性仅占 1.5%,经再次切除为阴性,因而腹腔镜直视下对切缘可疑阳性标本取出检查后再吻合,可以保证肿瘤根治切缘安全。与小切口辅助不同,腹腔镜直视下 URY 吻合术采用直线切割闭合器完成,避免管型吻合器的置入需延长 Trocar 切口、食管残端置入底钉座困难、空肠管腔狭小管型吻合器置入困难等繁琐过程,简化手术操作,减少了重建时间^[12]。本组消化道重建时间为(38.2±13.2) min,与文献报道较为接近^[13-14]。无需因吻合扩大切口,减少患者疼痛感及镇痛药物的使用,有利促进患者早期下床活动。我们的结果表明,术后肠道排气时间和进食流质时间短,提示腔内直视下 URY 吻合更符合微创和加速康复的理念。

腔内 URY 吻合术操作技术方面,首先要熟练掌握直线切割闭合器的使用方法,根据组织厚度合理选择吻合钉的型号,对于减少吻合口出血、吻合口爆裂等并发症有重要意义。其次要充分理解正确的吻合方法和技巧,原则上避免在切割线间形成缺血区,导致吻合口组织缺血坏死。为保证吻合口宽度足够和通畅,侧侧吻合尽可能在小肠对系膜缘,关闭共同开口切割闭合线与肠管轴线垂直(可分别在切割闭合线两起点及两点中间各缝合 1 针提拉悬吊),避免发生吻合口漏或吻合口狭窄等并发症。吻合技术的难点在于食管-空肠以及空肠-空肠吻合,尤其是食管-空肠吻合,其效果将直接影响患者的预后及生活质量。通过腹腔镜下直视观察和检查 URY 吻合过程,可以避免盲目操作和吻合不确切所引发的严重并发症。腹腔镜直线切割闭合器 6 排吻合钉闭合止血效果更好,侧侧吻合时切割线与空肠肌纤维平行,损伤肌纤维数少,与管型吻合器横断损伤肌纤维数多不同,能有效避免瘢痕导致吻合口狭

窄发生,形成的吻合口径较大,本组食管空肠吻合口径(3.9±0.6) cm,没有出现吻合口出血和狭窄。本组手术相关并发症发生率 10.5%,其中食管空肠吻合口漏 3.0%,十二指肠残端漏 1.5%,低于文献报道^[15-16]。本组患者术后随访 12 个月时,大部分患者体质量和 PNI 恢复到接近术前水平,提示腔内 URY 吻合重建消化道术后消化、吸收功能良好,是腹腔镜全胃切除术后有效消化道重建方法。

尽管 Tu 等^[17]研究发现,URY 输入袢空肠阻断处可能出现复通并发症,导致严重反流性食管炎,再次改行 Roux-en-Y 手术而备受争议。我们应用无刀片直线闭合器(ATS45NK)6 排钉交替重叠,形成闭合区宽度约 1.0 cm,闭合输入袢空肠难以再通,术后随访时胃镜和消化道造影检查未发现复通。因此,ATS45NK 可以安全有效地阻断胆胰液反流,避免发生反流性食管炎,并保持空肠的连续性,保护十二指肠正常起搏电位向远端空肠扩布,有效减少 Roux-en-Y 滞留综合征(Roux-en-Y stasis syndrome, RSS)的发生。本组术后 RSS 发生率仅占 3.0%。

综上所述,应用腹腔镜直视下 URY 吻合术重建消化道,只要合理掌握吻合适应证和吻合技术,技术上安全可行。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 沈祈远和杨常顺:资料收集,论文撰写;王金泗、林孟波和蔡少鑫:参与研究全过程(包括手术、术后观察和随访并记录);李伟华:研究、策划、设计和指导,文章整体构思和修改完善

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Adachi Y, Shiraishi N, Shiromizu A, et al. Laparoscopy-assisted Billroth I gastrectomy compared with conventional open gastrectomy [J]. *Arch Surg*, 2000, 135(7): 806-810. DOI: 10.1001/archsurg.135.7.806.
- [3] 郑民华. 腹腔镜胃肠手术中消化道重建方式的选择和技术难点 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2011, 14(6): 399-402. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2011.06.001.
- [4] 马学强, 顾利虎, 江克翔, 等. 经口置入钉砧头系统(OrViil™)在全胃切除消化道重建中的应用 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2018, 21(7): 822-825. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.07.020.
- [5] Ito Y, Yoshikawa T, Fujiwara M, et al. Quality of life and nutritional consequences after aboral pouch reconstruction following total gastrectomy for gastric cancer: randomized controlled trial CCG1101 [J]. *Gastric Cancer*, 2016, 19(3): 977-985. DOI: 10.1007/s10120-015-0529-5.
- [6] Kwon IG, Son YG, Ryu SW. Novel Intracorporeal Esophagojejunostomy Using Linear Staplers During Laparoscopic Total Gastrectomy: π-Shaped Esophagojejunostomy, 3-in-1 Technique [J]. *J Am Coll Surg*, 2016, 223(3): e25-e29. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.06.011.
- [7] 王林俊, 徐皓, 徐泽宽. 全腹腔镜胃癌根治术消化道重建方法选择与评价 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(10): 1113-1116. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.10.006.
- [8] 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.
- [9] Nozoe T, Ninomiya M, Maeda T, et al. Prognostic nutritional index: a tool to predict the biological aggressiveness of gastric carcinoma [J]. *Surg Today*, 2010, 40(5): 440-443. DOI: 10.1007/s00595-009-4065-y.
- [10] Watanabe M, Iwatsuki M, Iwagami S, et al. Prognostic nutritional index predicts outcomes of gastrectomy in the elderly [J]. *World J Surg*, 2012, 36(7): 1632-1639. DOI: 10.1007/s00268-012-1526-z.
- [11] Uyama I, Sakurai Y, Komori Y, et al. Laparoscopy-assisted uncut Roux-en-Y operation after distal gastrectomy for gastric cancer [J]. *Gastric Cancer*, 2005, 8(4): 253-257. DOI: 10.1007/s10120-005-0344-5.
- [12] Noh SM. Improvement of the Roux limb function using a new type of "uncut Roux" limb [J]. *Am J Surg*, 2000, 180(1): 37-40. DOI: 10.1016/S0002-9610(00)00421-9.
- [13] Ahn SH, Son SY, Lee CM, et al. Intracorporeal uncut Roux-en-Y gastrojejunostomy reconstruction in pure single-incision laparoscopic distal gastrectomy for early gastric cancer: unaided stapling closure [J]. *J Am Coll Surg*, 2014, 218(1): e17-e21. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.09.009.
- [14] Kim JJ, Song KY, Chin HM, et al. Totally laparoscopic gastrectomy with various types of intracorporeal anastomosis using laparoscopic linear staplers: preliminary experience [J]. *Surg Endosc*, 2008, 22(2): 436-442. DOI: 10.1007/s00464-007-9446-y.
- [15] Lee J, Kim D, Kim W. Comparison of laparoscopy-assisted and totally laparoscopic Billroth-II distal gastrectomy for gastric cancer [J]. *J Korean Surg Soc*, 2012, 82(3): 135-142. DOI: 10.4174/jkss.2012.82.3.135.
- [16] Orsenigo E, Bissolati M, Succi C, et al. Duodenal stump fistula after gastric surgery for malignancies: a retrospective analysis of risk factors in a single centre experience [J]. *Gastric Cancer*, 2014, 17(4): 733-744. DOI: 10.1007/s10120-013-0327-x.
- [17] Tu BN, Sarr MG, Kelly KA. Early clinical results with the uncut Roux reconstruction after gastrectomy: limitations of the stapling technique [J]. *Am J Surg*, 1995, 170(3): 262-264. DOI: 10.1016/S0002-9610(05)80011-X.

(收稿日期: 2018-05-31)

(本文编辑: 卜建红)

·论著·

中国急性阑尾炎 2017年诊疗状况分析



扫码阅读电子版

吴婕¹ 徐新建² 徐皓³ 马刚⁴ 马驰⁵ 朱孝成⁶ 任泽强⁶ 吴旭东⁷ 陈英杰⁸
 翁延宏⁹ 胡立平¹⁰ 陈飞¹⁰ 蒋勇敢¹¹ 刘宏斌¹² 王明¹³ 杨振华¹⁴ 余雄¹⁵ 李良¹⁶
 张钦增¹⁷ 姚志刚¹⁸ 李为¹⁹ 苗建军²⁰ 杨鲤光²¹ 曹辉²² 陈帆²³ 吴建军²⁴ 王仕琛²⁵
 曾冬竹²⁶ 张军²⁷ 何永庆²⁸ 曹建良²⁹ 周文星³⁰ 蒋志龙³¹ 张东明³² 朱建伟³³
 岳文明³⁴ 张永奎³⁵ 侯俊岭³⁶ 钟飞³⁷ 王军炜³⁸ 蔡昶³⁹ 李宏燕⁴⁰ 廖卫顺⁴¹ 张海洋⁴²
 召日格图⁴³ 刘秦杰¹ 王之伟¹ 陈灿文¹ 任建安¹

¹解放军东部战区总医院普通外科,南京 210002; ²新疆医科大学第一附属医院普通外科,乌鲁木齐 830054; ³安徽省六安市人民医院普通外科 237005; ⁴山东省滕州市中心医院胃外科 277500; ⁵辽宁省大连市中心医院普通外科 116033; ⁶江苏省徐州医科大学附属医院普通外科 221002; ⁷山东省东营市人民医院普通外科 257091; ⁸福建省晋江市中医院重症医学科 362200; ⁹安徽省黄山首康医院普通外科 245000; ¹⁰江苏省盱眙县人民医院普通外科 211700; ¹¹南京市江北人民医院普通外科 210048; ¹²解放军联勤保障部队第九四〇医院普通外科,兰州 730050; ¹³山东省菏泽市立医院胃外科 274031; ¹⁴湖北宜昌市中心人民医院普通外科 443003; ¹⁵江西省九江市第一人民医院普通外科 332000; ¹⁶合肥市第二人民医院普通外科 230011; ¹⁷山东省枣庄矿业集团中心医院普通外科 277011; ¹⁸江苏省昆山市第三人民医院普通外科 215316; ¹⁹江苏省徐州市第一人民医院普通外科 221002; ²⁰解放军陆军第八十一集团军医院普通外科,河北省张家口 075000; ²¹山东省临沂市中心医院普通外科 276400; ²²安徽省淮南东方医院集团总医院普通外科 232001; ²³解放军联勤保障部队第九〇八医院普通外科,南昌 330002; ²⁴江苏省溧阳市人民医院普通外科 213300; ²⁵解放军联勤保障部队第九〇一医院普通外科,合肥 230031; ²⁶重庆医科大学附属第三医院消化疾病中心 401120; ²⁷吉林大学第四医院普通外科,长春 130011; ²⁸哈尔滨市阿城区人民医院普通外科 150300; ²⁹郑州大学第一附属医院急诊外科 450052; ³⁰南京市六合区人民医院普通外科 211500; ³¹江苏省泰兴市人民医院普通外科 225400; ³²内蒙古自治区包头市中心医院普通外科 014040; ³³江苏省南通大学附属医院胃外科 226001; ³⁴山东省临沂市人民医院普通外科 276003; ³⁵解放军陆军第七十二集团军医院普通外科,杭州 313000; ³⁶山东省枣庄市立医院胃外科 277101; ³⁷江西省大余县人民医院普通外科 341500; ³⁸江苏省泰兴市中医院普通外科 225400; ³⁹安徽省宿州市立医院普通外科 234000; ⁴⁰中国中医科学院广安门医院普通外科,北京 100053; ⁴¹安徽省郎溪县中医院普通外科 242100; ⁴²河南省南阳市中心医院普通外科 473009; ⁴³内蒙古医科大学附属医院腹部外科,呼和浩特 010017

通信作者:任建安,Email:jiananr@gmail.com,电话:025-80860108

【摘要】 目的 分析当前中国急性阑尾炎的诊疗现状。方法 采用问卷调查形式,回顾性收集全国43家医疗中心(按提供病例量排序:解放军东部战区总医院、新疆医科大学第一附属医院、安徽省六安市人民医院、山东省滕州市中心医院、辽宁省大连市中心医院、江苏省徐州医科大学附属医院、山东省东营市人民医院、福建省晋江市中医院、安徽省黄山首康医院、江苏省盱眙县人民医院、南京江北人民医院、解放军联勤保障部队第九四〇医院、山东省菏泽市立医院、湖北宜昌市中心人民医院、江西省九江市第一人民医院、合肥市第二人民医院、山东省枣庄矿业集团中心医院、江苏省昆山市第三人民医院、江苏省徐州市第一人民医院、解放军陆军第八十一集团军医院、山东省临沂

市中心医院、安徽省淮南东方医院集团总医院、解放军联勤保障部队第九〇八医院、江苏省溧阳市人民医院、解放军联勤保障部队第九〇一医院、重庆医科大学附属第三医院、吉林大学第四医院、黑龙江省阿城区人民医院、郑州大学第一附属医院、南京市六合区人民医院、江苏省泰兴市人民医院、内蒙古自治区包头市中心医院、江苏省南通大学附属医院、山东省临沂市人民医院、解放军陆军第七十二集团军医院、山东省枣庄市立医院、江西省大余县人民医院、江苏省泰兴市中医院、安徽省宿州市立医院、北京中国中医科学院广安门医院、安徽省郎溪县中医院、河南省南阳市中心医院、内蒙古医科大学附属医院)2017年全年急性阑尾炎住院治疗病例资料,通过统一汇总,对急性阑尾炎的诊断及治疗情况进行分析。**结果** 共纳入43家医疗中心8 766例急性阑尾炎患者的病历资料,其中男性4 711例(53.7%),中位年龄39岁,65岁以上患者958例(10.9%)。有5 677例(64.6%)接受1项及以上影像学检查,而有3 099例(35.4%)未接受任何影像学检查。本组接受药物治疗1 858例(21.2%),主要为联合硝基咪唑类药物的二联药物方案(1 107例,59.8%),其次为非硝基咪唑类的单药方案(451例,24.4%),还有无硝基咪唑类二联方案(134例,7.2%)、联合硝基咪唑类的三联方案(116例,6.3%)和单用硝基咪唑类方案(39例,2.1%)以及无硝基咪唑类的三联方案(3例,0.2%)。接受手术治疗者6 908例(78.8%),其中4 316例(62.5%)为腹腔镜阑尾切除术,2 589例(37.5%)为开腹手术;16岁以下(392例)或老年(> 65岁,258例)患者接受开腹手术的比例更高[分别占15.1%(392/2 589)和10.0%(258/2 589),与腹腔镜手术同年龄组的8.5%(367/4 316)和8.0%(347/4 316)相比, $\chi^2=91.415, P<0.001$; $\chi^2=15.915, P<0.001$]。复杂性阑尾炎患者行开腹手术者多于腹腔镜手术[26.7%(692/2 589)比15.6%(672/4 316), $\chi^2=125.726, P<0.001$]。腹腔镜与开腹手术的治愈率分别为100.0%和99.8%(2 585/2 589),差异无统计学意义($P=0.206$);术后并发症发生率分别为4.5%(121/2 589)与4.7%(196/4 316),差异也无统计学意义($\chi^2=0.065, P=0.799$),但腹腔镜手术组手术部位感染发生率更低(0.6%比1.7%, $\chi^2=17.315, P<0.001$)、住院时间更短[6(4~7) d比6(5~8) d, $U=4 384 348.0, P<0.001$];不过,住院花费更高(中位数12 527元比9 342元, $U=2 586 809.0, P<0.001$)。**结论** 急性阑尾炎诊断仍以临床为主,辅以影像学检查。阑尾切除术仍是目前最有效的治疗方案,腹腔镜阑尾切除术已成为主要的治疗术式,但抗感染药物治疗疗效亦十分理想。

【关键词】 急性阑尾炎; 阑尾切除术; 保守治疗; 预后

基金项目:江苏省社会发展重点项目(BE2016752);军事医学创新工程(16CXZ007)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.01.009

Status of diagnosis and management of acute appendicitis in 2017: a national multi-center retrospective study

Wu Jie¹, Xu Xinjian², Xu Hao³, Ma Gang⁴, Ma Chi⁵, Zhu Xiaocheng⁶, Ren Zeqiang⁶, Wu Xudong⁷, Chen Yingjie⁸, Weng Yanhong⁹, Hu Liping¹⁰, Chen Fei¹⁰, Jiang Yonggan¹¹, Liu Hongbin¹², Wang Ming¹³, Yang Zhenhua¹⁴, Yu Xiong¹⁵, Li Liang¹⁶, Zhang Xinzeng¹⁷, Yao Zhigang¹⁸, Li Wei¹⁹, Miao Jianjun²⁰, Yang Liguang²¹, Cao Hui²², Chen Fan²³, Wu Jianjun²⁴, Wang Shichen²⁵, Zeng Dongzhu²⁶, Zhang Jun²⁷, He Yongqing²⁸, Cao Jianliang²⁹, Zhou Wenxing³⁰, Jiang Zhilong³¹, Zhang Dongming³², Zhu Jianwei³³, Yue Wenming³⁴, Zhang Yongxi³⁵, Hou Junling³⁶, Zhong Fei³⁷, Wang Junwei³⁸, Cai Chang³⁹, Li Hongyan⁴⁰, Liao Weishun⁴¹, Zhang Haiyang⁴², Zhaori Getu⁴³, Liu Qinjie¹, Wang Zhiwei¹, Chen Canwen¹, Ren Jianan¹

¹Department of General Surgery, Medical School of Nanjing University, Jinling Hospital, Jiangsu Nanjing 210002, China; ²Department of General Surgery, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang Urumuqi 830054, China; ³Department of General Surgery, Lu'an People's Hospital, Anhui Lu'an 237005, China; ⁴Department of Gastrointestinal Surgery, Tengzhou Central People's Hospital, Shandong Tengzhou 277500, China; ⁵Department of General Surgery, Dalian Central Hospital, Liaoning Dalian 116033, China; ⁶Department of General Surgery, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu Xuzhou 221002, China; ⁷Department of General Surgery, Dongying People's Hospital, Shandong Dongying 257091, China; ⁸Department of Critical Care Medicine, Jinjiang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Fujian Jinjiang 362200, China; ⁹Department of General Surgery, Huangshan Shoukang Hospital, Anhui Huangshan 245000, China; ¹⁰Department of General Surgery, Xuyi People's Hospital, Jiangsu Xuyi 211700, China; ¹¹Department of General Surgery, Jiangbei People's Hospital, Jiangsu Nanjing 210048, China; ¹²Department of General Surgery, The 940th Hospital of the

Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Gansu Lanzhou 730050, China; ¹³Department of Gastrointestinal Surgery, Heze Municipal Hospital, Shandong Heze 274031, China; ¹⁴Department of General Surgery, The First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University, Hubei Yichang 443003, China; ¹⁵Department of General Surgery, the Affiliated Jiujiang Hospital of Nanchang University, Jiangxi Jiujiang 332000, China; ¹⁶Department of General Surgery, The Second People's Hospital of Hefei, Anhui Hefei 230011, China; ¹⁷Department of General Surgery, Affiliated Shandong Energy Zaozhuang Mining Group Central Hospital, Shandong Zaozhuang 277011, China; ¹⁸Department of General Surgery, The Third People's Hospital of Kunshan City, Jiangsu Kunshan 215316, China; ¹⁹Department of General Surgery, Xuzhou First People's Hospital, Jiangsu Xuzhou 221002, China; ²⁰Department of General Surgery, The 81st Group Army Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Hebei Zhangjiakou 075000, China; ²¹Department of General Surgery, Linyi Central Hospital, Shandong Linyi 276400, China; ²²Department of General Surgery, The General Hospital of Huainan Eastern Hospital Group, Anhui Huainan 232001, China; ²³Department of General Surgery, The 908th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Jiangxi Nanchang 330002, China; ²⁴Department of General Surgery, Liyang People's Hospital, Jiangsu Liyang 213300, China; ²⁵Department of General Surgery, The 901th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Anhui Hefei 230031, China; ²⁶Department of General Surgery, The Digestive Disease Center of The Third Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing 401120, China; ²⁷Department of General Surgery, The Fourth Hospital of Jilin University, Jilin Changchun 130011, China; ²⁸Department of General Surgery, Acheng People's Hospital, Heilongjiang Harbin 150300, China; ²⁹Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Henan Zhengzhou 450052, China; ³⁰Department of General Surgery, Nanjing Luhe People's Hospital, Jiangsu Nanjing 211500, China; ³¹Department of General Surgery, Taixing Municipal People's Hospital, Jiangsu Taixing 225400, China; ³²Department of General Surgery, Baotou Central Hospital, Inner Mongolia Baotou 014040, China; ³³Department of Gastrointestinal Surgery, The Affiliated Hospital Nantong University, Jiangsu Nantong 226001, China; ³⁴Department of General Surgery, Linyi People's Hospital, Shandong Linyi 276003, China; ³⁵Department of General Surgery, The 72st Group Army Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Zhejiang Hangzhou 313000, China; ³⁶Department of Gastrointestinal Surgery, Zaozhuang Municipal Hospital, Shandong Zaozhuang 277101, China; ³⁷Department of General Surgery, People's Hospital of Dayu County, Jiangxi Ganzhou 341500, China; ³⁸Department of General Surgery, Taixing City Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Taixing 225400, China; ³⁹Department of General Surgery, Suzhou Municipal Hospital, Anhui Suzhou 234000, China; ⁴⁰Department of General Surgery, Guang'anmen Hospital, Beijing 100053, China; ⁴¹Department of General Surgery, Langxi County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Anhui Langxi 242100, China; ⁴²Department of General Surgery, Nanyang Central Hospital, Henan Nanyang 473009, China; ⁴³Department of Abdominal Surgery, People's Hospital Affiliated to Inner Mongolia Medical University, Inner Mongolia Hohhot 010017, China

Corresponding author: Ren Jianan, Email: JiananR@gmail.com, Tel: 025-80860108

【Abstract】 Objective To analyze the current status of diagnosis and management of acute appendicitis (AA) in China. **Methods** Questionnaire survey was used to retrospectively collect data of hospitalized patients with AA from 43 medical centers nationwide in 2017 (Sort by number of cases provided: Jinling Hospital of Medical School of Nanjing University, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Lu'an People's Hospital, Tengzhou Central People's Hospital, Dalian Central Hospital, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Dongying People's Hospital, Jinjiang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Huangshan Shoukang Hospital, Xuyi People's Hospital, Nanjing Jiangbei People's Hospital, Lanzhou 940th Hospital of PLA, Heze Municipal Hospital, The First College of Clinical Medical Science of China Three Gorges University, Affiliated Jiujiang Hospital of Nanchang University, The Second People's Hospital of Hefei, Affiliated Central Hospital of Shandong Zaozhuang Mining Group, The Third People's Hospital of Kunshan City, Xuzhou First People's Hospital, The 81st Group Army Hospital of PLA, Linyi Central Hospital, The General

Hospital of Huainan Eastern Hospital Group, The 908th Hospital of PLA, Liyang People's Hospital, The 901th Hospital of Joint Logistic Support Force, The Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, The Fourth Hospital of Jilin University, Harbin Acheng District People's Hospital, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Nanjing Luhe People's Hospital, Taixing Municipal People's Hospital, Baotou Central Hospital, The Affiliated Hospital of Nantong University, Linyi People's Hospital, The 72st Group Army Hospital of PLA, Zaozhuang Municipal Hospital, People's Hospital of Dayu County, Taixing City Hospital of Traditional Chinese Medicine, Suzhou Municipal Hospital, Beijing Guang'anmen Hospital, Langxi County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanyang Central Hospital, The Affiliated People's Hospital of Inner Mongolia Medical University). The diagnosis and management of AA were analyzed through unified summary. Different centers collected and summarized their data in 2017 and sent back the questionnaires for summary. **Results** A total of 8766 AA patients were enrolled from 43 medical centers, including 4 711 males (53.7%) with median age of 39 years and 958 (10.9%) patients over 65 years old. Of 8 776 patients, 5 677 cases (64.6%) received one or more imaging examinations, and the other 3 099 (35.4%) did not receive any imaging examination. A total of 1 858 (21.2%) cases received medical treatment, mainly a combination of nitroimidazoles (1 107 cases, 59.8%) doublet regimen, followed by a single-agent regimen of non-nitroimidazoles (451 cases, 24.4%), a nitroimidazole-free doublet regimen (134 cases, 7.2%), a triple regimen of combined nitroimidazoles (116 cases, 6.3%), nitroimidazole alone (39 cases, 2.1%) and nitroimidazole-free triple regimen (3 cases, 0.2%). Of the 6 908 patients (78.8%) who underwent surgery, 4 319 (62.5%) underwent laparoscopic appendectomy and 2589 (37.5%) underwent open surgery. Ratio of laparotomy was higher in those patients under 16 years old (392 cases) or over 65 years old (258 cases) [15.1%(392/2 589) and 10.0%(258/2 589), respectively, compared with 8.5%(367/4 316) and 8.0%(347/4 316) in the same age group for laparoscopic surgery, $\chi^2=91.415$, $P<0.001$; $\chi^2=15.915$, $P<0.001$]. Patients with complicated appendicitis had higher ratio of undergoing open surgery as compared to those undergoing laparoscopic surgery [26.7%(692/2 589) vs. 15.6%(672/4 316), $\chi^2=125.726$, $P<0.001$]. The cure rates of laparoscopic and open surgery were 100.0% and 99.8% (2 585/2 589) respectively without significant difference ($P=0.206$). Postoperative complication rates were 4.5%(121/2 589) and 4.7%(196/4 316) respectively, and the difference was not statistically significant ($\chi^2=0.065$, $P=0.799$). The incidence of surgical site infection was lower (0.6% vs. 1.7%, $\chi^2=17.315$, $P<0.001$), and hospital stay was shorter [6(4-7) days vs. 6(5-8) days, $U=4 384 348.0$, $P<0.001$] in the laparoscopic surgery group, while hospitalization cost was higher (median 12 527 yuan vs. 9 342 yuan, $U=2 586 809.0$, $P<0.001$). **Conclusions** The diagnosis of acute appendicitis is still clinically based, supplemented by imaging examination. Appendectomy is still the most effective treatment at present. Laparoscopic appendectomy has become the main treatment strategy, but anti-infective drugs are also very effective.

【Key words】 Acute appendicitis; Appendectomy; Conservative treatment; Prognosis

Fund program: Key Project of Jiangsu Social Development (BE2016752); Innovation Project of Military Medicine (16CXZ007)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.01.009

急性阑尾炎是外科最常见的一类疾病。全球发病率每年为9~11/10 000人^[1]。阑尾炎的发病机制至今无统一论,涉及多种理论学说,包括感染、梗阻、神经痉挛、环境及基因等^[2-4]。1891年,由Mc Burney^[5]首次提出阑尾切除术,手术便成为阑尾炎治疗的金标准。但随着广谱抗感染药物的问世,以及手术可能带来的一系列并发症,临床医生开始重新思考阑尾炎的治疗策略。美国全国住院

样本(national inpatient sample, NIS)数据显示,2010—2014年阑尾炎非手术治疗较10年前呈上升趋势^[6]。近年来,阑尾炎的诊断、治疗、以及患者对治疗方案的选择倾向,都引起全球范围内研究者的关注。但国内相关文献以单中心、小样本研究居多,缺乏宏观反映中国急性阑尾炎发病类型、诊断及治疗等现状的研究。因此,本研究通过收集2017年43家中心的病例资料,对目前国内急性阑尾炎的诊治

做出较为全面的报道,旨在体现我国当前急性阑尾炎的诊疗现状。

资料与方法

一、研究对象

本研究纳入的全国43家医疗中心(按提供病例量排序:解放军东部战区总医院、新疆医科大学第一附属医院、安徽省六安市人民医院、山东省滕州市中心医院、辽宁省大连市中心医院、江苏省徐州医科大学附属医院、山东省东营市人民医院、福建省晋江市中医院、安徽省黄山首康医院、江苏省盱眙县人民医院、南京江北人民医院、解放军联勤保障部队第九四〇医院、山东省菏泽市立医院、湖北宜昌市中心人民医院、江西省九江市第一人民医院、合肥市第二人民医院、山东省枣庄矿业集团中心医院、江苏省昆山市第三人民医院、江苏省徐州市第一人民医院、解放军陆军第八十一集团军医院、山东省临沂市中心医院、安徽省淮南东方医院集团总医院、解放军联勤保障部队第九〇八医院、江苏省溧阳市人民医院、解放军联勤保障部队第九〇一医院、重庆医科大学附属第三医院、吉林大学第四医院、黑龙江省阿城区人民医院、郑州大学第一附属医院、南京市六合区人民医院、江苏省泰兴市人民医院、包头市中心医院、江苏省南通大学附属医院、山东省临沂市人民医院、解放军第七十二集团军医院、山东省枣庄市立医院、江西省大余县人民医院、江苏省泰兴市中医院、安徽省宿州市立医院、北京中国中医科学院广安门医院、安徽省郎溪县中医院、河南省南阳市中心医院、内蒙古医科大学附属人民医院)于2017年全年住院治疗的急性阑尾炎患者共计9 180例,排除有慢性阑尾炎病史者、药物保守治疗住院时间不足3 d者、确诊阑尾肿瘤或非阑尾部位的疾病者和以穿刺引流为主要治疗方案的病例,最终纳入8 766例。

二、数据收集

回顾性收集患者基本信息以及住院期间相关数据。

1. 临床基本资料:患者年龄、性别、体质指数(body mass index, BMI)以及基础疾病史。急性阑尾炎严重程度用Alvarado评分评估,评分 ≥ 5 分提示较严重^[7]。

2. 诊断相关信息:就诊时的症状与体征,影像学 and 实验室检查结果,诊断类型。

3. 治疗相关信息:治疗方式,包括手术治疗(术式及手术情况等)或非手术治疗(用药方案及疗程)。

4. 预后相关信息:治疗疗效评估、并发症发生率、住院时间、住院花费等。

三、统计学方法

使用SPSS 24.0统计软件进行分析,对计量资料进行正态性检验,显示均不符合正态分布,故采用中位数(四分位数)表示,采用Mann-Whitney *U*检验进行分析;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验或Fisher精确检验进行比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、临床基本资料

本研究纳入的8 766例急性阑尾炎患者中,男性4 711例(53.7%),女性4 055例(46.3%),全组中位年龄39(26~54)岁,其中,16岁以下患者891例(10.2%),65岁以上患者958例(10.9%),妊娠期妇女43例(0.5%),体质指数中位数22.6 kg/m²,无基础疾病病史者7 092例(80.9%)。手术治疗6 908例(78.8%,手术治疗组),药物治疗1 858例(21.2%,药物治疗组)。两种治疗方案组的人口学特征见表1。

二、诊断相关信息

本组患者在临床表现方面,90.0%(7 887/8 766)的患者具有典型的转移性右下腹疼痛,99.3%(8 704/8 766)和79.4%(6 956/8 766)的患者具有右下腹压痛和反跳痛。全组患者白细胞计数的中位数为 $12.20 \times 10^9/L$,C反应蛋白中位数为7.0 mg/L。83.3%(7 306/8 766)的患者急性阑尾炎Alvarado评分^[7]为5分及以上。根据阑尾穿孔或坏死与否,将疾病分为非复杂性阑尾炎与复杂性阑尾炎两大类,后者为阑尾发生坏死或穿孔或广泛性腹腔污染/感染^[8]。其中非复杂性阑尾炎6 959例(79.4%)。本组患者及不同治疗方式组诊断相关信息见表2。

三、手术治疗情况

在手术治疗组6 908例患者中,4 316例(62.5%)行腹腔镜阑尾切除术(腹腔镜手术组),2 589例(37.5%)行开腹手术(开腹手术组),两组患者基本信息资料的比较和术后情况以及住院费用情况的比较见表3。表3显示,12岁以下或老年(>65岁)患者接受开腹手术的比例更高($P < 0.001$)。女性患者接受腹腔镜手术者更多($P = 0.001$)。开腹手术组白

表 1 8 766 例急性阑尾炎患者总体情况以及手术治疗组与药物治疗组临床基本资料的比较[例(%)]

基本资料	全组(8 766 例)	手术治疗组(6 908 例)	药物治疗组(1 858 例)	统计值	P 值
年龄*[岁,中位数(四分位数)]	39(26~54)	37(25~53)	44(29~62)	$U=5\ 359\ 918.000$	<0.001
儿童[岁,中位数(四分位数)]	13(9~15)	12(9~15)	14(9~15)	$\chi^2=2.477^b$	0.116 ^b
≤12 岁[例(%)]	359(4.1)	314(4.5)	45(2.4)		
13~16 岁[例(%)]	532(6.1)	445(6.4)	87(4.7)		
成人[岁,中位数(四分位数)]	42(29~57)	41(29~55)	46(31~63)	$\chi^2=148.809^b$	<0.001 ^b
17~<36 岁[例(%)]	3 051(34.8)	2 488(36.0)	563(30.3)		
36~<56 岁[例(%)]	2 755(31.4)	2 195(31.8)	560(30.1)		
56~<65 岁[例(%)]	1 100(12.5)	855(12.4)	245(13.2)		
≥65 岁[例(%)]	958(10.9)	606(8.8)	352(18.9)		
性别[男,例(%)]	4 711(53.7)	3 799(55.0)	912(49.1)	$\chi^2=21.064$	<0.001
体质指数*[kg/m ² ,中位数(四分位数)]	22.6(20.6~24.7)	22.6(20.6~24.8)	22.5(20.6~24.6)	$U=2\ 337\ 214.500$	0.309
基础疾病数量[例(%)]				$\chi^2=67.129$	<0.001
无	7 092(80.9)	5 708(82.6)	1 384(74.5)		
1	1 189(13.6)	864(12.5)	325(17.6)		
2	369(4.2)	255(3.7)	114(6.1)		
3	97(1.1)	70(1.0)	27(1.5)		
4	19(0.2)	11(0.2)	8(0.4)		

注:表中统计数据为手术治疗组与药物治疗组的比较;*共有 11 例未追溯到年龄数据;^b为分类变量的统计值和 P 值;共 5 118 例含体质指数数据

表 2 本组急性阑尾炎患者总体及不同治疗方案组的诊断相关信息

临床资料	全组(8 766 例)	手术治疗组(6 908 例)	药物治疗组(1 858 例)
症状[例(%)]			
转移性右下腹痛	7 887(90.0)	6 297(91.2)	1 590(85.6)
食欲不振	2 440(27.8)	1 893(27.4)	547(29.4)
恶心呕吐	4 785(54.6)	3 849(55.7)	936(50.4)
腹胀	2 139(24.4)	1 681(24.3)	458(24.7)
全腹痛	126(1.4)	97(1.4)	29(1.6)
体征*[例(%)]			
右下腹压痛	8 704(99.3)	6 859(99.3)	1 845(99.3)
局部反跳痛	6 956(79.4)	5 529(80.0)	1 427(76.8)
结肠充气试验	619(7.1)	500(7.2)	119(6.4)
闭孔内肌试验	278(3.2)	219(3.2)	59(3.2)
腰大肌试验	290(3.3)	242(3.5)	48(2.6)
发热	960(11.0)	765(11.1)	195(10.5)
实验室检查[中位数(四分位数)]			
白细胞($\times 10^9/L$)	12.20(8.99~15.00)	12.40(9.19~15.20)	11.26(8.09~14.20)
C 反应蛋白(mg/L)	7.0(1.4~38.5)	7.0(1.5~40.0)	6.0(1.0~35.0)
Alvarado 评分 ^b [例(%)]			
≤4 分	1 460(16.7)	1 050(15.2)	410(22.1)
5~6 分	3 044(34.7)	2 390(34.6)	654(35.2)
≥7 分	4 262(48.6)	3 468(50.2)	794(42.7)
影像学诊断的种数[例(%)]			
0	3 099(35.4)	2 470(35.8)	629(33.9)
1 种	1 728(19.7)	1 353(19.6)	375(20.2)
2 种	3 926(44.8)	3 076(44.5)	850(45.7)
3 种	13(0.1)	7(0.1)	6(0.3)
影像学检查类型[例(%)]			
B 超	4 784(54.6)	3 752(54.3)	1 032(55.5)
CT	4 808(54.8)	3 757(54.4)	1 051(56.6)
MRI	27(0.3)	17(0.2)	10(0.5)
分型[例(%)]			
非复杂性阑尾炎	6 959(79.4)	5 516(79.8)	1 443(77.7)
复杂性阑尾炎	1 583(18.1)	1 365(19.8)	218(11.7)
不确定	224(2.5)	27(0.4)	197(10.6)

注:表中统计数据为手术治疗组与药物治疗组的比较;*因患者可同时表现多种症状/体征,故总阳性数超过实际病例量;^b急性阑尾炎严重程度 Alvarado 评分^[7]

细胞计数及 Alvarado 评分患者比例均高于腹腔镜手术组($P=0.001$; $P<0.001$)。开腹手术组中接受两项影像学检查患者的比例(55.0%, 1 427/2 589)高于腹腔镜手术组(38.2%, 1 649/4 316)。疾病分布上,复杂性阑尾炎患者行开腹手术者更多(26.7%比15.6%, $P<0.001$)。虽然两组术后的并发症发生率以及治愈率差异没有统计学意义,但手术部位感染(surgical site infection, SSI)发生率及住院时间在腹腔镜手术组更低($P<0.001$),当然,腹腔镜手术组的住院花费要稍高于开腹手术组(12 527元比9 342元, $P<0.001$)。

四、药物治疗情况

根据药物治疗方案中有无使用硝基咪唑类药物以及药物种类数,将药物治疗方案分为6类,见

表4。其中联合硝基咪唑类药物的二联药物方案占总用药方案中的58.9%,但有38.0%为含酶抑制剂复合制剂;非硝基咪唑类的单药方案占24.4%,其中二、三代头孢类药物占49%;用药方案还包括以喹诺酮类药物(61.9%)及三代头孢(24.6%)为主的无硝基咪唑类的二联方案(7.2%)、联合硝基咪唑类的三联方案(6.2%)、硝基咪唑类单用方案(2.1%)及无硝基咪唑类的三联方案(0.2%)。

五、预后分析

由于药物治疗组的患者年龄偏大,基础疾病更多,加之药物治疗组和手术治疗组疾病类型分布不同,为排除以上混杂因素,对患者年龄、基础疾病及急性阑尾炎类型进行倾向性评分,重新得到药物治疗组和手术治疗组情况匹配的病例1 533例和1 538

表3 本组急性阑尾炎患者手术组基本信息和治疗情况以及腹腔镜手术组与开腹手术组治疗情况比较

临床资料	手术组 ^a (6 905例)	腹腔镜手术组(4 316例)	开腹手术组(2 589例)	统计值	P值
年龄 ^b [岁,中位数(四分位数)]	37(25~53)	38(26~53)	37(24~54)	$U=5\ 364\ 234.500$	0.009
儿童[例(%)]				$\chi^2=91.415$	<0.001
≤12岁	314(4.5)	87(2.0)	227(8.8)		
13~16岁	445(6.4)	280(6.5)	165(6.4)		
成人[例(%)]				$\chi^2=15.915$	<0.001
17~<36岁	2 487(36.0)	1 636(37.9)	851(32.9)		
36~<56岁	2 195(31.8)	1 424(33.0)	771(29.8)		
56~<65岁	854(12.4)	539(12.5)	315(12.2)		
≥65岁	605(8.8)	347(8.0)	258(10.0)		
性别[男,例(%)]	3 799(55.0)	2 307(53.5)	1 492(57.6)	$\chi^2=11.913$	0.001
体质指数[kg/m ² ,中位数(四分位数)]	22.6(20.6~24.8)	22.6(20.6~24.6)	22.7(20.6~25.0)	$U=1\ 710\ 434.500$	0.224
实验室检查[中位数(四分位数)]					
白细胞($\times 10^9/L$)	12.40(9.19~15.20)	12.27(8.99~15.06)	12.60(9.53~15.40)	$U=5\ 000\ 712.0$	0.001
C反应蛋白(mg/L)	7.0(1.5~40.0)	7.0(1.5~36.0)	7.7(1.6~46.0)	$U=466\ 532.500$	0.116
Alvarado评分 ^c [例(%)]				$\chi^2=43.100$	<0.001
≤4分	1 048(15.2)	737(17.1)	311(12.2)		
5~6分	2 389(34.6)	1 497(34.7)	892(34.5)		
≥7分	3 468(50.2)	2 082(48.2)	1 386(53.5)		
影像学诊断的种数[例(%)]				$\chi^2=285.489$	<0.001
0	2 469(35.8)	1 579(36.6)	890(34.4)		
1种	1 353(19.6)	1 083(25.1)	270(10.4)		
2种	3 076(44.5)	1 649(38.2)	1 427(55.1)		
3种	7(0.1)	5(0.1)	2(0.1)		
分型[例(%)]				$\chi^2=125.726$	<0.001
非复杂性阑尾炎	5 514(79.9)	3 621(83.9)	1 893(73.1)		
复杂性阑尾炎	1 364(19.8)	672(15.6)	692(26.7)		
不确定	27(0.4)	23(0.5)	4(0.2)		
院内并发症[例(%)]	318(4.6)	196(4.5)	121(4.7)	$\chi^2=0.0625$	0.799
手术部位感染[例(%)]	72(1.0)	27(0.6)	45(1.7)	$\chi^2=17.315$	<0.001
治愈率[例(%)]	6 899(99.9)	4 314(100.0)	2 585(99.8)	-	0.206 ^d
住院时间[d,中位数(四分位数)]	6(4~7)	6(4~7)	6(5~8)	$U=4\ 384\ 348.000$	<0.001
住院费用[元,中位数(四分位数)]	11 648(8 767~14 818)	12 527(10 167~15 341)	9 342(6 668~13 174)	$U=2\ 586\ 809.000$	<0.001

注:表中统计数据为腹腔镜手术组与开腹手术组的比较;^a有3例为其他手术方式,其中1例为经肠镜阑尾支架引流术,2例未说明,故手术组总病例数的6908例只有6905例参与分析;^b有5例未追溯到年龄数据;^c急性阑尾炎严重程度 Alvarado 评分^[7];^dFisher 精确概率法检验

例,两组治疗结局的比较见表 5。对于非复杂性阑尾炎患者,药物治疗疗效显著低于手术治疗组($P < 0.001$),还有 4.3%的中转手术率,但院内并发症的发生率更低($P=0.026$),且住院花费更少($P < 0.001$)。住院时间两组间差异也有统计学意义($P=0.006$)。对于复杂性阑尾炎患者,两组在治愈率、院内并发症发生率上差异均无统计学意义($P > 0.05$),但药物治疗组的住院时间更长($P < 0.001$),医疗花费显著低于手术组($P < 0.001$)。见表 5。

表 4 本组急性阑尾炎患者药物治疗具体种类以及各方案治疗的病例数[例(%)]

治疗方案	例数(1 850 例 ^a)
二联,联合硝基咪唑类药物	1 107(59.8)
β 内酰胺类 / β 内酰胺酶抑制剂	419(37.9)
三代头孢	250(22.6)
二代头孢	128(11.6)
单药,非硝基咪唑类	451(24.4)
三代头孢	186(41.2)
β 内酰胺类 / β 内酰胺酶抑制剂	83(18.4)
二代头孢	37(8.2)
二联,无硝基咪唑类	134(7.2)
喹诺酮类	83(61.9)
三代头孢	33(24.6)
β 内酰胺类 / β 内酰胺酶抑制剂	18(13.4)
三联,联合硝基咪唑类药物	116(6.3)
三代头孢	68(58.6)
一代头孢	48(41.4)
β 内酰胺类 / β 内酰胺酶抑制剂	30(25.9)
单用硝基咪唑类药物	39(2.1)
三联,无硝基咪唑类	3(0.2)

注:^a药物治疗组 1 858 例中,有 8 例无药物治疗方案。本表仅列出每大类方案中最常使用的前 3 类药物

讨 论

本研究首次实现了中国急性阑尾炎诊疗现状的全国性调查。参与的中心包含各级各类规模的医院,地区涵盖范围广,数据样本量大,可一定程度上反映出我国急性阑尾炎的诊疗现状。

急性阑尾炎是外科常见病。个体一生中发生阑尾炎的概率为 7%~8%,其中男性为 8.6%,女性为 6.9%^[9-10]。我国人口基数大,急性阑尾炎病例量极大。面对急腹症的病例,如何快速准确地做出诊断,是临床上的基本需求。阑尾炎的诊断仍主要根据病史和体格检查,以实验室检查和(或)影像学检查结果作为支持和鉴别。一项涵盖 44 个国家 116 个中心的 4 282 例阑尾炎患者全球观察性研究数据显示,有 28.8%的患者未接受任何影像学检查,43.3%的患者接受了 B 超检查,21.2% 接受了 CT 扫描,6.7% 同时使用了 B 超及 CT^[11]。这项全球多中心研究纳入的代表中国地区的中心仅有一家,很难体现我国的整体情况。本研究发现,本组患者未接受影像学检查者占 35.8%,同时接受两种影像学检查者占 44.8%,仅 19.7% 的患者接受 1 项影像学检查。我国 CT 及 B 超联合使用率约是全球平均水平的 6 倍。但一些学者认为,影像学检查并不能提高急性阑尾炎诊断的总体准确性,对于临床非典型急性阑尾炎患者,经验丰富的外科医生的临床诊断准确性与行 CT 扫描相当^[12-13]。虽然增加影像学检查使用率提高了阑尾炎诊断的准确性,减少了阴性阑尾切除率及非必要花费^[14]。但《柳叶刀》杂志 2015 年急诊外科专题系列——急性阑尾炎的诊治部分也

表 5 本组急性阑尾炎患者倾向性评分后匹配的手术治疗组与药物治疗组临床结局比较

临床结局	手术治疗组(1 533 例)	药物治疗组(1 538 例)	统计值	P 值
非复杂性阑尾炎	1 338	1 331		
院内并发症[例(%)]	51(3.8)	31(2.3)	$\chi^2=4.925$	0.026
治愈[例(%)]	1 338(100)	1 312(98.6)	$\chi^2=19.237$	<0.001
中转手术[例(%)]	0	57(4.3)		-
住院时间[d,中位数(四分位数)]	6(4~7)	6(4~8)	$U=834\ 770.0$	0.006
住院费用[元,中位数(四分位数)]	11 082(8 495~14 096)	4 728(3 261~7 026)	$U=181\ 826.0$	<0.001
复杂性阑尾炎	195	207		
院内并发症[例(%)]	13(6.7)	24(11.6)	$\chi^2=2.917$	0.088
治愈[例(%)]	194(99.5)	204(98.6)		0.624 ^a
中转手术[例(%)]	0	15(7.2)		-
住院时间[d,中位数(四分位数)]	7(5~9)	9(7~12)	$U=181\ 826.0$	<0.001
住院费用[元,中位数(四分位数)]	13 857(10 593~18 817)	7 566(5 407~11 350)	$U=5\ 605.0$	<0.001

注:^a表示为 Fisher 精确概率法检验;“-”表示无数据

建议,对于急性右下腹痛的病例,在病史及实验室检查评估基础上,诊断为阑尾炎可能性低的患者首选B超检查;无法确定时,进一步CT检查;阑尾炎可能性大的患者,建议行CT检查以验证并用于评估疾病类型^[15]。因此,国内亟需制定明确的诊断标准和操作流程,在基层医院与临床实践中推广并规范,既要避免延误诊断所致的治疗失败或过度治疗增加阑尾炎阴性切除率,也要避免过度检查造成的额外医疗负担。

本研究纳入的8 766例患者中,有79.0%接受了手术治疗,其中62.5%接受腹腔镜阑尾切除术。虽然本研究显示,腹腔镜阑尾切除术的费用高于开腹手术(12 527元比9 342元, $P<0.001$),但腹腔镜手术患者术后SSI发生率更低(0.6%比1.7%, $P<0.001$),治愈率相同。POSAW研究中接受腹腔镜手术的比例为51.7%^[11];在美国,阑尾切除术有约58%的患者为腹腔镜操作^[16]。因此,腹腔镜阑尾切除术已是急性阑尾炎的手术治疗的趋势。但另一方面,本研究中也发现,对于高龄、小儿、复杂性阑尾炎患者,国内医生更倾向于选择开腹手术。这与Sporn等^[17]的研究结果一致,即腹腔镜组的单纯性阑尾炎比例更高,在复杂性阑尾炎中,腹腔镜组的术中并发症发生率及住院费用更高。但对于老年患者,事实上,腹腔镜手术治疗更可能获益。一项回顾性纳入2 722例老年(>65岁)患者的研究显示,无论疾病类型,腹腔镜组的住院时间都更短,并发症更少,非复杂性阑尾炎老年患者的病死率甚至更低^[18]。除此之外,对于诊断不明确或肥胖患者,很多研究也已证实,腹腔镜手术都更具有安全性^[19-20]。综上,虽然腹腔镜阑尾切除术已被广泛接受,但两种术式各有利弊,需要由医生结合个人经验和患者疾病严重程度及其特点等因素来综合决定。

阑尾切除术目前仍是急性阑尾炎的首选治疗方案,虽可达到预期治疗效果,但其带来的并发症、医疗负担和医疗资源浪费是出乎意料的。在美国,阑尾炎住院治疗花费可达30亿美元/年^[21]。而其中阴性阑尾切除率达15%^[12]。加之广谱抗感染药物的出现,保守治疗的效益已引起世界各地研究者的广泛关注。无论是美国的非干预性研究数据、还是本文前面提到的文献^[11]调查结果都表明,阑尾炎保守治疗比例已显著升高,虽然仍为少数,仅4.3%~4.8%^[6,11]。在本研究中,国内平均阑尾炎保守药物治疗比例显著高于全球其他国家,且高达21.2%,当

次住院治疗有效率可达98.6%。药物治疗最大的问题即阑尾炎复发。不同研究中,阑尾炎1年复发率为5%~27%不等^[22-27]。由于本研究为回顾性研究,仅收集当次住院数据,故缺乏对药物治疗病例的随访结果,无法获得国内阑尾炎复发率的数据。这是国内研究中的空白,也是本团队正在开展的研究项目。

虽然国内药物治疗比例较其他国家更多,但存在用药方案繁多,缺乏规范等问题。阑尾炎药物治疗一般选择可同时覆盖厌氧菌及革兰阴性菌的用药方案。本研究发现,约有1/3药物治疗方案未覆盖到厌氧菌,而在剩余的2/3用药方案中,又有超过1/3的方案不符合联合用药规范,如含酶抑制剂复合制剂联合硝基咪唑类药物、三代头孢联合含酶抑制剂复合制剂及硝基咪唑类药物等。事实上,一些国际多中心研究的急性阑尾炎药物治疗方案也存在种类多且杂、抑或不指南推荐规范等问题^[22-27]。因此,确定能从药物治疗中获益的患者类型,如何更合理规范地用药,是急性阑尾炎未来急需开展的研究方向。

结语 本研究纳入2017年国内43家医疗中心急性阑尾炎住院病例资料,综合分析了目前国内急性阑尾炎的诊治现状,是目前国内相关数据中最大宗的报道。但受限于回顾性研究,未能涵盖全部患者的随访信息,在下一步的研究中我们将补充完善。急性阑尾炎药物治疗比例增加已成定势,如何明确药物治疗的指征,确定最佳用药方案,是保证急性阑尾炎治疗有效性和规范性、提高卫生经济效益的当务之急。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Ferris M, Quan S, Kaplan BS, et al. The global incidence of appendicitis: a systematic review of population - based studies [J]. *Ann Surg*, 2017, 266 (2) : 237 - 241. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002188.
- [2] Petroze RT. Global disease burden of conditions requiring emergency surgery [J]. *Br J Surg*, 2014, 101 (1) : e23. DOI: 10.1002/bjs.9376.
- [3] Lee JH, Park YS, Choi JS. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in South Korea: national registry data [J]. *J Epidemiol*, 2010, 20(2):97-105.
- [4] Ohene - Yeboah M, Abantanga FA. Incidence of acute appendicitis in Kumasi, Ghana [J]. *West Afr J Med*, 2009, 28 (2):122-125.

- [5] Mc Burney C. The Indications for early laparotomy in open - dicitis[J]. *Ann Surg*, 1891,13(4):233-254.
- [6] Horn CB, Tian D, Bochicchio GV, et al. Incidence, demographics, and outcomes of nonoperative management of appendicitis in the United States[J]. *J Surg Res*, 2018,223:251-258. DOI:10.1016/j.jss.2017.10.007.
- [7] Kalan M, Talbot D, Cunliffe WJ, et al. Evaluation of the modified Alvarado score in the diagnosis of acute appendicitis: a prospective study [J]. *Ann R Coll Surg Engl*, 1994,76(6):418-419.
- [8] Rossem CCV, Schreinemacher MHF, Geloven AAWV, et al. Antibiotic duration after laparoscopic appendectomy for acute complicated appendicitis [J]. *JAMA Surg*, 2016, 151(4):323-329. DOI:10.1001/jamasurg.2015.4236.
- [9] Stewart B, Khanduri P, McCord C, et al. Global disease burden of conditions requiring emergency surgery[J]. *Br J Surg*, 2014, 101(1):e9-e22. DOI:10.1002/bjs.9329.
- [10] Bennion RS, Baron EJ, Thompson JE, et al. The bacteriology of gangrenous and perforated appendicitis--revisited[J]. *Ann Surg*, 1990,211(2):165-171.
- [11] Sartelli M, Baiocchi GL, Di SS, et al. Prospective observational study on acute appendicitis worldwide (POSAW) [J]. *World J Emerg Surg*, 2018,13:19. DOI:10.1186/s13017-018-0179-0.
- [12] Park JS, Jeong JH, Lee JI, et al. Accuracies of diagnostic methods for acute appendicitis[J]. *Am Surg*, 2013,79(1):101-106.
- [13] Morris KT, Kavanagh M, Hansen P, et al. The rational use of computed tomography scans in the diagnosis of appendicitis [J]. *Am J Surg*, 2002,183(5):547-550.
- [14] Cuschieri J, Florence M, Flum DR, et al. Negative appendectomy and imaging accuracy in the Washington State Surgical Care and Outcomes Assessment Program [J]. *Ann Surg*, 2008,248(4):557-563. DOI:10.1097/SLA.0b013e318187aeca.
- [15] Bhangu A, Søreide K, Di SS, et al. Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management [J]. *Lancet*, 2015,386(10000):1278-1287. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00275-5.
- [16] Brügger L, Rosella L, Candinas D, et al. Improving outcomes after laparoscopic appendectomy: a population-based, 12-year trend analysis of 7446 patients[J]. *Ann Surg*, 2011,253(2):309-313. DOI:10.1097/SLA.0b013e3181fc9d53.
- [17] Sporn E, Petroski GF, Mancini GJ, et al. Laparoscopic appendectomy -- is it worth the cost? Trend analysis in the US from 2000 to 2005 [J]. *J Am Coll Surg*, 2009,208(2):179-185. e2. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2008.10.026.
- [18] Harrell AG, Lincourt AE, Novitsky YW, et al. Advantages of laparoscopic appendectomy in the elderly [J]. *Am Surg*, 2006, 72(6):474-480.
- [19] Moberg AC, Ahlberg G, Leijonmarck CE, et al. Diagnostic laparoscopy in 1043 patients with suspected acute appendicitis [J]. *Eur J Surg*, 1998,164(11):833-841. DOI:10.1080/110241598750005246.
- [20] Ciarrocchi A, Amicucci G. Laparoscopic versus open appendectomy in obese patients: A meta-analysis of prospective and retrospective studies[J]. *J Minim Access Surg*, 2014,10(1):4-9. DOI:10.4103/0972-9941.124451.
- [21] Davies GM, Dasbach EJ, Teutsch S. The burden of appendicitis-related hospitalizations in the United States in 1997 [J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2004,5(2):160-165. DOI:10.1089/sur.2004.5.160.
- [22] Salminen P, Pajanen H, Rautio T, et al. Antibiotic therapy vs appendectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: the APPAC randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2015,313(23):2340-2348. DOI:10.1001/jama.2015.6154.
- [23] Di SS, Sibilio A, Giorgini E, et al. The NOTA Study (Non Operative Treatment for Acute Appendicitis): prospective study on the efficacy and safety of antibiotics (amoxicillin and clavulanic acid) for treating patients with right lower quadrant abdominal pain and long-term follow-up of conservatively treated suspected appendicitis [J]. *Ann Surg*, 2014,260(1):109-117. DOI:10.1097/SLA.0000000000000560.
- [24] Hansson J, Körner U, Ludwigs K, et al. Antibiotics as first-line therapy for acute appendicitis: evidence for a change in clinical practice [J]. *World J Surg*, 2012,36(9):2028-2036. DOI:10.1007/s00268-012-1641-x.
- [25] Svensson JF, Patkova B, Almström M, et al. Nonoperative treatment with antibiotics versus surgery for acute nonperforated appendicitis in children: a pilot randomized controlled trial [J]. *Ann Surg*, 2015,261(1):67-71. DOI:10.1097/SLA.0000000000000835.
- [26] Vons C, Barry C, Maitre S, et al. Amoxicillin plus clavulanic acid versus appendectomy for treatment of acute uncomplicated appendicitis: an open - label, non - inferiority, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2011,377(9777):1573-1579. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60410-8.
- [27] Hansson J, Körner U, Khorram-Manesh A, et al. Randomized clinical trial of antibiotic therapy versus appendectomy as primary treatment of acute appendicitis in unselected patients [J]. *Br J Surg*, 2009,96(5):473-481. DOI:10.1002/bjs.6482.

(收稿日期:2018-09-10)

(本文编辑:卜建红)

·论著·

新辅助放化疗联合全盆腔脏器切除术 治疗原发性 T_{4b} 期直肠癌的 疗效分析



扫码阅读电子版

吴涛¹ 文龙¹ 张继新² 武颖超¹ 姜勇¹ 陈国卫¹ 汪欣¹ 黄珊君¹ 万远廉¹¹北京大学第一医院普通外科 100034; ²北京大学第一医院病理科 100034

通信作者:吴涛, Email: drwutao@aliyun.com, 电话: 010-83575153

【摘要】 **目的** 探讨新辅助放化疗联合全盆腔脏器切除术在原发性 T_{4b} 期直肠癌治疗中的价值。**方法** 采用回顾性队列研究方法,分析北京大学第一医院于 2008 年 1 月至 2015 年 12 月期间收治并行全盆腔脏器切除术(TPE)的原发性 T_{4b} 期直肠癌患者临床病理资料。纳入标准为:术前临床分期(cTNM)分期为 cT_{4b} 期的原发性直肠癌,且仅向前壁侵犯;肿瘤下缘距肛缘 10 cm 以内;接受 TPE 术,且病理证实为 R₀ 切除。排除复发性直肠癌、远处转移者以及合并非直肠肿瘤而行 TPE 者。按是否行新辅助放化疗(nCRT)分为 nCRT 组(13 例)和非 nCRT 组(18 例)。nCRT 组接受术前长程放疗(总剂量 50 Gy,分割 25 次),同步口服卡培他滨,在新辅助放化疗结束 6~8 周后行 TPE;非 nCRT 组则直接手术治疗。分析比较两组患者术中、术后及病理情况、以及局部复发情况,采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线并比较两组生存情况。**结果** 共纳入 31 例患者,nCRT 组 13 例,非 nCRT 组 18 例,两组患者年龄、病程时长、术前基础疾病、体质指数、吸烟比例以及肿瘤距肛缘的距离等基线资料的比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。nCRT 组与非 nCRT 组患者保肛比例分别为 30.8%(4/13)和 38.9%(7/18)($P=0.468$),中位术中出血量分别为 1 000 ml 和 800 ml($P=0.644$),手术时间分别为(531.7±137.2) min 和(498.0±90.1) min($P=0.703$),术后中位住院时间分别为 18 d 和 14 d($P=0.400$),术后 30 d 内并发症发生率分别为 23.1%(3/13)和 38.9%(7/18)($P=0.452$),术后腹腔脓肿发生率分别为 15.4%(2/13)和 0($P=0.168$),术后二次手术比率分别为 7.7%(1/13)和 11.1%(2/18)($P=1.000$),差异均无统计学意义。全组术后病理 ypT_{4b} 比例为 58.1%(18/31),其中 nCRT 组 53.8%(7/13),非 nCRT 组 61.1%(11/18),两组间差异无统计学意义($P=0.691$)。nCRT 组淋巴结清扫数目为(13.5±5.9)枚,明显少于非 nCRT 组(23.0±11.8)枚($P=0.013$)。nCRT 组中无病理完全缓解(ypCR)病例,13 例患者肿瘤消退分级(TRG)2、3、4、5 级分别为 1 例(7.7%)、6 例(46.2%)、5 例(38.5%)和 1 例(7.7%)。全组中位随访时间 33(2~115)个月,随访率 93.5%(29/31),nCRT 组与非 nCRT 组各失访 1 例。全组 3 年无病生存率为 43.5%,nCRT 和非 nCRT 组分别为 43.6% 和 43.3%,两组差异无统计学意义($P=0.833$);全组 3 年总体生存率为 51.1%,nCRT 和非 nCRT 组分别为 45.7% 和 54.7%,两组间差异亦无统计学意义($P=0.653$)。nCRT 和非 nCRT 组局部复发率分别为 8.3%(1/12)和 5.9%(1/17),远处转移率分别为 50.0%(6/12)和 41.2%(7/17),两组比较,差异均无统计学意义(分别 $P=1.000$ 和 $P=0.865$)。**结论** 对于通过联合脏器切除可达到 R₀ 切除的原发性 T_{4b} 期直肠癌,新辅助放化疗并未体现出肿瘤降期、降低局部复发率、改善生存率的优势,反而有增加术后并发症的趋势。

【关键词】 直肠肿瘤, T_{4b} 期; 新辅助放化疗; 全盆腔脏器切除术; 肿瘤消退分级

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.01.010

Efficacy analysis of neoadjuvant chemoradiotherapy combined with total pelvic exenteration in the treatment of primary T_{4b} rectal cancer

Wu Tao¹, Wen Long¹, Zhang Jixin², Wu Yingchao¹, Jiang Yong¹, Chen Guowei¹, Wang Xin¹, Huang Shanjun¹, Wan Yuanlian¹¹Department of General Surgery, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China; ²Department of Pathology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: Wu Tao, Email: drwutao@aliyun.com, Tel: 010-83575153

【Abstract】 Objective To investigate the value of neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT)

combined with total pelvic exenteration (TPE) in the treatment of primary T4b rectal cancer. **Methods** A retrospective cohort study was conducted to analyze the clinicopathological data of 31 patients with primary T4b rectal cancer who underwent TPE from January 2008 to December 2015 at Peking University First Hospital. Inclusion criteria: preoperative clinical stage (cTNM) was defined as cT4b primary rectal cancer with only front wall invasion; the lower edge of tumor was within 10 cm from the anal margin; TPE was performed; R0 resection was confirmed by pathology. Patients with recurrent rectal cancer, distant metastasis, and undergoing TPE for non-rectal tumors were excluded. Patients were divided into nCRT group and non-nCRT group according to whether receiving nCRT before surgery. The nCRT group received long course radiotherapy (total dose 50 Gy in 25 daily fractions) with concomitant chemotherapy (Capecitabine), and the surgery was performed 6-8 weeks after the neoadjuvant chemoradiation, while the non-nCRT group received surgery directly. The intraoperative, postoperative and pathological conditions and local recurrence were compared between the two groups. The survival curves were drawn by Kaplan-Meier method and the survival of two groups were compared. **Results** A total of 31 patients were enrolled, including 13 patients in the nCRT group and 18 patients in the non-nCRT group. The baseline data, such as age, duration of disease, preoperative basic disease, body mass index, smoking rate, and tumor distance from the anal margin, were not significantly different between the two groups (all $P>0.05$). In the nCRT group and non-nCRT group respectively, the ratio of anal preservation was 30.8% (4/13) and 38.9% (7/18) ($P=0.468$), the median intraoperative blood loss was 1 000 ml and 800 ml ($P=0.644$), the operation time was (531.7±137.2) minutes and (498.0±90.1) minutes ($P=0.703$), the median hospital stay was 18 days and 14 days ($P=0.400$), the morbidity of complications within 30 days after surgery was 23.1% (3/13) and 38.9% (7/18) ($P=0.452$), the incidence of postoperative abdominal abscess was 15.4% (2/13) and 0 ($P=0.168$), the proportion of secondary surgery was 7.7% (1/13) and 11.1% (2/18) ($P=1.000$), whose differences were not significantly different. The proportion of postoperative pathological pT4b in whole group was 58.1% (18/31), including 53.8% (7/13) in nCRT group and 61.1% (11/18) in non-nCRT group, which was not significantly different between the two groups ($P=0.691$). The number of harvested lymph node in nCRT group was 13.5±5.9, which was significantly less than 23.0±11.8 in non-nCRT group ($P=0.013$). There was no pathological complete remission (ypCR) case in nCRT group, and among 13 patients, tumor regression grade (TRG) of 2, 3, 4, and 5 was in 1 case (7.7%), 6 cases (46.2%), 5 cases (38.5%), and 1 case (7.7%), respectively. The median follow-up time was 33 (2 to 115) months, and the follow-up rate was 93.5% (29/31). One case was lost in both the nCRT group and non-nCRT group. The 3-year disease-free survival rate was 43.5% in pooled data, and was 43.6% and 43.3% in nCRT group and non-nCRT group respectively without significant difference ($P=0.833$). The 3-year overall survival rate was 51.1% in pooled data, and was 45.7% and 54.7% in nCRT group and non-nCRT group respectively without significant difference ($P=0.653$). The local recurrence rate of nCRT and non-nCRT groups was 8.3% (1/12) and 5.9% (1/17) respectively, and the distant metastasis rate was 50.0% (6/12) and 41.2% (7/17) respectively, whose differences were not statistically significant as well ($P=1.000$ and $P=0.865$, respectively). **Conclusion** For primary T4b rectal cancer which can achieve R0 resection through total pelvic exenteration, neoadjuvant chemoradiotherapy has not been demonstrated any advantage in tumor regression, reducing local recurrence, or improving survival, and may increase postoperative complications.

【Key words】 Rectal neoplasms, T4b; Neoadjuvant chemoradiotherapy; Total pelvic exenteration; Tumor regression grade

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.01.010

新辅助放化疗(neoadjuvant chemoradiotherapy, nCRT)被证实可以实现不同程度的肿瘤降期、提高手术切除率、降低局部复发率^[1]。在局部进展期中低位直肠癌的治疗中,新辅助放化疗后再行全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)已

成为标准模式^[2]。尽管欧洲肿瘤内科学会(Europe Society of Medical Oncology, ESMO)指南^[3]与中国结直肠癌诊疗规范(2017版)^[4]对T4b期直肠癌推荐行新辅助放化疗,但原发性T4b期直肠癌接受新辅助放化疗能否达到满意的肿瘤降期以及局部控制效

果,尚存争议^[5]。综合新辅助治疗不良反应及患者获益情况,2017 版 ESMO 指南下调了局部进展期直肠癌行新辅助治疗的适应证^[3]。本文通过对北京大学第一医院 2008 年 1 月至 2015 年 12 月收治的 31 例行全盆腔脏器切除术(total pelvic exenteration, TPE)的原发性 T_{1b} 期直肠癌患者的病例资料进行回顾性分析,对比是否进行新辅助放化疗的两组患者肿瘤的病理检测结果、术后并发症、总体生存及局部复发情况,评估新辅助放化疗联合 TPE 在原发性 T_{1b} 期直肠癌中的疗效。

资料与方法

一、研究对象

回顾性收集 2008 年 1 月至 2015 年 12 月期间在北京大学第一医院治疗的原发性 T_{1b} 期直肠癌患者的临床资料。纳入标准:(1)原发性直肠癌;(2)术前临床分期(cTNM)分期为 cT_{1b} 者,且仅向前壁侵犯;(3)肿瘤下缘距肛缘 10 cm 以内;(4)接受 TPE 术,且病理证实为 R₀ 切除。排除标准:(1)复发性直

肠癌;(2)术前经影像学或组织学活检提示远处转移者(M₁);(3)因同时合并泌尿系统、生殖系统肿瘤而行 TPE 者。根据以上标准,共 31 例患者纳入研究,均为男性,年龄(53.8±11.3)岁,中位病程为 6.0(3.0~12.5)个月;共有 11 例患者曾于外院行开腹探查术,但因探查见肿物无法切除,仅行造口术。所有患者均行 CT 检查,26 例患者行 MR 检查,术前 cTNM 均为 T_{1b}N_xM₀。按术前是否行新辅助放化疗,将患者分为 nCRT 组(13 例)和非 nCRT 组(18 例)。nCRT 组患者在新辅助放化疗结束 6~8 周后行 TPE,非 nCRT 组则直接手术治疗。

二、评价方法

临床和病理分期参照美国癌症联合委员会和国际抗癌联盟结直肠癌 TNM 分期系统第七版^[6]。

新辅助放化疗后肿瘤消退分级(tumor regression grade, TRG)采用 Mandard 分级标准^[7]进行评价:1 级:肿瘤完全消退(完全缓解),镜下不可见残留肿瘤细胞;2 级:少量散在肿瘤细胞残留,绝大部分组织呈纤维化;3 级:可见肿瘤细胞,但纤维化组织>50%;

表 1 全组 T_{1b} 直肠癌患者临床资料以及新辅助放化疗(nCRT)组与非 nCRT 组基线资料和手术情况的比较

临床资料	全组(31 例)	nCRT 组(13 例)	非 nCRT 组(18 例)	统计值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	53.8±11.3	53.7±11.7	53.9±11.3	$t=0.047$	0.963
病程时长[月, 中位数(范围)] ^a	6.0(3.0~12.5)	8.0(4.0~12.5)	5.0(3.0~12.0)	$Z=-1.837$	0.066
术前基础疾病[例(%)]					
心血管疾病	10(32.3)	3(23.1)	7(38.9)	-	0.452 ^b
肺部疾病	3(9.7)	1(7.7)	2(11.1)	-	1.000 ^b
糖尿病	5(16.1)	2(15.4)	3(16.7)	-	1.000 ^b
其他	2(6.5)	1(7.7)	1(5.6)	-	1.000 ^b
体质指数(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	22.3±2.8	23.2±2.3	21.6±3.1	$t=-1.494$	0.122
吸烟[例(%)]	11(35.5)	3(23.1)	8(44.4)	-	0.200 ^b
肿瘤距肛缘距离[cm, 中位数(范围)]	5.0(1.0~8.0)	5.0(3.2~5.8)	5.0(4.0~7.0)	$Z=-1.057$	0.312
保肛[例(%)]	11(35.5)	4(30.8)	7(38.9)	-	0.468 ^b
术中出血量[ml, 中位数(范围)]	800(400~1 500)	1000(162.5~1 550)	800(550~1 075)	$Z=-0.462$	0.644
手术时间(min, $\bar{x} \pm s$)	504.6±110.4	531.7±137.2	498.0±90.1	$t=-0.385$	0.703
术后住院天数[d, 中位数(范围)]	15.0(11.0~25.0)	18.0(11.0~22.0)	14.0(12.0~21.5)	$Z=-0.842$	0.400
术后 30 d 内并发症[例(%)]	10(32.3)	3(23.1)	7(38.9)	-	0.452 ^b
吻合口漏	3(9.7)	1(7.7)	2(11.1)	-	1.000 ^b
会阴伤口感染	5(16.1)	3(23.1)	2(11.1)	-	0.625 ^b
肠梗阻	1(3.2)	0	1(5.6)	-	1.000 ^b
泌尿系感染	3(9.7)	1(7.7)	2(11.1)	-	1.000 ^b
腹腔感染	2(6.5)	1(7.7)	1(5.6)	-	1.000 ^b
二次手术[例(%)]	3(9.7)	1(7.7)	2(11.1)	-	1.000 ^b
远期并发症[例(%)]					
腹腔脓肿	2(6.5)	2(15.4)	0	-	0.168 ^b
尿瘘	1(3.2)	1(7.7)	0	-	0.419 ^b

注:表中的统计学数据为 nCRT 组与非 nCRT 组的比较;^a病程时长指患者从发病到初次就诊的时间;^b为 Fisher 精确概率法检验;“-”表示无数据

4 级:可见较多肿瘤细胞,纤维化组织<50%;5 级:肿瘤细胞无明显消退,不可见纤维化。

三、随访方式

对患者术后每 12 个月进行随访 1 次,随访方式为电话询问及门诊复查。门诊随访内容包括:实验室检查(血常规、生化、肿瘤标记物)、影像学评估、肿瘤是否复发及相关治疗。随访时间截止至 2017 年 12 月。

四、统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 *t* 检验,不符合正态分布以中位数(范围)表示,采用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料用例(%)表示,采用 Fisher 精确概率法检验或 Mann-Whitney *U* 检验;生存曲线采用 Kaplan-Meier 法绘制,并应用 log-rank 检验进行比较。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

一、两组患者基线资料的比较

nCRT 组中 13 例接受术前长程放疗(总剂量 50 Gy,分割 25 次),同步口服卡培他滨,新辅助放化疗与手术的中位间隔时间为 6(5~12)周。两组患者年龄、病程时长、术前基础疾病、体质指数、吸烟比例以及肿瘤距肛缘的距离等基线资料的比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 1。

二、两组患者手术情况的比较

两组患者均行标准的 TPE 术,总体平均手术时长 504.6 min,中位出血量为 800 ml,保肛率为 35.5%,无围手术期死亡病例;术后并发症发生率 45.2%(14/31),常见并发症依次为会阴伤口感染、吻合口漏、泌尿系感染和腹腔感染;围手术期再次手术率 9.7%(3/31),均因吻合口漏行横结肠双腔造口术;术后中位住院 15 d;远期并发症 3 例,均为 nCRT 患者,1 例为术后 3 个月出现尿瘘,泌尿系造影提示输尿管与回肠吻合口处可见造影剂渗出,另两例为腹腔脓肿,会阴部伤口处和造口旁可见窦道,持续引流脓性液体。nCRT 组与非 nCRT 组患者保肛比例、术中出血量、手术时间、术后住院时间、术后近远期并发症及再次手术率的比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 1。

三、术后病理情况

所有病例术后均经病理确诊,无高分化腺癌,中分化腺癌 87.1%(27/31),低分化腺癌 6.5%(2/31),

印戒细胞癌 6.5%(2/31)。病理证实未侵犯者 5 例,仅与邻近脏器炎性粘连而无浸润者 8 例。证实肿瘤侵犯者 18 例,其中侵犯前列腺 12 例、膀胱 4 例、精囊腺 2 例。全组 ypT_{4b} 比例为 58.1%(18/31),其中 nCRT 组 53.8%(7/13),非 nCRT 组 61.1%(11/18),两组间差异并无统计学意义。nCRT 组淋巴结清扫数目为(13.5±5.9)枚,明显少于非 nCRT 组(23.0±11.8)枚($P < 0.05$)。而两组肿瘤长径、分化程度、N 分期、ypTNM 分期、神经或脏器侵犯以及脉管癌栓等方面差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 2。nCRT 组中无病理完全缓解(ypCR)病例,TRG 2 级 7.7%(1/13),TRG 3 级 46.2%(6/13),TRG 4 级 38.5%(5/13),TRG 5 级 7.7%(1/13)。

四、复发及生存情况

中位随访时间 33(2~115)个月,随访率 93.5%(29/31),nCRT 组与非 nCRT 组各失访 1 例。全组 1、2、3 年无病生存率(disease-free survival, DFS)分别为 71.4%、52.2% 及 43.5%,nCRT 组分别为 72.7%、54.5% 及 43.6%,非 nCRT 组分别为 70.6%、50.5% 及 43.3%,两组间差异无统计学意义($P = 0.833$),见图 1;总体中位无病生存时间为 25 个月,其中 nCRT 组 25 个月,非 nCRT 组 27 个月。全组 1、2、3 年的总体生存率(overall survival, OS)分别为 86.2%、72.4% 及 51.1%,nCRT 组分别为 83.3%、66.7% 及 45.7%,非 nCRT 组分别为 88.2%、76.5% 及 54.7%,两组间差异无统计学意义($P = 0.653$),见图 2;总体中位生存时间为 38 个月,nCRT 组为 35 个月,非 nCRT 组 38 个月。全组局部复发率为 6.8%(2/29),均为直肠复发;远处转移率为 44.8%(13/29),好发部位分别为肝脏和肺脏(各 5 例)。见表 3。

讨 论

2017 版 ESMO 指南^[3]指出,对于 cT₄、切缘高危、累及直肠系膜筋膜(mesorectal fascia, MRF)及环周切缘阳性的直肠癌推荐先行新辅助放化疗,实现肿瘤退缩、提高 R₀切除率。但原发性 T_{4b} 期直肠癌接受新辅助放化疗能否达到同样满意的肿瘤退缩,单纯行 TME 能否达到满意的 R₀切除率,尚无定论。

影响新辅助放化疗效果的重要因素之一是肿瘤浸润深度,特别是向直肠系膜及肠壁外的浸润范围^[8]。Qiu 等^[9]的研究结果提示,低分化的 T₄ 期直肠癌除了会导致新辅助治疗无效,还会带来更差的预后。Sanfilippo 等^[10]统计了 45 例行术前放化疗的临

表2 全组 T_{4b}期直肠癌患者术后病理以及新辅助放化疗(nCRT)组与非 nCRT 组术后病理情况的比较

病理资料	全组(31例)	nCRT组(13例)	非nCRT组(18例)	统计值	P 值
肿瘤长径(cm, $\bar{x} \pm s$)	6.2±2.9	5.8±3.3	6.5±2.6	$t=0.707$	0.485
分化程度[例(%)]				$Z=-1.478$	0.139
中分化	27(87.1)	10(76.9)	17(94.4)		
低分化	2(6.5)	1(7.7)	1(5.6)		
印戒细胞癌	2(6.5)	2(15.4)	0		
pT/ypT分期[例(%)]				$Z=-0.398$	0.691
T ₃	13(41.9)	6(46.2)	7(38.9)		
T _{4b}	18(58.1)	7(53.8)	11(61.1)		
N分期[例(%)]				$Z=-0.738$	0.460
N ₀	17(54.8)	8(61.5)	9(50.0)		
N ₁	10(32.3)	4(30.8)	6(33.3)		
N ₂	4(12.9)	1(7.7)	3(16.7)		
pTNM/ypTNM分期[例(%)]				$Z=-0.975$	0.352
II A	9(29.0)	5(38.5)	4(22.2)		
II C	9(29.0)	4(30.8)	5(27.8)		
III B	5(16.1)	1(7.7)	4(22.2)		
III C	8(25.8)	3(23.1)	5(27.8)		
淋巴结清扫个数(枚, $\bar{x} \pm s$)	19.0±10.8	13.5±5.9	23.0±11.8	$t=2.648$	0.013
神经侵犯[例(%)]	6(19.4)	4(30.8)	2(11.1)	-	0.208 ^a
脉管癌栓[例(%)]	2(6.5)	0	2(11.1)	-	0.497 ^a
侵犯脏器[例(%)]				-	0.912 ^a
未侵犯	5(16.1)	3(23.1)	2(11.1)		
炎性粘连	8(25.8)	3(23.1)	5(27.8)		
前列腺	12(38.7)	5(38.5)	7(38.9)		
精囊腺	2(6.5)	1(7.7)	1(5.6)		
膀胱	4(12.9)	1(7.7)	3(16.7)		

注:表中的统计学数据为nCRT组与非nCRT组的比较;*为 Fisher 精确概率法检验;“-”表示无数据

表3 全组 T_{4b}期直肠癌患者复发转移情况以及新辅助放化疗(nCRT)组与非nCRT组的比较[例(%)]

复发转移	全组 (29例)	nCRT组 (12例)	非nCRT组 (17例)	P 值 ^a
局部复发	2(6.9)	1(8.3)	1(5.9)	1.000
远处转移部位	13(44.8)	6(50.0)	7(41.2)	0.865
肝脏	5(17.2)	2(16.7)	3(17.6)	
肺脏	5(17.2)	2(16.7)	3(17.6)	
骨	1(3.4)	0	1(5.9)	
肾上腺	1(3.4)	1(8.3)	0	
脑	1(3.4)	1(8.3)	0	

注:表中的统计学数据为nCRT组与非nCRT组的比较;*为 Fisher 精确概率法检验

床 T₄期直肠癌患者,术后病理证实,大量肿瘤细胞残留者占 75%,pT₄者占 44%。Cukie 等^[11]和 Harris 等^[12]分别报道了 29 例和 31 例直肠癌患者新辅助放化疗后行联合脏器切除的研究,ypT_{4b}比例分别为 46.7% 和 45.2%。本研究结果显示,nCRT 组与非

nCRT 组的 ypT_{4b} 期比例的差异无统计学意义(53.8% 比 61.6%)。可见,仍有相当高比例的患者病理证实为肿瘤侵犯周围脏器,此时若缩小手术范围,仅行 TME 势必增加非 R₀切除和复发的风险。Vecchio 等^[13]纳入 144 例 cT₃₋₄期接受新辅助治疗的病例,根据 Mandard 分级将患者分别 TRG1~2 组和 TRG3~5 组,结果显示 TRG3~5 组在局部复发、远处转移及总体生存方面均明显劣于 TRG1~2 组。本文中 nCRT 组中 TRG 分级为 3~5 级的病例占 91.7%,由此可见,当肿瘤侵犯邻近脏器达到 T_{4b}期时,新辅助放化疗难以达到的理想的 T 分期降期及肿瘤消退。此外,Duldulao 等^[14]针对新辅助放化疗后残余肿瘤细胞(residual cancer cell, RCC)在肠壁各层内的分布状态进行研究,发现大多数患者在新辅助治疗后,肿瘤细胞并未残留在黏膜和黏膜下层,而更多的是分布在固有肌层和浆膜下层,尤其是 ypT₄期组中,分布在后两者中的比例更高。故制定手术方案

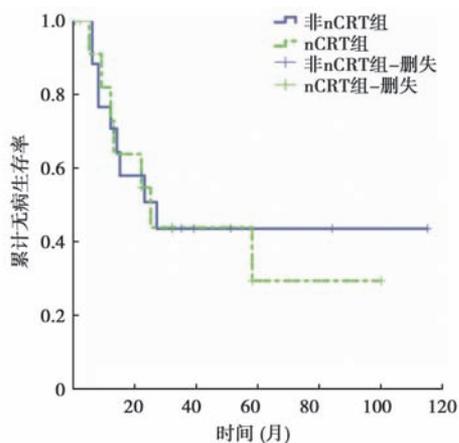


图1 新辅助放化疗(nCRT)组与非nCRT组T_{4b}期直肠癌患者无病生存曲线的比较

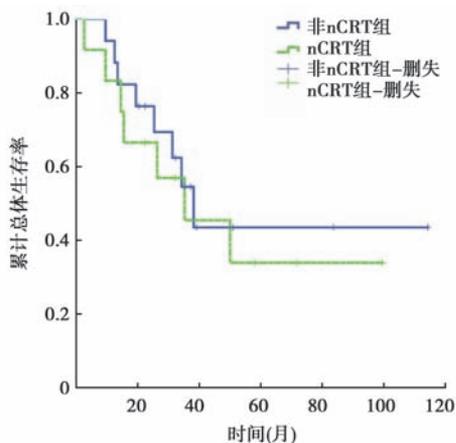


图2 新辅助放化疗(nCRT)组与非nCRT组T_{4b}期直肠癌患者总体生存曲线的比较

时应参考新辅助治疗前的肿瘤分期,而非治疗后的再次评价。

欧洲一项多中心的回顾性队列研究统计了101例行新辅助放化疗的T₄期直肠癌患者资料,根据ypT分期患者将分为反应组和无反应组,分析不同手术方式对预后的影响,结果显示反应组的3年局部复发率及3年无病生存率均要优于无反应组,无反应组中行e-TME术式(extended-TME,仅对直肠邻近脏器部分切除)的局部复发率约是b-TME(beyond-TME,完整切除邻近脏器,包括全盆腔脏器切除、后盆腔脏器切除)的两倍(39%比22%)^[5]。由此不难推断,对新辅助放化疗反应不明显的T₄期直肠癌,联合脏器切除术可能是更好的选择。相比于复发性直肠癌常累及盆壁、骶骨,原发性直肠癌多向前侵犯泌尿生殖系统,行联合脏器切除具有更高的手术根治性,能有效改善预后^[12]。针对cT₄期直肠癌行联合脏器切除,国外文献多因素分析均显示,R₀

切除和淋巴结转移是影响预后的独立危险因素^[15-16]。新辅助治疗联合多脏器切除术若能达到R₀切除,5年局部复发率在15%^[17];单纯行全盆腔脏器切除则5年局部复发率为8%^[18]。本中心2005年的数据显示,接受全盆腔脏器切除术治疗的原发性局部晚期直肠癌,R₀切除率可达到92.9%,局部复发率为15.4%,5年生存率为38.5%^[19]。本文将研究对象限定为仅向前侵犯且达到R₀切除的原发性直肠癌,尽管nCRT组和非nCRT组的DFS分别为43.6%和43.3%,但局部复发率仅分别为8.3%和5.9%,复发部位仍以远处转移为主。因此,本研究结果显示新辅助放化疗并未体现出降低局部复发率的优势,也未延长无复发生存期及总体生存期。此外,在新辅助治疗过程中,也偶有发生远处转移的案例^[11]。

本研究术后30 d内并发症发生率为45.2%,其中近期并发症以伤口感染、吻合口漏、泌尿系感染最多见,随访过程中,nCRT组有3例患者出现远期并发症。中山大学附属第六医院FOWARC研究初步结果显示,术前放疗组(A组20.2%,B组23.6%)的吻合口发生率显著高于未放疗组(C组8.2%),同时还增加了吻合口狭窄的风险^[20]。Nisar等^[21]的研究显示,虽然新辅助放疗组与单纯手术组在吻合口漏发生率方面差异并无统计学意义,但这种差异性可能与预防性造口的应用有关。Schiffmann等^[22]针对新辅助放化疗的并发症进行的回顾性队列研究显示,nCRT组吻合口漏发生率(26.6%)约为非nCRT组(9.7%)的3倍,腹部伤口感染发生率nCRT组(42.2%)约为非nCRT组(18.8%)的2倍,差异均有统计学意义。在功能保护方面,FOWARC研究的随访结果显示,CRT组中男性患者勃起及排尿功能障碍的发生率也显著高于非CRT组^[23]。同时,放疗带来治疗费用的增加也成为患者较大的经济负担。

综上,原发性T_{4b}直肠癌行新辅助放化疗联合全盆腔脏器切除术者与单纯行全盆腔脏器切除者相比,在肿瘤局部复发、无复发生存率及总体生存率方面均未体现出优势。当肿瘤浸润周围脏器后往往对新辅助放化疗反应较弱,无法达到预想的降期效果,同时新辅助放化疗将增加治疗费用,也有增加术后并发症的趋势。故笔者认为,在原发性可切除的T_{4b}直肠癌治疗中,新辅助放化疗并非不可或缺,应把R₀切除作为首要目标,针对具体分期制定合理的治疗方案。同时,对于已行新辅助治疗的

T_{4b}期直肠癌,应评估疗效、慎重选择手术方式,避免出现肿瘤残余,增加局部复发风险。但本研究属于回顾性研究,入组患者均为肿瘤向前侵犯并达到 R₀切除,故样本量有限,难以避免 II 类错误的出现,新辅助放化疗在原发性 T_{4b}期直肠癌的疗效尚待更大样本的前瞻性研究进一步证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Latkauskas T, Paskauskas S, Dambrauskas Z, et al. Preoperative chemoradiation vs radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer: a meta-analysis[J]. *Colorectal Dis*, 2010, 12(11): 1075-1083. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2009.02015.x.
- [2] Burt RW, Barthel JS, Dunn KB, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Colorectal cancer screening [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2010, 8(1): 8-61.
- [3] Glynn-Jones R, Wyrwicz L, Turet E, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(suppl_4): iv22-iv40. DOI: 10.1093/annonc/mdx224.
- [4] 国家卫生计生委医政医管局,中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2017年版)[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2018, 21(1): 92-106.
- [5] Denost Q, Kontovounisios C, Rasheed S, et al. Individualizing surgical treatment based on tumour response following neoadjuvant therapy in T4 primary rectal cancer [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2017, 43(1): 92-99. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.09.004.
- [6] Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(6): 1471-1474. DOI: 10.1245/s10434-010-0985-4.
- [7] Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations [J]. *Cancer*, 1994, 73(11): 2680-2686.
- [8] Shihab OC, Taylor F, Salerno G, et al. MRI predictive factors for long-term outcomes of low rectal tumours [J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(12): 3278-3284. DOI: 10.1245/s10434-011-1776-2.
- [9] Qiu HZ, Wu B, Xiao Y, et al. Combination of differentiation and T stage can predict unresponsiveness to neoadjuvant therapy for rectal cancer [J]. *Colorectal Dis*, 2011, 13(12): 1353-1360. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2011.02570.x.
- [10] Sanfilippo NJ, Crane CH, Skibber J, et al. T4 rectal cancer treated with preoperative chemoradiation to the posterior pelvis followed by multivisceral resection: patterns of failure and limitations of treatment [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51(1): 176-183.
- [11] Cukier M, Smith AJ, Milot L, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy and multivisceral resection for primary locally advanced adherent colon cancer: a single institution experience [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2012, 38(8): 677-682. DOI: 10.1016/j.ejso.2012.05.001.
- [12] Harris DA, Davies M, Lucas MG, et al. Multivisceral resection for primary locally advanced rectal carcinoma [J]. *Br J Surg*, 2011, 98(4): 582-588. DOI: 10.1002/bjs.7373.
- [13] Vecchio FM, Valentini V, Minsky BD, et al. The relationship of pathologic tumor regression grade (TRG) and outcomes after preoperative therapy in rectal cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 62(3): 752-760. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.11.017.
- [14] Duldulao MP, Lee W, Streja L, et al. Distribution of residual cancer cells in the bowel wall after neoadjuvant chemoradiation in patients with rectal cancer [J]. *Dis Colon Rectum*, 2013, 56(2): 142-149. DOI: 10.1097/DCR.0b013e31827541e2.
- [15] Derici H, Unalp HR, Kamer E, et al. Multivisceral resections for locally advanced rectal cancer [J]. *Colorectal Dis*, 2008, 10(5): 453-459. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2007.01427.x.
- [16] Mañas MJ, Espín E, López-Cano M, et al. Multivisceral resection for locally advanced rectal cancer: prognostic factors influencing outcome [J]. *Scand J Surg*, 2015, 104(3): 154-160. DOI: 10.1177/1457496914552341.
- [17] Smith JD, Nash GM, Weiser MR, et al. Multivisceral resections for rectal cancer [J]. *Br J Surg*, 2012, 99(8): 1137-1143. DOI: 10.1002/bjs.8820.
- [18] Ferenschild FT, Vermaas M, Verhoef C, et al. Total pelvic exenteration for primary and recurrent malignancies [J]. *World J Surg*, 2009, 33(7): 1502-1508. DOI: 10.1007/s00268-009-0066-7.
- [19] 潘义生, 万远廉, 刘玉村, 等. 原发和复发直肠癌行全盆腔脏器切除术的疗效分析 [J]. *中国现代医学杂志*, 2005, 15(03): 332-335. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2005.03.004.
- [20] Qin Q, Ma T, Deng Y, et al. Impact of preoperative radiotherapy on anastomotic leakage and stenosis after rectal cancer resection: post hoc analysis of a randomized controlled trial [J]. *Dis Colon Rectum*, 2016, 59(10): 934-942. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000665.
- [21] Nisar PJ, Lavery IC, Kiran RP. Influence of neoadjuvant radiotherapy on anastomotic leak after restorative resection for rectal cancer [J]. *J Gastrointest Surg*, 2012, 16(9): 1750-1757. DOI: 10.1007/s11605-012-1936-0.
- [22] Schiffmann L, Wedermann N, Gock M, et al. Intensified neoadjuvant radiochemotherapy for rectal cancer enhances surgical complications [J]. *BMC Surg*, 2013, 13: 43. DOI: 10.1186/1471-2482-13-43.
- [23] Huang M, Lin J, Yu X, et al. Erectile and urinary function in men with rectal cancer treated by neoadjuvant chemoradiotherapy and neoadjuvant chemotherapy alone: a randomized trial report [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2016, 31(7): 1349-1357. DOI: 10.1007/s00384-016-2605-7.

(收稿日期: 2018-05-14)

(本文编辑: 王静)

·论著·

未经新辅助治疗的T₃N_xM₀中低位 直肠癌患者外科疗效的单中心 回顾性研究



扫码阅读电子版

刘鹏¹ 楼征¹ 梅祖兵² 高显华¹ 郝立强¹ 刘连杰¹ 龚海峰¹ 孟荣贵¹ 于恩达¹
王汉涛¹ 王颖¹ 张卫¹

¹海军军医大学附属长海医院肛肠外科,上海 200082; ²上海中医药大学附属曙光医院肛肠科 201203

通信作者:张卫,Email:weizhang2000cn@163.com,电话:021-31161603

【摘要】 目的 探讨未经新辅助治疗的T₃N_xM₀中低位直肠癌患者外科治疗效果以及影响其预后的因素。方法 收集2008年1月至2010年12月期间于海军军医大学附属长海医院肛肠外科行全直肠系膜切除术、且术后病理证实为T₃N_xM₀的中低位直肠癌患者的临床资料进行回顾性病例分析。病例纳入标准:(1)术前未行新辅助放化疗;(2)完整的术前评估,包括病史、术前肠镜或者指检、肿瘤学指标及影像学检查;(3)肿瘤下缘距肛缘距离≤10 cm;(4)环周切缘阴性。最终共有331例患者纳入本研究。根据术后病理证实淋巴结转移数目,将患者分为无区域淋巴结转移组(N₀组,190例)和有区域淋巴结转移组(N₊组,141例)。分析两组患者的围手术情况、局部复发和远处转移情况以及预后影响因素。**结果** 与N₀组的围手术期临床资料比较,N₊组患者存在癌结节[29.8%(42/141)比0,χ²=64.821,P<0.001]和脉管侵犯[0.5%(1/190)比7.1%(10/141),χ²=10.860,P<0.001]的比例更高;两组间在肿瘤直径、淋巴结检出数、神经侵犯、肿瘤分化程度、术后并发症发生率以及术后辅助化疗率的差异均无统计学意义(均P>0.05)。中位随访73.4个月,全组T₃N_xM₀患者5年局部复发率为2.7%(9/331),5年远处转移率23.3%(77/331);5年无病生存率为73.4%,5年总体生存率为77.2%。多因素分析结果显示,淋巴结转移(HR=3.120,95%CI:1.918~5.075,P<0.001)、是否存在神经侵犯(HR=0.345,95%CI:0.156~0.760,P=0.008)及是否存在脉管侵犯(HR=0.428,95%CI:0.189~0.972,P=0.043)是T₃N_xM₀直肠癌患者术后无病生存率的独立影响因素;术前癌胚抗原水平(HR=1.858,95%CI:1.121~3.079,P=0.016)、是否存在淋巴结转移(HR=3.320,95%CI:1.985~5.553,P<0.001)以及神经侵犯(HR=0.339,95%CI:0.156~0.738,P=0.006)是T₃N_xM₀直肠癌患者术后总体生存率的独立影响因素。**结论** T₃N_xM₀且环周切缘阴性的中低位直肠癌患者,单纯行标准的全直肠系膜切除术治疗即可获得理想的局部控制率;对于存在术前血液肿瘤学指标升高、区域淋巴结转移、术后病理证实有神经侵犯或脉管侵犯等的患者,术后应积极行辅助化疗,以期改善预后。

【关键词】 直肠肿瘤,中低位; T₃期; 区域淋巴结转移; 总体生存率; 无病生存率; 预后

基金项目:上海市级医院新兴前沿技术联合攻关项目(SHDC12016122);国家临床重点专科建设项目(2016);长海医院青年启动基金(CH201703)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.01.011

A single center retrospective study on surgical efficacy of T₃N_xM₀ middle - low rectal cancer without neoadjuvant therapy

Liu Peng¹, Lou Zheng¹, Mei Zubing², Gao Xianhua¹, Hao Liqiang¹, Liu Lianjie¹, Gong Haifeng¹, Meng Ronggui¹, Yu Enda¹, Wang Hantao¹, Wang Hao¹, Zhang Wei¹

¹Department of Colorectal Surgery, Changhai Hospital, Navy Military Medical University, Shanghai 200082, China; ²Department of Colorectal Disease, Shuguang Hospital, Shanghai Traditional Chinese Medicine University, Shanghai 201203, China

Corresponding author: Zhang Wei, Email: weizhang2000cn@163.com, Tel: 021-31161603

【Abstract】 Objective To investigate the surgical efficacy and prognostic factors of T3NxM0 middle-low rectal cancer without neoadjuvant therapy. **Methods** Clinical data of patients with middle-low rectal cancer undergoing TME surgery with T3NxM0 confirmed by postoperative pathology at Colorectal Surgery Department of Changhai Hospital from January 2008 to December 2010 were analyzed retrospectively. Inclusion criteria: (1) no preoperative neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT); (2) complete preoperative evaluation, including medical history, preoperative colonoscopy or digital examination, blood tumor marker examination, and imaging examination; (3) distance between tumor lower margin and anal verge was ≤ 10 cm; (4) negative circumferential resection margin (CRM-). Finally, a total of 331 patients were included in this study. According to the number of metastatic lymph node confirmed by postoperative pathology, the patients were divided into N0 group without regional lymph node metastasis (190 cases) and N+ group with regional lymph node metastasis (141 cases). The perioperative conditions, local recurrence, distant metastasis and prognostic factors were analyzed. **Results** Compared to N0 group in the perioperative data, N+ group had higher ratio of tumor deposit [29.8%(42/141) vs. 0, $\chi^2=64.821$, $P<0.001$] and vascular invasion [7.1%(10/141) vs. 0.5%(1/190), $\chi^2=10.860$, $P<0.001$]. There were no significant differences in tumor diameter, number of lymph nodes detected, positive nerve invasion, degree of tumor differentiation, morbidity of postoperative complication and postoperative adjuvant chemotherapy rate between the two groups (all $P>0.05$). The median follow-up period was 73.4 months. The merged 5-year local recurrence rate was 2.7%(9/331), 5-year distant metastasis rate was 23.3%(77/331), 5-year disease-free survival (DFS) rate was 73.4%, and 5-year overall survival (OS) rate was 77.2%. Multivariate analysis showed that lymph node metastasis (HR=3.120, 95%CI: 1.918 to 5.075, $P<0.001$), nerve invasion (HR=0.345, 95%CI: 0.156 to 0.760, $P=0.008$) and vascular invasion (HR=0.428, 95%CI: 0.189 to 0.972, $P=0.043$) were independent risk factors for DFS in patients with T3NxM0 rectal cancer after operation. Preoperative carcinoembryonic antigen level (HR=1.858, 95%CI: 1.121 to 3.079, $P=0.016$), lymph node metastasis (HR=3.320, 95%CI: 1.985 to 5.553, $P<0.001$) and nerve invasion (HR=0.339, 95%CI: 0.156 to 0.738, $P=0.006$) were independent risk factors for OS in patients with T3NxM0 rectal cancer after operation. **Conclusions** Optimal local control rate of middle-low rectal cancer patients with T3NxM0 and CRM- can be achieved by standard TME surgery alone. For patients with preoperative elevated blood carcinoembryonic antigen level, regional lymph node metastasis, or neurovascular invasion confirmed by pathology after surgery, adjuvant chemoradiotherapy should be actively applied after surgery to improve prognosis.

【Key words】 Low and middle rectal neoplasms; Regional lymph node metastasis; Overall survival; Disease free survival; Prognosis

Fund program: Shanghai municipal hospital new frontier technology union key project (SHDC12016122); National Clinical Key Specialty Construction Projects (2016); Changhai Hospital young-doctor Scientific Research Starting Foundation(CH201703)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.01.011

直肠癌是我国常见恶性肿瘤之一,其中 60%~75% 为中低位直肠癌。由于解剖学特点,中低位直肠癌有较高的术后局部复发率和转移率,文献报道局部复发率高达 12%~38%^[1]。对于 T₄ 期直肠癌行术前新辅助治疗已成为共识。但是对于 T₃N_xM₀,特别是术前评估环周切缘(circumferential resection margin, CRM)阴性的直肠癌是否需要行新辅助治疗尚存争议。本研究回顾性分析 2008 年 1 月至 2010 年 12 月期间,于海军军医大学附属长海医院行

手术治疗的 331 例 T₃N_xM₀、CRM 阴性且未行新辅助治疗的中低位直肠癌患者的临床病理及生存资料,评价其临床治疗效果、分析影响预后的因素,以期能够为 T₃N_xM₀ 的直肠癌患者的治疗提供更多参考。

资料与方法

一、一般资料

纳入标准:(1)肿瘤下缘距肛缘距离 ≤ 10 cm,行开腹全直肠系膜切除手术,且术后病理证实为

T₃N_xM₀中低位直肠癌患者(低位直肠癌:距肛缘距离≤5 cm;中位直肠癌:距肛缘距离5~10 cm);(2)完整的术前评估,包括病史、术前肠镜或者指检、肿瘤学指标癌胚抗原、糖类抗原、影像学(腔内超声、盆腔MRI或CT)。排除标准:(1)行新辅助治疗者;(2)术前或术中未发现转移或合并其他肿瘤者;(3)T₄期患者;(4)非初次手术的或采用腹腔镜手术者;(5)CRM、上下切缘或吻合圈阳性。

根据以上标准,回顾性收集2008年1月至2010年12月期间于海军军医大学附属长海医院肛肠外科行手术治疗、且术后病理证实为T₃N_x的中低位直肠癌。最终共有331例患者纳入本研究。根据术后病理证实淋巴结转移数目,将所有患者分为无区域淋巴结转移组(N₀组,190例)和有区域淋巴结转移组(N+组,141例)。两组临床基线资料的比较,除术前CA199水平外,其他基线资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 本组T₃N_xM₀中低位直肠癌患者无区域淋巴结转移组(N₀组)与有区域淋巴结转移组(N+组)基线资料的比较[例(%)]

变量	例数	N ₀ 组 (190例)	N+组 (141例)	χ^2 值	P值
性别				0.055	0.811
男	230	133(70.0)	97(68.8)		
女	101	57(30.0)	44(31.2)		
年龄(岁)				2.025	0.196
<70	250	138(72.6)	112(79.4)		
≥70	81	52(27.4)	29(20.6)		
糖尿病				0.231	0.654
无	310	179(94.2)	131(92.9)		
有	21	11(5.8)	10(7.1)		
高血压				0.028	0.892
无	262	151(79.5)	111(78.7)		
有	69	39(20.5)	30(21.3)		
肿瘤距肛缘距离(cm)				1.030	0.319
<5.0	163	89(46.8)	74(52.5)		
5.0~10.0	168	101(53.2)	67(47.5)		
术前癌胚抗原($\mu\text{g/L}$)				1.285	0.297
<10	252	149(78.4)	103(73.0)		
≥10	79	41(21.6)	38(27.0)		
术前糖类抗原199(U/ml)				16.965	<0.001
<37	293	180(94.7)	113(80.1)		
≥37	38	10(5.3)	28(19.9)		

二、研究方法

所有患者均由临床经验丰富的主刀医生行开腹根治手术,遵循全直肠系膜切除术(total mesorectal

excision, TME)原则。本研究纳入的临床病理资料包括:性别、年龄、合并糖尿病或者高血压、肿瘤距肛缘距离、术前癌胚抗原、糖类抗原199水平、组织类型及分化程度、肿瘤病理分期、神经浸润、脉管浸润、癌结节等指标。

三、随访方法

术后前两年每3个月随访1次,2~5年每半年随访1次,手术5年后每1年随访1次。随访内容包括血常规、肝肾功能、肿瘤指标、胸片或胸部CT、腹部B超、盆腔MRI,每年行肠镜检查1次。主要研究终点为无病生存率(disease free survival rate, DFS),次要研究终点为总生存率(overall survival rate, OS)。DFS自手术之日算起,直到发生局部复发或者远处转移。OS为自手术之日起,直至任何原因引起的死亡或者末次随访。末次随访时间截至2016年6月。

四、统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计学分析,符合正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验进行比较,不符合正态分布的计量资料以中位数(范围)表示,采用Wilcoxon秩和检验;计数资料以例(%)表示,两组间比较采用 χ^2 检验。采用Kaplan-Meier曲线进行生存分析,生存曲线的比较采用Log-rank时序检验;采用Cox回归模型进行多因素生存分析。以双侧检验 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结果

一、围手术期情况

与N₀组比较,N+组患者存在癌结节和脉管侵犯的比例更高(均 $P<0.05$);两组在肿瘤直径、淋巴结检出数、神经侵犯、肿瘤分化程度的差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。两组术后辅助化疗的比例相似,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

两组患者术后感染、肠梗阻、吻合口漏及伤口延迟愈合的发生率比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表2。N+组除1例患者因术后感染于术后9 d死亡外,两组其余患者无手术相关死亡;全组共出现术后感染16例,术后肠梗阻9例,伤口延迟愈合7例,术后吻合口漏8例。以上并发症均经保守治疗痊愈。

二、预后分析

1. 总体生存情况:中位随访73.4(19.6~93.8)个月,T₃N_xM₀患者5年局部复发率为2.7%(9/331),5年

表2 本组 T₃N_xM₀中低位直肠癌患者无区域淋巴结转移组 (N₀组)与有区域淋巴结转移组(N+组)围手术期临床资料的比较[例(%)]

围手术期临床资料	例数	N ₀ 组 (190例)	N+组 (141例)	统计值	P值
肿瘤最大径(cm, $\bar{x} \pm s$)	331	4.8±1.6	4.6±1.5	$t=0.980$	0.323
淋巴结检出数(枚, $\bar{x} \pm s$)	331	16.4±4.0	16.0±6.8	$t=1.211$	0.272
癌结节				$\chi^2=64.821$	<0.001
有	42	0	42(29.8)		
无	289	190(100.0)	99(70.2)		
神经侵犯				$\chi^2=2.950$	0.134
有	12	4(2.1)	8(5.7)		
无	319	186(97.9)	133(94.3)		
脉管侵犯				$\chi^2=10.860$	<0.001
有	11	1(0.5)	10(7.1)		
无	320	189(99.5)	131(92.9)		
肿瘤分化程度				$\chi^2=5.590$	0.065
高分化腺癌	4	4(2.1)	0		
中分化腺癌	295	172(90.5)	123(87.2)		
低分化腺癌	22	10(5.3)	12(8.5)		
黏液腺癌	10	4(2.1)	6(4.3)		
术后并发症					
感染	16	10(5.3)	6(4.3)	$\chi^2=0.179$	0.798
肠梗阻	9	4(2.1)	5(3.5)	$\chi^2=0.635$	0.504
吻合口漏	8	6(3.2)	2(1.4)	$\chi^2=1.038$	0.474
伤口延迟愈合	7	3(1.6)	4(2.8)	$\chi^2=0.619$	0.465
术后辅助化疗				$\chi^2=3.112$	0.089
无	132	68(35.8)	64(45.4)		
有	199	122(64.2)	77(54.6)		

远处转移率 23.3%(77/331);5年DFS为73.4%,5年OS为77.2%。N₀组患者5年DFS和OS分别为85.2%和88.9%,无病生存时间和总体生存时间分别为(65.7±22.4)个月和(65.8±16.7)个月;N+组患者5年DFS和OS则分别为56.9%和61.6%,无病生存时间和总体生存时间分别为(48.7±31.1)个月和(55.6±26.8)个月;两组DFS比较,HR=3.567,95%CI:2.309~5.511, P<0.001;两组OS比较,HR=4.042,95%CI:2.594~6.299, P<0.001,见图1a和图1b。N₀组和N+组患者5年局部复发率分别为1.6%(3/190)比4.3%(6/141),差异无统计学意义(P=0.085);5年远处转移率分别为13.2%(25/190)和36.9%(52/141),差异有统计学意义(P<0.001)。

2. 影响 T₃N_xM₀直肠癌患者 DFS 的单因素和多因素分析:单因素分析结果显示,术前癌胚抗原水平升高、糖类抗原 199 水平升高、存在淋巴结转移、存在癌结节、神经侵犯及脉管侵犯与 T₃N_xM₀直肠癌患者的 DFS 有关,差异有统计学意义(均 P<0.05)。

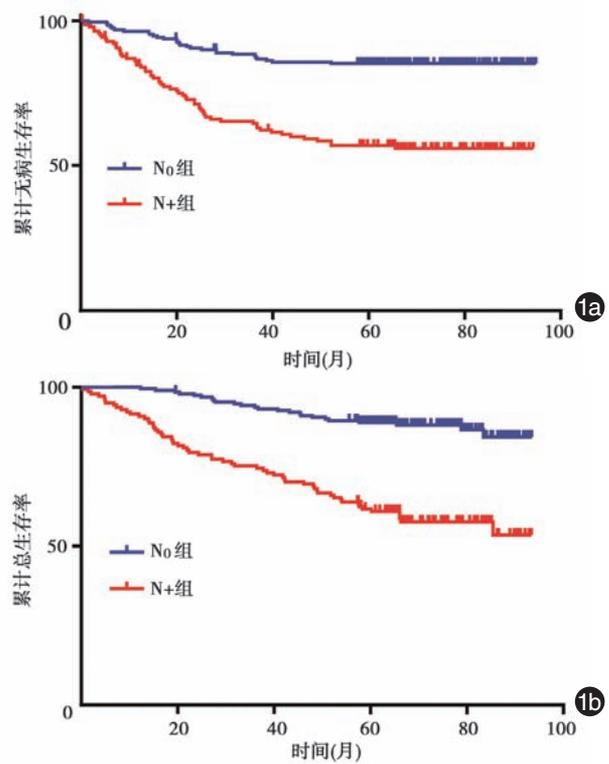


图1 本组 T₃N_xM₀中低位直肠癌患者无区域淋巴结转移组(N₀组)与有区域淋巴结转移组(N+组)术后生存曲线的比较 1a.无病生存曲线的比较;1b.总体生存曲线的比较

但性别、年龄、基础疾病、肿瘤分化程度、肿瘤距肛缘距离等与DFS无关,差异无统计学意义(均P>0.05)。见表3。

将上述单因素分析有意义的各个因素纳入Cox比例风险回归模型进行多因素分析,结果显示,淋巴结转移、神经侵犯及脉管侵犯是 T₃N_xM₀直肠癌患者术后DFS的独立影响因素(均P<0.05),而癌结节阳性、术前肿瘤指标升高等均不是直肠癌患者术后DFS的独立影响因素(均P>0.05);见表4。

3. 影响 T₃N_xM₀直肠癌患者 OS 的单因素和多因素分析:单因素分析显示,接受术后辅助化疗、术前癌胚抗原水平、术前糖类抗原 199 水平、肿瘤距肛缘距离、淋巴结转移、癌结节、神经侵犯及脉管侵犯与 T₃N_xM₀直肠癌患者的 OS 有关,差异有统计学意义(均P<0.05)。见表3。

将上述单因素分析有意义的各个因素纳入Cox比例风险回归模型进行多因素分析,结果显示,术前癌胚抗原水平升高、淋巴结转移以及神经侵犯是 T₃N_xM₀直肠癌患者术后OS的独立影响因素(均P<0.05),而癌结节阳性、术前糖类抗原 199 升高、淋巴脉管侵犯及肿瘤距肛缘距离等并非直肠癌术后

表 3 影响本组 331 例 T₃N_xM₀ 期中低位直肠癌患者术后无病生存率和总体生存率的单因素分析

临床因素	例数	5年无病生存率(%)	P值	5年总体生存率(%)	P值
性别			0.204		0.234
男	230	71.7		75.2	
女	101	79.2		82.2	
年龄(岁)			0.583		0.126
<70	250	73.2		79.2	
≥70	81	76.5		71.6	
糖尿病			0.460		0.844
无	310	73.5		77.1	
有	21	81.0		81.0	
高血压			0.513		0.585
无	262	73.3		76.3	
有	69	76.8		81.2	
术前癌胚抗原(μg/L)			0.012		0.006
<10	252	77.0		80.6	
≥10	79	64.6		67.1	
术前糖类抗原 199(U/ml)			<0.001		<0.001
<37	293	76.5		79.9	
≥37	38	55.3		57.9	
肿瘤距肛缘距离(cm)			0.088		0.021
<5.0	163	69.9		71.8	
5.0~10.0	168	78.0		82.7	
肿瘤分化程度[例(%)]			0.117		0.117
高分化腺癌	4	100		100	
中分化腺癌	295	73.6		77.3	
低分化腺癌	22	63.6		63.6	
黏液腺癌	10	100		100	
淋巴结转移			<0.001		<0.001
N ₀	190	85.3		88.9	
N ₊	141	58.9		61.7	
癌结节[例(%)]			0.002		<0.001
有	42	57.1		61.9	
无	289	76.5		79.6	
神经侵犯[例(%)]			<0.001		<0.001
有	12	33.3		27.3	
无	319	75.0		79.1	
脉管侵犯[例(%)]			<0.001		<0.001
有	11	27.3		36.4	
无	320	75.6		78.8	
接受术后辅助化疗[例(%)]			0.356		0.029
否	132	72.0		71.9	
是	199	75.4		80.8	

长期生存的独立影响因素(均 $P>0.05$); 见表 5。

讨 论

多个大型临床研究均证实,对于局部晚期直肠癌,术前新辅助放疗可显著降低术后肿瘤的局部复发率^[2-5];因此,NCCN指南推荐,对距肛缘 12 cm 以下的 T₃N_x 直肠癌患者术前行新辅助放化疗^[1]。但同时研究表明,虽然术前行新辅助放化疗,能够获得更优的局部控制率,但是 OS 与未行放疗患者相比并无明显提高^[1,6-7]。只有约 30% 的患者对放疗较为敏感,因此每减少 1 例局部复发,将会使 38 例接受不必要的放射治疗^[1]。还可能带来放射性肠炎、肛门功能障碍等不良反应^[8]。多个研究表明,T₃N₀ 患者新辅助放疗联合 TME 手术并未获得局部控制率的改善^[9-12]。因此,人们对于是否所有 T₃N_x 直肠癌均能从新辅助放疗中获益提出了质疑^[13-16]。

本研究我们选择了术后病理证实的 T₃N_x 中低位直肠癌,且排除了 CRM 阳性病例。所有患者均行标准的 TME 手术。最终入组的 331 例患者,随访过程中共发生 9 例局部复发(2.7%)和 77 例远处转移(23.4%),略低于文献报道的 7% 和 25%^[17-18];5 年 OS 为 77.2%,略高于国外报道的 65%~70%^[1,19]。分析原因:(1)本组研究所有病例均为 CRM 阴性患者;(2)手术均由年结直肠癌手术量在 300 台以上的具有丰富经验的结直肠专科医生完成。由此可见,CRM 阴性的 T₃ 期患者行标准的 TME 手术完整切除直肠系膜可获得理想的局部控制率,并且手术经验及手术质量可能对预后有较大影响^[17-18]。

预后分析表明,区域淋巴结转移是影响 DFS 和 OS 的独立危险因素。N₊ 患者 5 年 DFS 及 5 年 OS 均低于 N₀ 患者,生存时间较 N₀ 组患者短。本组研究资料 T₃N₀ 与 T₃N₊ 患者的 5 年局部复发率为 1.6% 比 4.3% ($P>0.05$)。

本组 T₃ 期患者 5 年的远处转移率为 23.4%,其中

表 4 影响本组 331 例 T₃N_xM₀ 期中低位直肠癌患者术后无病生存率的 Cox 模型多因素分析

因素	回归系数	标准误	Wald 值	P 值	HR 值(95%CI)
术前癌胚抗原水平(μg/L, ≥10 / <10)	0.409	0.251	2.662	0.103	1.506(0.921~2.463)
术前糖类抗原 199 水平(U/ml, ≥37 / <37)	0.373	0.289	1.672	0.196	1.452(0.825~2.557)
淋巴结转移(有/无)	1.138	0.248	21.021	<0.001	3.120(1.918~5.075)
癌结节(有/无)	0.040	0.285	0.020	0.889	1.041(0.595~1.819)
神经侵犯(无/有)	-1.066	0.404	6.969	0.008	0.345(0.156~0.760)
脉管侵犯(无/有)	-0.847	0.418	4.109	0.043	0.428(0.189~0.972)

表5 影响本组 T₃N_xM₀中低位直肠癌患者术后总体生存率的Cox模型多因素分析

因素	回归系数	标准误	Wald 值	P 值	HR 值(95%CI)
术后辅助化疗(无/有)	0.358	0.226	2.512	0.113	1.430(0.919~2.226)
术前癌胚抗原水平(μg/L, ≥10 / <10)	0.620	0.258	5.777	0.016	1.858(1.121~3.079)
术前糖类抗原 199 水平(U/ml, ≥37 / <37)	0.277	0.294	0.882	0.348	1.319(0.740~2.348)
肿瘤距肛缘距离(<5.0 cm/5.0~10.0 cm)	-0.429	0.234	3.345	0.067	0.651(0.411~1.031)
淋巴结转移(N+/N ₀)	1.200	0.262	20.913	<0.001	3.320(1.985~5.553)
癌结节(有/无)	0.181	0.287	0.399	0.528	1.199(0.683~2.105)
神经侵犯(无/有)	-1.081	0.397	7.425	0.006	0.339(0.156~0.738)
脉管侵犯(无/有)	-0.380	0.435	0.763	0.382	0.684(0.292~1.604)

T₃N₀与T₃N₊患者的5年转移率分别为13.2%和36.9%($P<0.001$)。进一步多因素分析表明,术前CEA水平升高、区域淋巴结转移、神经侵犯及脉管侵犯是影响患者术后长期生存的独立危险因素。因此,对于存在上述危险因素的患者,建议术后积极行辅助化疗,以改善预后^[20]。

本研究不足之处:由于本研究为回顾性研究,限于当时历史条件,许多患者未能行术前精确T分期和N分期评估,因此,选择术后病理证实的T₃、CRM阴性患者临床资料进行分析,虽然可以得出对临床实践有帮助的结论,但受时间及病例数影响,结果可能存在一定偏倚。如何进一步利用现有手段更精准地进行术前分期并筛选出适合新辅助化疗的患者,降低局部复发以及提高整体疗效将是今后研究的重点^[21-22]。

综上, T₃N_x且CRM阴性的中低位直肠癌患者,单纯行标准的TME手术治疗即可获得理想的局部控制率;N₊患者,DFS和OS劣于N₀患者;术前血液肿瘤学指标升高、术后病理证实的神经侵犯、脉管侵犯、区域淋巴结转移等都与较差的临床预后相关,对于此类患者,术后应积极行辅助化疗,如果淋巴结转移N₂以上,建议同时行术后放疗,以期改善预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(6): 575-582. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70097-3.
- [2] Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 1991, 324(11): 709-715. DOI: 10.1056/NEJM199103143241101.
- [3] Gastrointestinal Tumor Study Group. Radiation therapy and fluorouracil with or without semustine for the treatment of patients with surgical adjuvant adenocarcinoma of the rectum [J]. *J Clin Oncol*, 1992, 10(4): 549-557. DOI: 10.1200/JCO.1992.10.4.549.
- [4] Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(17): 1731-1740. DOI: 10.1056/NEJMoa040694.
- [5] Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03 [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(31): 5124-5130. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.0467.
- [6] Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma [J]. *Ann Surg*, 2007, 246(5): 693-701. DOI: 10.1097/01.sla.0000257358.56863.ce.
- [7] Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(9): 638-646. DOI: 10.1056/NEJMoa010580.
- [8] Hu MH, Huang RK, Zhao RS, et al. Does neoadjuvant therapy increase the incidence of anastomotic leakage after anterior resection for mid and low rectal cancer? A systematic review and meta-analysis [J]. *Colorectal Dis*, 2017, 19(1): 16-26. DOI: 10.1111/codi.13424.
- [9] Peng LC, Milsom J, Garrett K, et al. Surveillance, epidemiology, and end results-based analysis of the impact of preoperative or postoperative radiotherapy on survival outcomes for T3N0 rectal cancer [J]. *Cancer Epidemiol*, 2014, 38(1): 73-78. DOI: 10.1016/j.canep.2013.12.008.
- [10] Lin Y, Lin H, Xu Z, et al. Comparative outcomes of preoperative chemoradiotherapy and selective postoperative chemoradiotherapy in clinical stage T3N0 low and mid rectal cancer [J]. *J Invest Surg*, 2018; 1-9. DOI: 10.1080/08941939.2018.1469696.
- [11] Park IJ, Kim HC, Yu CS, et al. Effect of adjuvant radiotherapy on local recurrence in stage II rectal cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(2): 519-525. DOI: 10.1245/s10434-007-9643-x.
- [12] Kim JS, Kim NK, Min BS, et al. Adjuvant radiotherapy following total mesorectal excision for stage IIA rectal cancer: is it beneficial? [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2010, 25(9): 1103-1110. DOI: 10.1007/s00384-010-0970-1.

- [13] Kulu Y, Tarantino I, Billeter AT, et al. Comparative outcomes of neoadjuvant treatment prior to total mesorectal excision and total mesorectal excision alone in selected stage II/III Low and mid rectal cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(1): 106-113. DOI: 10.1245/s10434-015-4832-5.
- [14] Kao PS, Chang SC, Wang LW, et al. The impact of preoperative chemoradiotherapy on advanced low rectal cancer [J]. *J Surg Oncol*, 2010, 102(7): 771-777. DOI: 10.1002/jso.21711.
- [15] Tural D, Selcukbiricik F, Yildiz Ö, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy in stage T3, N0 rectal cancer [J]. *Int J Clin Oncol*, 2014, 19(5): 889-896. DOI: 10.1007/s10147-013-0636-4.
- [16] Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial [J]. *Lancet*, 2009, 373(9666): 811-820. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60484-0.
- [17] Aitken RJ. Mesorectal excision for rectal cancer [J]. *Br J Surg*, 1996, 83(2): 214-216. DOI: org/10.1046/j.1365-2168.1996.02057.x.
- [18] Enker WE, Thaler HT, Cranor ML, et al. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum [J]. *J Am Coll Surg*, 1995, 181(4): 335-346.
- [19] Jalil O, Claydon L, Arulampalam T. Review of neoadjuvant chemotherapy alone in locally advanced rectal cancer [J]. *J Gastrointest Cancer*, 2015, 46(3): 219-236. DOI: 10.1007/s12029-015-9739-7.
- [20] Kim CH, Yeom SS, Lee SY, et al. Prognostic impact of perineural invasion in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy [J]. *World J Surg*, 2018, DOI: 10.1007/s00268-018-4774-8.
- [21] Joye I, Silversmit G, Van Eycken E, et al. Survival among clinical stage I-III rectal cancer patients treated with different preoperative treatments: A population - based comparison [J]. *Cancer Epidemiol*, 2016, 43: 35-41. DOI: 10.1016/j.canep.2016.06.007.
- [22] Elliot AH, Martling A, Glimelius B, et al. Impact of pre-treatment patient - related selection parameters on outcome in rectal cancer [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2016, 42(11): 1667-1673. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.05.020.

(收稿日期:2018-01-15)

(本文编辑:王静)

· 会议纪要 ·

第十三届全国结直肠肛门外科新技术新进展研讨会
会议纪要

由中国医师协会肛肠医师分会、中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会、中国抗癌协会大肠癌专业委员会、中国医师协会肛肠医师分会肛肠疾病专家委员会、中国医师协会结直肠肿瘤分会早诊早治专业委员会、中国医师协会中西医结合分会肛肠疾病专业委员会、湖南省医学会外科学专业委员会结直肠肛门外科学组主办、湖南省中药和中西医结合学会大肠肛门病专业委员会协办、湖南省人民医院结直肠肛门外科承办的“第13届(2018年)全国结直肠肛门外科新技术新进展研讨会暨中国医师协会肛肠医师分会肛肠疾病专家委员会学术年会、湖南省医学会结直肠肛门外科学组学术年会、第5届全国结直肠肛门外科青年医生手术视频大奖赛、匠心剪影——第一届普通外科手术视频剪辑交流会(华南站)”,于2018年12月14日~16日在湖南省长沙市神农大酒店举行。

大会邀请来自全国各地的140余位结直肠肛门外科专家学者前来传经送宝,有400余位代表参会。本次大会有以下几个特点:(1)首开“长沙、株洲和湘潭”三地腹腔镜结直肠肿瘤手术同时直播,体现了湖南腹腔镜结直肠癌手术已普遍开展,手术水平得到了与会同行的高度认可。(2)高春芳教授、汪建平教授、秦新裕教授、顾晋教授、蔡三军教授、兰平教授、魏东教授、任东林教授、黄忠诚教授就结直肠肛门外科领

域的新进展、新技术、新理念进行了精彩的主题学术报告,并与与会代表进行了广泛而深入的交流。(3)结直肠肿瘤热点问题 and 肛门良性疾病热点问题讨论,改变以往单一的发言模式,就结直肠肛门外科的研究热点和争议点进行专题讨论和辩论,与会专家各抒己见,讨论异常热烈,现场学术氛围浓厚。(4)全国知名专家进行了5台不同类型的结直肠肛门手术演示,精湛的手术技艺和详实的手术解析让与会者更深入地领会到手术的精要;(5)第五届全国结直肠肛门外科青年医生手术视频大奖赛决赛,从百余个参赛手术视频中经专家评审选出20个优秀作品进入最终的决赛。今年的比赛空前激烈,最终来自湖南省人民医院的肖志刚教授和广东省中医院的李洪明教授杀出重围,分获肛门良性疾病组和腹腔镜结直肠肿瘤组一等奖。会议期间,为更好地提高手术视频的剪辑水平,大会同时进行了匠心剪影——第一届普通外科手术视频剪辑交流会(华南站),来自全国的视频剪辑高手就如何做出高质量的手术视频录像进行了深入交流。

此次会议充分展示了我国结直肠肛门外科专业的飞速发展,为国内外专家的交流搭建了一个非常好的交流平台,多样的会议形式、丰富前沿的内容让与会者享受了一场学术的饕餮盛宴。

(记录整理:房志学 肖志刚)

·论著·

术前外周血淋巴细胞与单核细胞比值对Ⅲ期结肠癌患者预后的评估价值



扫码阅读电子版

陈建勋 彭健宏 范文华 张荣欣 王福龙 周文灏 许东波 潘志忠 卢震海
中山大学肿瘤防治中心结直肠科 华南肿瘤学国家重点实验室 肿瘤医学协同创新中心, 广州 510060

通信作者: 卢震海, Email: luzhh@sysucc.org.cn, 电话: 020-87343124

【摘要】 目的 探讨术前外周血淋巴细胞与单核细胞比值(LMR)对接受根治术及术后辅助化疗的Ⅲ期结肠癌患者预后的评估价值。方法 检索电子病历系统, 回顾性收集2007年12月至2013年12月期间, 在中山大学肿瘤防治中心行根治术的病理学确诊结肠腺癌、临床病理资料完整、术后行XELOX(奥沙利铂、卡培他滨)方案化疗且术后随访至少3个月的Ⅲ期结肠癌患者病历资料, 排除术前接受新辅助抗肿瘤治疗、伴有感染性疾病、合并其他恶性肿瘤以及术后3个月内因非肿瘤原因死亡的患者。共258例结肠癌患者被纳入本回顾性队列研究, 男146例, 女112例, 中位年龄55(22~85)岁。100例(38.8%)肿瘤位于右半结肠, 158例(61.2%)肿瘤位于左半结肠部位。194例(75.2%)肿瘤为高、中分化, 64例(24.8%)为低分化。根据美国癌症联合委员会(AJCC)第7版TNM肿瘤病理分期, 196例(76.0%)为ⅢA和ⅢB期, 62例(24.0%)为ⅢC期。术前癌胚抗原水平中位数3.8(0.3~287.5)μg/L, 术后辅助化疗疗程中位数6(1~8)个。通过受试者工作特征曲线(ROC)确定术前LMR预测3年总生存结局的最佳临界值, 根据该临界值将全组患者分为低LMR组和高LMR组。采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法检验比较两组临床病理特征。Kaplan-Meier计算并以Log-rank方法比较两组3年肿瘤无病生存率和总生存率, 采用Cox回归模型进行单因素和多因素预后分析。结果 ROC曲线显示, 术前LMR预测3年总生存结局的最佳临界值为4.29, 其中低LMR组(LMR < 4.29)143例, 高LMR组(LMR ≥ 4.29)115例。与高LMR组相比, 低LMR组中男性[62.2%(89/143)比50.4%(58/115), $\chi^2=4.167$, $P=0.041$]、右半结肠癌[44.8%(64/143)比31.3%(36/115), $\chi^2=4.858$, $P=0.028$]和肿瘤最大径>4 cm[60.1%(86/143)比33.0%(38/115), $\chi^2=18.748$, $P<0.001$]的比例更高。全组随访3.0~74.0(中位数46.0)个月, 高LMR组与低LMR组的3年肿瘤无病生存率差异无统计学意义(83.8%比78.9%, $P=0.210$); 而低LMR组的3年总生存率低于高LMR组, 差异有统计学意义(86.6%比97.2%, $P=0.018$)。单因素分析显示, 术前低LMR($HR=2.841$, 95%CI: 1.146~7.043, $P=0.024$)、右半结肠癌($HR=2.865$, 95%CI: 1.312~6.258, $P=0.008$)和术后辅助化疗<6个疗程($HR=0.420$, 95%CI: 0.188~0.935, $P=0.034$)影响患者总体生存期。多因素分析显示, 术前低LMR($HR=2.550$, 95%CI: 1.024~6.347, $P=0.004$)和右半结肠癌($HR=2.611$, 95%CI: 1.191~5.723, $P=0.017$)是影响患者总体生存期的独立危险因素。结论 术前外周血LMR水平可以有效预测接受根治性治疗后的Ⅲ期结肠癌患者的预后。低LMR提示预后不良, 需要强化术后治疗策略。

【关键词】 结直肠肿瘤, Ⅲ期; 淋巴细胞与单核细胞比值; 预后

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81772595); 广东省科技计划项目(2016ZC0028)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.01.012

Evaluation value of preoperative peripheral blood lymphocyte-to-monocyte ratio on the prognosis of patients with stage III colon cancer

Chen Jianxun, Peng Jianhong, Fan Wenhua, Zhang Rongxin, Wang Fulong, Zhou Wenhao, Xu Dongbo, Pan Zhizhong, Lu Zhenhai

Department of Colorectal Surgery, Sun Yat-sen University Cancer Center, State Key Laboratory of

Oncology in South China; Collaborative Innovation Center for Cancer Medicine, Guangzhou 510060, China

Corresponding author: Lu Zhenhai, Email: luzhh@sysucc.org.cn, Tel: 020-87343124

【Abstract】 Objective To investigate the evaluation value of preoperative peripheral blood lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) on the prognosis of patients with stage III colon cancer undergoing radical resection and postoperative adjuvant chemotherapy. **Methods** Electronic medical record were retrospectively retrieved for stage III colon cancer patients who underwent radical surgery at Sun Yat-sen University Cancer Center from December 2007 to December 2013. Inclusion criteria were pathologically confirmed colon adenocarcinoma, complete clinicopathological data, and postoperative XELOX (oxaliplatin + capecitabine) chemotherapy with follow-up of at least 3 months. Patients with neoadjuvant anti-tumor therapy, infectious disease, other malignant tumors and death of non-tumor causes within 3 months after operation were excluded. A total of 258 patients were included in this retrospective cohort study, including 146 males and 112 females with median age of 55 (22 to 85) years. Tumors of 100 (38.8%) patients were located in the right hemicolon, and of 158 (61.2%) in the left hemicolon. Tumors of 194 (75.2%) patients were highly and moderately differentiated, and of 64 (24.8%) were poorly differentiated. According to the TNM tumor pathological stage of AJCC 7th edition, 196 (76.0%) patients were stage IIIA to IIIB, and 62 (24.0%) patients were stage IIIC. The median preoperative CEA was 3.8 (0.3 to 287.5) $\mu\text{g/L}$ and the median cycle of the adjuvant chemotherapy was 6 (1 to 8). The cut-off value of preoperative LMR in prediction of 3-year overall survival (OS) outcome was determined by receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. All patients were divided into low LMR group and high LMR group according to the critical value. Clinicopathological characteristics between the two groups were compared by using chi-square test or Fisher's exact test as appropriate. The 3-year disease-free survival and overall survival rate were estimated with the Kaplan-Meier method, and differences between two groups were assessed with the log-rank test. Univariate and multivariate analyses were performed through Cox regression model. **Results** ROC curve showed that the cut-off value of preoperative LMR in predicting 3-year overall survival was 4.29. Then 143 patients were divided into low LMR group (LMR < 4.29) and 115 patients into high LMR group (LMR \geq 4.29). Compared with high LMR group, the low LMR group presented higher proportions of male [62.2% (89/143) vs. 50.4% (58/115), $\chi^2=4.167$, $P=0.041$], right hemicolon cancer [44.8% (64/143) vs. 31.3% (36/115), $\chi^2=4.858$, $P=0.028$], and the largest tumor diameter > 4 cm [60.1% (86/143) vs. 33.0% (38/115), $\chi^2=18.748$, $P<0.001$]. During a median follow-up of 46.0 (range, 3.0 to 74.0) months, 3-year disease-free survival rate was 83.8% in high LMR group and 78.9% in low LMR group, which was not significantly different ($P=0.210$). While 3-year overall survival rate in low LMR group was significant lower than that in high LMR group (86.6% vs. 97.2%, $P=0.018$). Univariate analysis revealed that preoperative low LMR (HR=2.841, 95%CI: 1.146 to 7.043, $P=0.024$), right hemicolon cancer (HR=2.865, 95%CI: 1.312 to 6.258, $P=0.008$) and postoperative adjuvant chemotherapy \geq 6 cycles (HR=0.420, 95%CI: 0.188 to 0.935, $P=0.034$) were the risk factors for poor overall survival. Multivariate analysis identified that preoperative low LMR (HR=2.550, 95%CI: 1.024 to 6.347, $P=0.004$) and right hemicolon cancer (HR=2.611, 95%CI: 1.191 to 5.723, $P=0.017$) were the independent risk factors for overall survival. **Conclusions** Preoperative peripheral blood LMR level represents an effective prognostic predictor for patients with stage III colon cancer receiving radical therapy. Low LMR indicates the poor prognosis and such patients require aggressive postoperative treatment strategy.

【Key words】 Colorectal neoplasms, Stage III; Lymphocyte-to-monocyte ratio; Prognosis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81772595); Science and Technology Planning Project of Guangdong Province (2016ZC0028)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.01.012

近年来,结肠癌已经成为我国最常见的消化道恶性肿瘤之一,约三分之一的患者初诊时已经出现区域淋巴结转移^[1-2]。研究表明,结直肠癌的复发转移因素不仅与肿瘤本身的生物学行为有关,与机体的免疫状态和炎症反应也密切相关^[3-8]。其中,术前外周血淋巴细胞与单核细胞比值(lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR)被认为是结直肠癌、胃癌和肺癌等多种实体肿瘤有效的预后预测因子^[9-11]。因此,本研究通过探究影响Ⅲ期结肠癌根治术后预后的危险因素,旨在分析术前外周血 LMR 对Ⅲ期结肠癌患者预后的预测价值,以期为指导患者术后个体化治疗提供临床依据。

资料与方法

一、研究对象

病例纳入标准:(1)病理学确诊结肠腺癌;(2)临床病理资料完整;(3)结肠癌根治术后行XELOX(奥沙利铂、卡培他滨)方案化疗;(4)术后随访至少3个月。病例排除标准:(1)术前接受新辅助抗肿瘤治疗;(2)伴有感染性疾病使单核细胞或淋巴细胞计数异常;(3)术前合并其他恶性肿瘤;(4)术后3个月内因非肿瘤原因死亡。

根据上述标准检索电子病历系统,将2007年12月至2013年12月期间、在中山大学肿瘤防治中心行根治术的258例Ⅲ期结肠癌患者纳入本回顾性队列研究。全组男146例,女112例,中位年龄55(22~85)岁。100例(38.8%)肿瘤位于右半结肠,158例(61.2%)肿瘤位于左半结肠部位。194例(75.2%)肿瘤为高、中分化,64例(24.8%)为低分化。根据美国癌症联合委员会第7版TNM肿瘤病理分期,196例(76.0%)为ⅢA~ⅢB期,62例(24.0%)为ⅢC期。本组患者术前癌胚抗原中位数为3.8(0.3~287.5) μg/L,术后辅助化疗疗程中位数为6(1~8)个。患者及家属术前均签署手术知情同意书,本研究经医院伦理委员会审批通过(CZR2017-005)。

二、LMR的分组方法

LMR的计算方式为淋巴细胞绝对计数值/单核细胞绝对计数值。根据LMR的受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)进行分组,计算LMR预测本组患者3年总生存结局的曲线下面积(area under the ROC curve, AUC),并在最大Youden指数处获取LMR,作为预测本组3年总生存结局的最佳临界值,根据最佳临界值将患者分为

低LMR组和高LMR组。

三、结局指标

对比低LMR组和高LMR组的临床病理特征(包括性别、年龄、肿瘤部位、肿瘤最大径、肿瘤分化程度、肿瘤分期、术前癌胚抗原水平以及辅助化疗疗程等)和预后情况。预后情况通过随访系统、电话咨询以及门诊记录,观察本组患者的肿瘤复发转移情况和生存结局。肿瘤无病生存时间定义为手术日期至出现肿瘤复发、死亡或随访截止日期的时间间隔;总生存时间定义为手术日期至出现死亡或随访截止日期的时间间隔。随访截止时间为2016年12月31日。

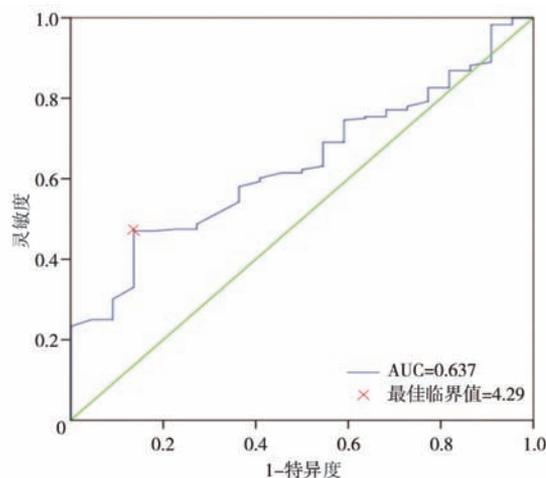
四、统计学方法

应用SPSS 21.0软件进行数据分析。计量资料用中位数(范围)描述;计数资料用例(%)描述,分析采用 χ^2 检验。无病生存时间和总生存时间通过绘制Kaplan-Meier生存曲线表示,用Log-rank检验比较生存率。采用Cox回归模型进行单因素和多因素预后分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结果

一、LMR的分组

根据ROC曲线显示,LMR预测本组患者3年总生存结局的AUC为0.637(95%CI:0.538~0.735, $P=0.034$);当LMR为4.29时,Youden指数最大,为0.334,见图1。根据该结果将患者分成低LMR组(LMR<4.29, 143例)和高LMR组(LMR≥4.29, 115例)。



注:AUC为曲线下面积

图1 术前外周血淋巴细胞与单核细胞比值预测258例Ⅲ期结肠癌患者术后3年总生存结局的受试者工作特征曲线

二、高 LMR 组与低 LMR 组临床特征的比较

低 LMR 组男性、右半结肠癌和肿瘤最大径 > 4 cm 比例均高于高 LMR 组 (均 $P < 0.05$)。而两组年龄、分化程度、TNM 分期、术前癌胚抗原水平和接受辅助化疗疗程差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)，见表 1。

表 1 本组 III 期结肠癌患者高外周血淋巴细胞与单核细胞比值 (LMR) 组与低 LMR 组临床病理特征比较 [例 (%)]

临床病理特征	低 LMR 组 (143 例)	高 LMR 组 (115 例)	χ^2 值	P 值
性别			4.167	0.041
男	89 (62.2)	58 (50.4)		
女	54 (37.8)	57 (49.6)		
年龄 (岁)			1.592	0.207
≤ 60	94 (65.7)	84 (73.0)		
> 60	49 (34.3)	31 (27.0)		
肿瘤部位			4.858	0.028
右半结肠	64 (44.8)	36 (31.3)		
左半结肠	79 (55.2)	79 (68.7)		
肿瘤最大径 (cm)			18.748	< 0.001
≤ 4	57 (39.9)	77 (67.0)		
> 4	86 (60.1)	38 (33.0)		
肿瘤分化程度			1.046	0.306
高、中分化	104 (72.7)	90 (78.3)		
低分化	39 (27.3)	25 (21.7)		
肿瘤 T 分期			0.015	0.512
T_{1-3}	63 (44.1)	46 (40.0)		
T_4	80 (55.9)	69 (60.0)		
肿瘤 N 分期			0.088	0.767
N_1	97 (67.8)	76 (66.1)		
N_2	46 (32.2)	39 (33.9)		
肿瘤 TNM 分期			1.136	0.287
III A、III B	105 (73.4)	91 (79.1)		
III C	38 (26.6)	24 (20.9)		
术前癌胚抗原水平 ($\mu\text{g/L}$)			1.703	0.192
≤ 5	78 (54.5)	72 (62.6)		
> 5	65 (45.5)	43 (37.4)		
术后辅助化疗疗程 (个)			0.525	0.469
< 6	30 (21.0)	20 (17.4)		
≥ 6	113 (79.0)	95 (82.6)		

三、LMR 对预后的预测价值

全组随访 3.0~74.0 (中位数 46.0) 个月, 3 年随访率为 93.8% (242/258)。随访期间, 共 27 例 (10.5%) 因结肠癌死亡, 52 例 (20.2%) 出现术后转移。高 LMR 组和低 LMR 组的 3 年无病生存率分别为 83.8% 和 78.9%, 差异无统计学意义 ($P = 0.210$), 见图 2a; 而

高 LMR 组的 3 年总生存率为 97.2%, 高于低 LMR 组的 86.6%, 差异具有统计学意义 ($P = 0.018$), 见图 2b。Cox 回归模型单因素分析显示, 男性、低 LMR、右半结肠癌和辅助化疗 < 6 个疗程是总生存期的不良预后因素 (均 $P < 0.05$); 多因素分析显示, 低 LMR 和右半结肠癌是总生存期的独立危险因素 (均 $P < 0.05$)。见表 2。

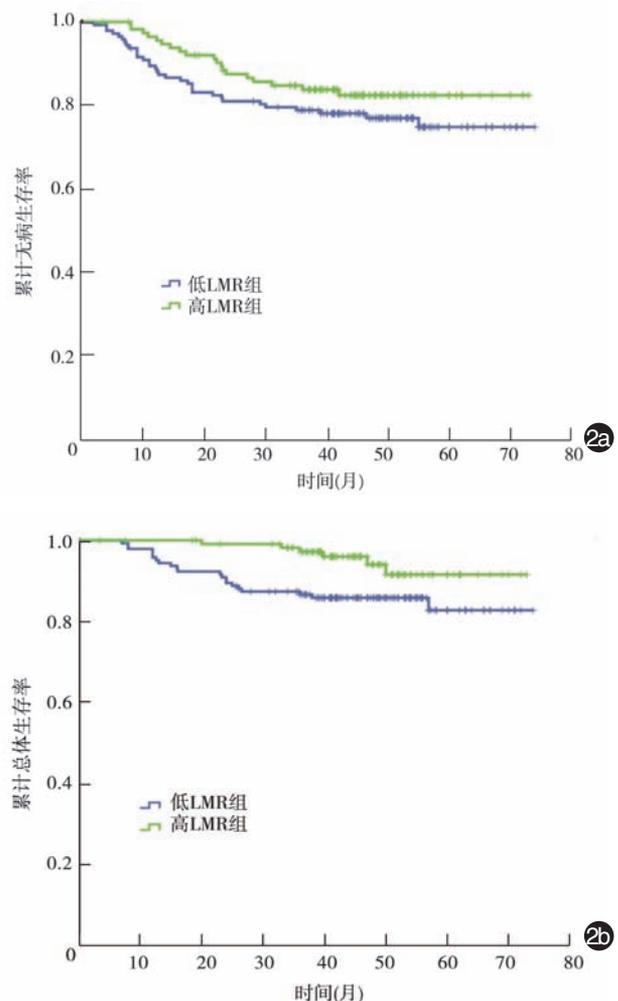


图 2 本组 III 期结肠癌患者高外周血淋巴细胞与单核细胞比值 (LMR) 组与低 LMR 组生存曲线比较 2a. 两组 3 年无病生存率比较; 2b. 两组 3 年总生存率比较

讨 论

越来越多研究表明, 炎症反应在肿瘤的发生发展中扮演了重要的角色, 其反应的状态可促进肿瘤的增殖、转移以及血管生成, 甚至导致治疗性耐药^[12-13]。本研究肯定了 LMR 在 III 期结肠癌的预后预测价值, 发现术前 LMR 越低, 提示患者的预后越差。我们既往研究也发现, 术前 LMR 降低是结直肠癌单纯肝转移肝切除术后预后不良的危险因素, 其预后

表 2 影响本组 258 例Ⅲ期结肠癌患者总体生存的单因素和多因素分析

临床病理特征	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值
性别(男/女)	2.363(0.999~5.592)	0.050	-	-
年龄(岁, >60/≤60)	1.388(0.635~3.036)	0.411	-	-
肿瘤部位(右半结肠/左半结肠)	2.865(1.312~6.258)	0.008	2.611(1.191~5.723)	0.017
肿瘤最大径(cm, >4/≤4)	1.361(0.637~2.908)	0.426	-	-
肿瘤分化程度(低分化/高、中分化)	1.095(0.462~2.592)	0.837	-	-
肿瘤 T 分期(T ₁ /T ₁₋₃)	1.620(0.725~3.620)	0.260	-	-
肿瘤 N 分期(N ₁ /N ₁)	1.650(0.772~3.526)	0.169	-	-
术前癌胚抗原水平(μg/L, >5/≤5)	0.916(0.425~1.975)	0.823	-	-
术后辅助化疗疗程(个, ≥6 / <6)	0.420(0.188~0.935)	0.034	0.484(0.215~1.088)	0.079
LMR 分组(低/高) ^a	2.841(1.146~7.043)	0.024	2.550(1.024~6.347)	0.004

注:^aLMR 为术前淋巴细胞与单核细胞比值;“-”表示无数据

预测价值高于中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)和血小板与淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)^[14]。我们前期研究表明,在接受术前放化疗和根治性手术的直肠癌患者中,术前 LMR 较低者 3 年总生存率比 LMR 较高者差(74.3% 比 87.9%, $P=0.019$)^[15]。最近,Chan 等^[16]一项纳入 1 623 例肠癌患者的回顾性研究也证实,LMR 对可切除性结直肠癌预后的预测作用比 NLR 和 PLR 更好,其同时还是非转移性结直肠癌的独立预后因子。以上研究均表明,术前 LMR 在结直肠癌术后具有较好的预后预测价值。

低 LMR 对结肠癌患者预后的影响,与外周血循环淋巴细胞下降和单核细胞相对上升密切相关。淋巴细胞是构成抗肿瘤细胞免疫的重要成分,其通过浸润至肿瘤微环境中发挥抗肿瘤作用^[17]。外周循环淋巴细胞的缺乏,导致 CD4⁺辅助性淋巴细胞下降和 CD8⁺抑制性细胞上升,反映机体脆弱的免疫状态,提示抗肿瘤能力下降^[18]。另一方面,单核细胞扮演着促肿瘤进展的角色。研究表明,外周循环过多的单核细胞会在肿瘤间质中聚集、分化成肿瘤相关的巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)^[19]。TAM 不仅能够促进肿瘤的侵袭转移,而且能够降低抗肿瘤免疫细胞的攻击能力^[20]。因此,外周循环单核细胞的上升,反映机体较高的肿瘤负荷以及免疫抑制状态,已被证实与多种实体肿瘤的预后不良相关^[21-22]。因此,外周血循环淋巴细胞的下降和单核细胞的相对上升,既改造肿瘤的免疫微环境,促进肿瘤诱导的炎症反应,又打破肿瘤细胞免疫的平衡,从而有利于肿瘤细胞侵袭转移。

作为一种简单易行的炎症反应指标,术前 LMR 水平能够让肿瘤科医师初步了解Ⅲ期结肠癌患者的预后情况,有利于开展术后个体化治疗。对于术前 LMR 较高的患者,在根治性术后预后较好、且患者不能耐受化疗的情况下,可考虑 6 个疗程的XELOX 方案化疗后序贯后 2 个疗程的单药卡培他滨化疗,以减轻不良反应;而对于术前 LMR 较低的患者,持续 6 个月含奥沙利铂的辅助化疗是必要的,术后还应加强复查,例如每 6 个月行胸腹盆 CT 的检查,以助于及时发现局限性转移病灶,从而进行根治性局部治疗。

综上,术前外周血 LMR 水平可以有效预测接受根治性治疗后的Ⅲ期结肠癌患者的预后。因检测方便廉价,计算简单易行,可作为肿瘤预后判断的补充性指标。本研究是单中心的回顾性研究,样本量有限且随访时间较短,研究结果有待多中心随机对照试验验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [2] Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, et al. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(2): 264-271. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.0952.
- [3] Benson AR, Venook AP, Bekaii-Saab T, et al. Colon cancer, version 3.2014 [J]. J Natl Compr Canc Netw. 2014, 12(7): 1028-1059. DOI: 10.6004/jnccn.2014.0148.
- [4] Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis,

- treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24 Suppl 6: vi64-72. DOI: 10.1093/annonc/mdt354.
- [5] van Erning FN, Creemers GJ, De Hingh IH, et al. Reduced risk of distant recurrence after adjuvant chemotherapy in patients with stage III colon cancer aged 75 years or older [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(11):2839-2844. DOI: 10.1093/annonc/mdt334.
- [6] Zhang Y, Ma J, Zhang S, et al. A prognostic analysis of 895 cases of stage III colon cancer in different colon subsites [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2015, 30(9):1173-1183. DOI: 10.1007/s00384-015-2273-z.
- [7] Lin BR, Lin YL, Lai HS, et al. Overall survival of stage III colon cancer with only one lymph node metastasis is independently predicted by preoperative carcinoembryonic antigen level and lymph node sampling status [J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0137053. DOI: 10.1371/journal.pone.0137053.
- [8] Diakos CI, Charles KA, McMillan DC, et al. Cancer-related inflammation and treatment effectiveness [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(11):e493-e503. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70263-3.
- [9] Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, et al. Prognostic significance of the preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with colorectal cancer [J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(2): 1000-1006. DOI: 10.3892/ol.2016.5487.
- [10] 丛喜亮, 李森, 薛英威. 术前外周血淋巴细胞与单核细胞比值对 II~III 期老年胃癌患者预后的影响 [J]. *中华胃肠外科杂志*. 2016, 19(10): 1144-1148. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274. 2016.10.014.
- [11] Xia H, Sun Z, Deng L, et al. Prognostic significance of the preoperative lymphocyte to monocyte ratio in patients with stage I non-small cell lung cancer undergoing complete resection [J]. *Cancer Invest*, 2016, 34(8): 378-384. DOI: 10.1080/07357907.2016.1213276.
- [12] Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation [J]. *Nature*, 2008, 454(7203): 436-444. DOI: 10.1038/nature07205.
- [13] Wu Y, Zhou BP. Inflammation: a driving force speeds cancer metastasis [J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(20): 3267-3273. DOI: 10.4161/cc.8.20.9699.
- [14] Peng J, Li H, Ou Q, et al. Preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio represents a superior predictor compared with neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios for colorectal liver-only metastases survival [J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10:3789-3799. DOI: 10.2147/OTT.S140872.
- [15] Deng YX, Lin JZ, Peng JH, et al. Lymphocyte-to-monocyte ratio before chemoradiotherapy represents a prognostic predictor for locally advanced rectal cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 5575-5583. DOI: 10.2147/OTT.S146697.
- [16] Chan JC, Chan DL, Diakos CI, et al. The lymphocyte-to-monocyte ratio is a superior predictor of overall survival in comparison to established biomarkers of resectable colorectal cancer [J]. *Ann Surg*, 2017, 265(3): 539-546. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001743.
- [17] Lin EY, Pollard JW. Role of infiltrated leucocytes in tumour growth and spread [J]. *Br J Cancer*, 2004, 90(11): 2053-2058. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601705.
- [18] Menges T, Engel J, Welters I, et al. Changes in blood lymphocyte populations after multiple trauma: association with posttraumatic complications [J]. *Crit Care Med*, 1999, 27(4): 733-740.
- [19] Movahedi K, Laoui D, Gysemans C, et al. Different tumor microenvironments contain functionally distinct subsets of macrophages derived from Ly6C (high) monocytes [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(14): 5728-5739. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4672.
- [20] Condeelis J, Pollard JW. Macrophages: obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis [J]. *Cell*, 2006, 124(2): 263-266. DOI: 10.1016/j.cell.2006.01.007.
- [21] Di CG, Cortese N, Castino GF, et al. Dual prognostic significance of tumour-associated macrophages in human pancreatic adenocarcinoma treated or untreated with chemotherapy [J]. *Gut*, 2016, 65(10): 1710-1720. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309193.
- [22] Steidl C, Lee T, Shah SP, et al. Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(10): 875-885. DOI: 10.1056/NEJMoa0905680.

(收稿日期: 2017-12-18)

(本文编辑: 朱雯洁)

·论著·

改良内镜引导下三腔喂养管置管法的临床应用

冯雁康¹ 崔明¹ 何芸² 赵玺龙³

¹解放军联勤保障部队第九二〇医院普通外科,昆明 650032; ²解放军联勤保障部队第九二〇医院麻醉科,昆明 650032; ³解放军联勤保障部队第九二〇医院病理实验科,昆明 650032

通信作者:赵玺龙, Email: zhaoxilong@aileyun.com, 电话: 0871-64774767



扫码阅读电子版

【摘要】目的 探讨改良内镜引导下三腔喂养管(FT)置管法对需要进行肠内营养和胃肠减压的患者中应用的安全性及可行性。**方法** 采用回顾性队列研究方法,分析2016年1月至2018年1月间在解放军联勤保障部队第九二〇医院普通外科应用改良内镜引导下置管法(改良组)和传统内镜旁置管法(传统组)行FT置管术患者的临床资料。纳入标准:下消化道功能正常;不能经口或鼻胃管进食,需进行肠内营养或胃肠减压;预计FT留置时间不超过2个月。排除标准包括胃镜检查禁忌证、疑休克或消化道穿孔、疑精神病或存在消化道炎性病变以及患有胸腹主动脉瘤者。改良组是将FT经一侧鼻腔插入胃内,胃镜进至胃腔,经活检孔用活检钳夹住FT前端细部,胃镜直视下将活检钳和FT插入幽门或吻合口,并向十二指肠或输出袢推送5 cm以上,推送过程中胃镜不通过幽门或吻合口;松开并退出活检钳,同步将FT向十二指肠或输出袢推送,经活检孔插入异物钳,在胃内钳夹FT管身推进至幽门或胃肠吻合口;多次同法操作,直至负压吸引腔到达幽门或胃肠吻合口;轻柔退出胃镜,将导丝缓慢退出,固定FT。传统组则采用异物钳钳夹FT前端,在操作中需胃镜、异物钳、FT三者一起同时经过幽门或胃肠吻合口,整体到达十二指肠降部或输出袢进行置管。记录置管时间,置管后1 h内行X线透视检查FT位置,并评估比较置管成功率及置管后并发症发生率。**结果** 共纳入141例患者。改良组72例,男45例,女27例,平均年龄55.8(37~76)岁,上消化道解剖正常27例(结肠癌和直肠癌术后胃瘫综合征各分别有17例和10例),上消化道解剖改变45例(胃癌伴幽门梗阻和胃肠吻合术后吻合口梗阻分别有18例和27例)。传统组69例,男41例,女28例,平均年龄55.3(36~79)岁,上消化道解剖正常33例(结肠癌与直肠癌术后胃瘫综合征分别有20例和13例),上消化道解剖改变36例(胃癌伴幽门梗阻和胃肠吻合术后吻合口梗阻分别有15例和21例)。上消化道解剖正常患者改良法置管时间少于传统法[(4.9±1.7) min比(7.6±1.7) min, $t=6.683$, $P<0.001$];胃癌伴幽门梗阻患者改良法置管时间也少于传统法[(6.6±1.6) min比(10.5±2.6) min, $t=4.724$, $P<0.001$];胃肠吻合术后吻合口梗阻患者改良法置管时间同样少于传统法[(11.3±2.5) min比(15.1±3.5) min, $t=4.513$, $P<0.001$]。上消化道解剖正常患者改良法与传统法置管成功率及置管并发症发生率差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。上消化道解剖改变患者改良法的置管成功率虽高于传统法[97.8%(44/45)比86.1%(31/36), $\chi^2=2.880$, $P=0.089$],但差异并无统计学意义;而置管并发症发生率低于传统法[0比8.3%(3/36), $\chi^2=3.894$, $P=0.048$]。**结论** 无论上消化道解剖正常与否,改良内镜引导下FT置管法比传统内镜旁置管法置管时间少,置管成功率高,且安全;可推广应用于需要进行肠内营养和胃肠减压的患者。

【关键词】 置管方法; 内镜; 三腔喂养管; 肠内营养**基金项目:** 云南省科技厅-昆明医科大学联合专项基金(2017FE467-090)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.01.013

Establishment and clinical application of modified endoscopic freka trelumina placement

Feng Yankang¹, Cui Ming¹, He Yun², Zhao Xilong³¹Department of General Surgery, 920th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's

Liberation Army, Kunming 650032, China;²Department of Anesthesiology, 920 Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Kunming 650032, China;³Department of Pathology, 920 Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Kunming 650032, China

Corresponding author: Zhao Xilong, Email: zhaoxilong@aileyun.com, Tel: 0871-64774767

【Abstract】 Objective To establish a modified endoscopic Freka Trelumina placement (mEFTP) for modifying or substituting the traditional endoscopic Freka Trelumina placement (EFTP) and to explore the safety and feasibility of mEFTP in patients requiring enteral nutrition and gastrointestinal decompression in general surgery. **Methods** A retrospective cohort study was conducted to analyze the clinical data of patients undergoing EFTP or mEFTP at General Surgery Department of 920 Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army from January 2016 to January 2018. Inclusion criteria: the function of lower digestive tract was normal; patients who could not eat through mouth or nasogastric tube needed to have enteral nutrition and gastrointestinal decompression; the retention time of Freka Trelumina (FT) was not expected to exceed 2 months. Exclusion criteria: contraindication for gastroscopy; suspected shock or digestive tract perforation; suspected mental diseases; infectious diseases of digestive tract; thoracoabdominal aortic aneurysm. mEFTP procedure was as follow. FT was inserted into stomach through one side nasal cavity, gastroscopie was inserted into stomach cavity, and the front part of FT was clamped with biopsy forceps through biopsy hole. Biopsy forceps and FT were inserted into the pylorus or anastomosis under gastroscopie, and they were pushed into the duodenum or output loop. During pushing, the gastroscopie did not pass through the duodenum or output loop. The biopsy forceps was released and pushed out, and FT was pushed with biopsy forceps synchronously into the duodenum or output loop more than 5 cm. The foreign body forceps was inserted through the biopsy hole, and the FT tube was held in the stomach and pushed to the duodenum or output loop. The previous steps repeated until the suction cavity reached the pylorus or anastomosis. The gastroscopie was exited gently; the guide wire was pulled out slowly. EFTP procedure: foreign body forceps was used to clamp the front part of FT, and gastroscopie, foreign body forceps and FT pass the pylorus or anastomosis simultaneously to reach the descendent duodenum or output loop as a whole. The time of catheterization was recorded and position of FT was examined by X-ray within 1 h after catheterization. The success rate of catheterization and morbidity of complications after catheterization were evaluated and compared between the two groups. **Results** A total of 141 patients were enrolled, 72 in the mEFTP group and 69 in the EFTP group. In mEFTP group, 45 cases were males and 27 were females with an average age of 55.8 (37-76) years; 27 cases had normal upper gastrointestinal anatomy (postoperative gastroplegia syndrome due to colon cancer in 17 cases, due to rectal cancer in 10 cases) and 45 had upper gastrointestinal anatomic changes (gastric cancer with pylorus obstruction in 18 cases and anastomotic block after gastroenterostomy in 27 cases). In the EFTP group, 41 were males and 28 were females with an average age of 55.3 (36-79) years; 33 cases had normal upper gastrointestinal anatomy (postoperative gastroplegia syndrome due to colon cancer in 20 cases, due to rectal cancer in 13 cases) and 36 had upper gastrointestinal anatomic changes (gastric cancer with pylorus obstruction in 15 cases and anastomotic block after gastroenterostomy in 21 cases). In patients with normal upper digestive tract anatomy, the average catheterization time of mEFTP was (4.9±1.7) minutes which was shorter than (7.6±1.7) minutes of EFTP ($t=6.683$, $P<0.001$). In patients of gastric cancer with pyloric obstruction, the average catheterization time of mEFTP was (6.6±1.6) minutes which was shorter than (10.5±2.6) minutes of EFTP ($t=4.724$, $P<0.001$). In patients with anastomotic block after gastroenterostomy, the average catheterization time of mEFTP was (11.3±2.5) minutes which was shorter than (15.1±3.5) minutes of EFTP ($t=4.513$, $P<0.001$). In patients with normal upper gastrointestinal anatomy, there were no significant differences in the success rate of catheterization and the morbidity of catheterization complication between mEFTP and EFTP (all $P>0.05$). In patients with upper gastrointestinal anatomic changes, the success rate of catheterization in mEFTP was even higher than that in EFTP, but

the difference was not significant [97.8%(41/45) vs. 86.1%(31/36), $\chi^2=2.880$, $P=0.089$]; while the morbidity of catheterization complication in mEFTP was lower than that in EFTP [0 vs. 8.3%(3/36), $\chi^2=3.894$, $P=0.048$]. **Conclusions** Whether the upper gastrointestinal anatomy is normal or not, mEFTP presents shorter catheterization time, higher success catheterization rate than EFTP, and is safety. mEFTP can be widely applied to clinical practice for patients requiring enteral nutrition and gastrointestinal decompression.

【Key words】 Catheterization; Endoscopy; Freka Trelumina; Enteral nutrition

Fund program: Association Foundation Program of Yunnan Provincial Science and Technology Department and Kunming Medical University (2017FE467-090)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.01.013

肠内营养凭借其公认的优越性,已广泛应用于临床,成为肠道有功能且能安全使用的首选^[1]。对于不能通过上消化道进食、但下消化道可用的患者,尤其是那些上消化道重建术后出现吻合口梗阻的危重患者,其机体处于高分解状态,并伴有不同程度的蛋白质消耗,建立一条安全有效的肠内营养通道对降低患者病死率、提高患者预后具有积极意义^[2-3]。

而三腔喂养管(Freka Trelumina, FT)同时具有胃肠减压和肠内营养的功能,患者留置管路数量少、痛苦少、舒适度高、感染并发症发生率低^[4]。近年来三腔喂养管已逐步取代鼻肠管,成为短期内实施肠内营养的最佳选择^[5]。目前临床上常用的 FT 置管方法有 X 线、数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)、超声、内镜下置管等, X 线、DSA、超声下置管为影像引导下置管,操作时由于无法精确控制 FT 推进的方向,容易造成 FT 反折,导致置管失败^[6-8]。内镜下置管以内镜旁置管法最常用,在现有置管法中,具有安全、成功率高的特点^[9]。但我们在实践中发现,传统的内镜旁置管法在操作中需胃镜、异物钳、FT 三者一起同时经过幽门或胃肠吻合口,整体到达十二指肠降部或输出袢,异物钳、FT、胃镜三者共同推进会影胃镜的视野,并造成胃镜先端部通过性下降、弯曲部顺应性下降、旋钮调节阻力增大,存在操作不便、置管时间长等问题,特别是患者上消化道解剖改变较大时,操作难度会明显增大,导致置管效率和置管成功率下降^[10]。通过多年的经验总结和探讨交流,笔者团队对传统内镜旁置管法进行改良,建立了改良内镜引导下置管法,现通过回顾性队列研究方法,总结分析本中心 2016 年 1 月至 2018 年 1 月期间行 FT 置管患者的资料,对改良内镜引导下置管法的置管成功率、置管时间、置管相关并发症(上消化道出血、穿孔)进行报道。

资料与方法

一、病例资料

1. 纳入标准:患者下消化道功能正常;不能经口或鼻胃管进食,需进行肠内营养和胃肠减压;预计 FT 留置时间不超过 2 个月。

2. 排除标准:有胃镜检查禁忌证,包括患有严重心肺疾病、无法耐受内镜检查;怀疑有休克或消化道穿孔等危重疾病;患有精神疾病,不能配合内镜检查;消化道急性炎性病变,尤其是腐蚀性炎性病变;患有胸腹主动脉瘤。

根据上述标准,纳入 2016 年 1 月至 2018 年 1 月期间,经普通外科治疗并行 FT 置管法患者 141 例,根据患者意愿,分别采用改良内镜引导下置管法(改良置管组, 72 例)和传统内镜旁置管法(传统置管组, 69 例)。改良置管组男 45 例,女 27 例,平均年龄 55.8(37~76)岁,上消化道解剖正常 27 例,上消化道解剖改变 45 例。传统置管组男 41 例,女 28 例,平均年龄 55.3(36~79)岁,上消化道解剖正常 33 例,上消化道解剖改变 36 例。两组基线资料比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$),说明两组间具有可比性,见表 1。

经解放军联勤保障部队第九二〇医院(原成都军区昆明总医院)伦理委员会批准(审批号:2016035)。

二、手术方法

1. 主要设备:电子内镜主机(日本奥林巴斯, CV-180 型)、电子胃镜(日本奥林巴斯, GIF-Q180)、150 cm 长 FT(德国费森尤斯卡比,型号 CH16/9)、活检钳(日本奥林巴斯, FB-25K-1)、异物钳(日本奥林巴斯, FG-44NR-1)、黄斑马导丝(哥斯达黎加波士顿科技, 5658, 规格:0.035 in×450 cm)、透明帽(日本奥林巴斯, D-201-11804)。

2. 操作方法:传统内镜旁置管法(异物钳置管

表1 改良内镜引导下(改良置管组)与传统内镜旁置管法(传统置管组)患者的临床基线资料比较

临床资料	改良置管组 (72例)	传统置管组 (69例)	统计值	P值
性别[例(%)]			$\chi^2=0.140$	0.708
男	45(62.5)	41(59.4)		
女	27(37.5)	28(40.6)		
年龄(岁)	55.8±7.9	55.3±9.5	$t=-0.374$	0.709
上消化道解剖正常[例(%)]	27(37.5)	33(47.8)	$\chi^2=0.035$	0.852
结肠癌术后胃瘫综合征	17(63.0)	20(60.6)		
直肠癌术后胃瘫综合征	10(37.0)	13(39.4)		
上消化道解剖改变[例(%)]	45(62.5)	36(52.2)	$\chi^2=0.023$	0.879
胃癌伴幽门梗阻	18(40.0)	15(41.7)		
胃肠吻合术后吻合口梗阻	27(60.0)	21(58.3)		

法):参照文献[9]报道的方法进行,主要包括:(1)术前准备:术前5~10 min用盐酸丁卡因胶浆10 ml,含服局部麻醉,患者取左侧卧位。(2)FT经一侧鼻腔插入胃内,胃镜下进至胃腔,经活检孔用异物钳夹住FT前端,见图1a和图1b;使胃镜连同异物钳(钳口大小6.0 mm)及FT一起通过幽门或胃肠吻合口,见图1c;到达十二指肠降部或输出袢,见图1d。(3)保持异物钳钳夹FT状态,并固定位置,将胃镜缓慢退回至胃腔。(4)在胃镜直视下,异物钳再次钳夹导管,使胃镜连同异物钳、FT一起通过幽门或胃肠吻合口。(5)多次同法操作,将导管送至近端空肠或吻合口远端。(6)轻柔退出胃镜,将导丝缓慢退出,固定FT。

改良内镜引导下置管法:(1)术前准备同传统内镜旁置管法。(2)FT经一侧鼻腔插入胃内,胃镜进至胃腔,经活检孔用活检钳夹住FT前端细部,见图2a和图2b;胃镜直视下将活检钳(钳口大小2.5 mm)和FT插入幽门或吻合口,并向十二指肠或输出袢推送5 cm以上,推送过程中胃镜不通过幽门或吻合口,见图2c。(3)松开并退出活检钳,同步将FT向十二指肠或输出袢推送,见图2d;经活检孔插入异物钳,在胃内钳夹FT管身推进至幽门或胃肠吻合口。(4)多次同法操作,直至负压吸引腔到达幽门或胃肠吻合口。(5)轻柔退出胃镜,将导丝缓慢退出,固定FT。

导丝置管法:如以上两种置管方法失败,则采用导丝置管法,具体操作方法按参考文献[9]进行:(1)在胃镜前端加装透明帽以扩大视野空间,找到幽门或输出袢开口,进镜至十二指肠降部或输出

袢,如幽门或输出袢开口狭窄胃镜不能通过则进镜至狭窄近端。(2)经胃镜活检孔插入黄斑马导丝,在胃镜直视下将导丝置入十二指肠或空肠。(3)同步边置入导丝边退镜。(4)退出胃镜后,导丝由口腔转经鼻腔引出。(5)经导丝将FT送至近端空肠后,固定FT,缓慢退出导丝。

三、置管成功标准

所有入组患者置管后1 h内行X线透视,经FT喂养腔注入少量60%泛影葡胺观察FT走行,如FT头端到达空肠起始段,并且在十二指肠和小肠内无弯折视为置管成功,否则认为置管失败^[9]。

四、统计学方法

使用SPSS 16.0软件进行统计分析。符合正态分布的连续计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验。计数资料用例数(%)进行表示,两组间比较采用 χ^2 检验或校正 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、两组置管成功率比较

上消化道解剖正常患者,传统置管法和改良置管法均置管成功。上消化道解剖改变患者,改良置管组1例因吻合口位置无法判定,而置管失败,成功率为97.8%;传统置管组5例失败,成功率为86.1%,其中1例内镜无法通过,4例内镜仅能勉强通过但未能成功置管,上消化道解剖改变患者采用改良法FT置管成功率高于传统置管法($\chi^2=2.880, P=0.089$),但差异并无统计学意义。两种方法置管失败病例均采用导丝置管法置管成功。

二、不同解剖情况下两组置管时间比较

在上消化道解剖正常患者中,改良置管组置管时间(4.9 ± 1.7) min,少于传统置管组(7.6 ± 1.7) min ($t=6.683, P < 0.001$)。在胃癌伴幽门梗阻患者中,改良组置管时间(6.6 ± 1.6) min,少于传统置管组(10.5 ± 2.6) min ($t=4.724, P < 0.001$)。在胃肠吻合术后吻合口梗阻患者中,改良置管组置管时间(11.3 ± 2.5) min,少于传统置管组(15.1 ± 3.5) min ($t=4.513, P < 0.001$)。

三、两组置管并发症情况比较

上消化道解剖正常患者置管后两组均无并发症发生。在上消化道解剖改变患者中,改良置管组无出血、穿孔等置管并发症发生,传统置管组中出现3例(8.3%)黏膜出血,1例发生在胃癌伴幽门梗

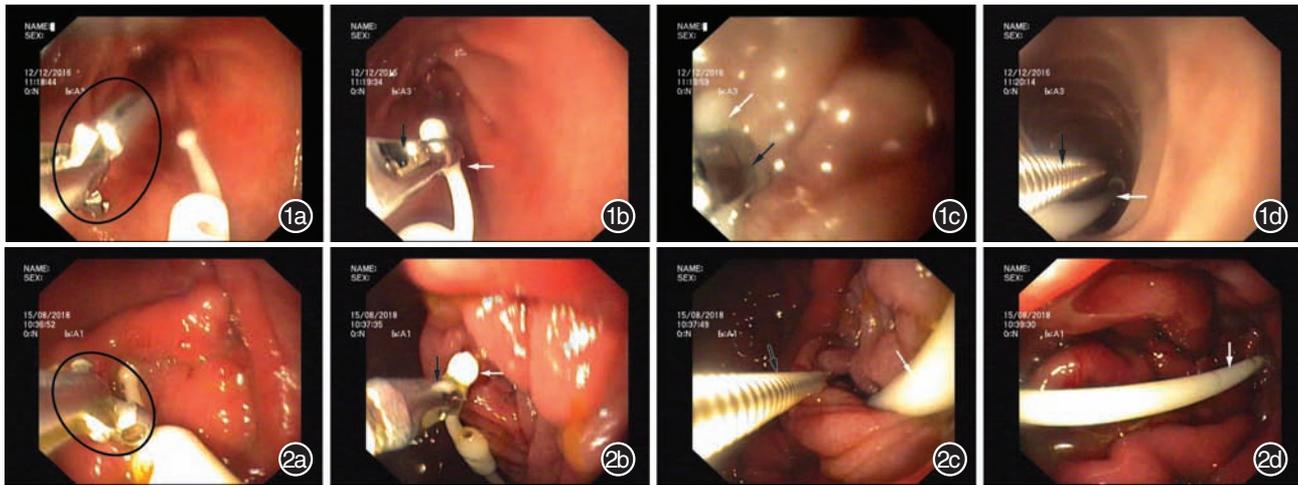


图1 传统内镜旁置管法 1a.异物钳(黑色圆圈)钳夹三腔喂养管(FT)前端;1b.异物钳(黑色箭头)夹住FT(白色箭头)前端;1c.胃镜连同异物钳(黑色箭头)、FT(白色箭头)一起通过幽门;1d.胃镜连同异物钳(黑色箭头)、FT(白色箭头)一起到达十二指肠肠腔 图2 改良内镜引导下置管法 2a.活检钳(黑色圆圈)钳夹FT前端;2b.活检钳(黑色箭头)夹住FT(白色箭头)前端;2c.胃镜直视下,将活检钳(黑色箭头)和FT(白色箭头)插入吻合口5 cm以上;2d.松开并退出活检钳,将FT(白色箭头)向输出祥推送

阻,2例发生在胃肠吻合术后吻合口梗阻,出血原因为胃镜、异物钳、FT一起通过幽门或吻合口时刮伤肠壁黏膜,给予稀释的肾上腺素喷洒后出血停止。改良置管组置管并发症发生率低于传统置管组(0比8.3%,校正 $\chi^2=3.894, P=0.048$)。

讨 论

本研究中,针对传统内镜旁置管法存在的“短板”,我们建立的改良内镜引导下置管法主要从两方面进行了改良。一方面是在内镜直视下将活检钳和FT两者送入幽门或吻合口。与传统法相比,其优势在于:(1)避免了胃镜、异物钳、FT三者整体同时通过幽门或胃肠吻合口。胃镜无需与异物钳和FT共同推进,大大减小了腔道的通过压力,因此为传统法不能通过的梗阻段,采用改良法可顺利通过。(2)操作时FT、活检钳与胃镜前端摄像头保持有一定距离,对胃镜视野的影响较小,同时也避免了传统方法中胃镜先端部通过性下降、弯曲部顺应性下降、旋钮调节阻力增大等问题,对施术者而言,降低了置管难度。本研究结果显示,在上消化道解剖改变患者中,改良置管组的置管成功率为97.8%,高于传统置管法86.1%的成功率。在上消化道解剖正常患者中,改良置管组置管时间较传统置管组平均缩短约1.9 min,在胃癌伴幽门梗阻患者中,改良置管组置管时间较传统置管组平均缩短约2.7 min,在胃肠吻合术后吻合口梗阻患者中,改良置管组置管时间较传统置管法缩短约3.7 min。

改良置管法是改用活检钳取代异物钳进行FT钳夹和推送。活检钳(钳头大小2.5 mm)不到异物钳(钳头大小6.0 mm)的一半,更有利于钳夹FT走行在狭窄和变形的腔道结构,相应也减少了对胃肠黏膜的损伤。而传统方法使用的异物钳尺寸大、钳头开口大,进镜过程中容易增加刮伤胃肠壁的概率,有时会导致黏膜出血,进一步影响操作视野。本研究中传统置管组在置管过程中有3例出现黏膜出血,均为胃镜、异物钳和FT整体推进时刮伤肠壁黏膜所致。改良置管组则无1例发生出血、穿孔。

改良内镜引导下置管法是建立在内镜旁置管法上的改良。本文中提到的传统内镜旁置管法的“短板”是该方法受限于历史条件的原因。改良内镜引导下置管法的建立,是基于内镜技术和医用材料学的进步,改良法不适用于鼻肠管,只适用于FT管。FT管前端的“细部”在置管时可以使用活检钳钳夹,由于导丝支撑导管具有一定的张力以及头端弹头样结构,在推送过程中只要十二指肠、空肠通畅,一般不会出现前段反折,同时FT管头端质地较软有弹性,接触到肠壁会弹开,减少了肠壁损伤。本研究中,我们对72例患者进行改良内镜引导下置管,无1例发生肠壁损伤,术后X线透视显示,FT头端均到达空肠起始段,并且在十二指肠、小肠内无弯折。需要注意的是,当患者的吻合口位置无法判定时,改良法和传统法均不能成功置管,需采用导丝置管法。本研究中1例患者胃镜下吻合口位置无法判定导致改良法置管失败,采用导丝置管法置管

成功。但导丝置管法操作较繁琐,置管时间较长,耗材成本高,一般不做为内镜下置管的首选。

本研究中的141例FT置管的患者,其中81例(57.4%)存在上消化道解剖改变,由此增加了内镜下置管操作的难度。胃癌伴幽门梗阻导致内镜仅能勉强通过或不能通过的患者,传统法不能成功置管,而改良法内镜无需通过幽门,可用于此类患者。吻合口梗阻是胃肠吻合术后常见的并发症^[1]。此类患者往往病情较重,不能耐受长时间施术和多次施术,如果不及时置管可能导致患者术后腹腔感染及围手术期死亡,采用传统法置管操作难度大,置管时间长甚至不能成功置管,而改良法较传统法操作简便,不仅置管时间明显减少,并且置管成功率高,置管相关并发症发生率低,有利于患者的恢复。

本研究基本建立了改良FT置管法,但受研究条件限制,未能获取改良法置管器械和置管进程中的力学和物理学数据,我们将在后续的研究中进一步完善相应检测数据,以进一步完善改良FT置管法。另外,本研究的纳入病例数量和范围还有待增加,我们将在后续的研究中进行多中心临床研究。

综上,在上消化道解剖正常和解剖改变的患者中,改良内镜引导下置管法操作安全、简便,由于是基于传统内镜旁置管法的改进,临床医师和患者均易于接受,亦无额外经济负担,可推广应用需要于进行肠内营养和胃肠减压的患者,特别是上消化道解剖改变的患者。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 林义佳,彭俊生.营养支持治疗在胃肠手术加速康复外科中的应用[J].中华胃肠外科杂志,2017,20(11):1243-1245. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.
- [2] Rubinsky MD, Clark AP. Early enteral nutrition in critically ill patients[J]. Dimens Crit Care Nurs, 2012,31(5):267-274. DOI: 10.1097/DCC.0b013e3182619944.
- [3] Doig GS, Heighes PT, Simpson F, et al. Early enteral nutrition reduces mortality in trauma patients requiring intensive care: a meta-analysis of randomised controlled trials [J]. Injury, 2011, 42(1):50-56. DOI: 10.1016/j.injury.2010.06.008.
- [4] 孙增芳,樊丽丽.三腔喂养管在胃肠道手术后的临床应用及护理[J].齐鲁护理杂志,2010,16(15):83-85. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7256.
- [5] 李德春,李瑞红,吴萍,等.X线下置入鼻空肠三腔营养管的临床应用[J].中华胃肠外科杂志,2009,12(5):534. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2009.05.039.
- [6] 杨东炜,杨振江,吴新华,等.鼻空肠三腔喂养管在腹部手术后胃瘫病人的应用[J].肠外与肠内营养,2008,15(5):308-309. DOI: 10.3969/j.issn.1007-810X.2008.05.017.
- [7] 田媛,敖国昆,李楠,等.DSA引导下放置三腔喂养管的初步临床应用[J].医疗卫生装备,2008,29(10):93-94. DOI: 10.3969/j.issn.1003-8868.2008.10.041.
- [8] 陈培服,唐时元,曹钰.采用超声引导下导丝移位法对胃排空障碍危重患者置入三腔喂养管的经验分享[J].华西医学,2016,31(6):1023-1027. DOI: 10.7507/1002-0179.201600275.
- [9] 汪志明.肠内营养支持途径的建立与管理[J].肠外与肠内营养,2017,24(2):68-71. DOI: 10.16151/j.1007-810x.2017.02.002.
- [10] 冯雁康,何芸,崔明.胃癌根治术后吻合口并发症的内镜下治疗[J].西南国防医药,2017,27(8):861-863. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0188.2017.08.029.
- [11] Meyer L, Meyer F, Dralle H, et al. Insufficiency risk of esophagojejunal anastomosis after total abdominal gastrectomy for gastric carcinoma [J]. Langenbecks Arch Surg, 2005, 390(6): 510-516. DOI: 10.1007/s00423-005-0575-2.

(收稿日期:2018-04-28)

(本文编辑:万晓梅)

欢迎登陆我刊最新改版官方网站:

<http://www.china-gisj.com>

(新增“稿件查询”,审稿结果可在此查询)

·论著·

放疗联合手术治疗局部进展期直肠黏液腺癌的疗效分析:一项基于SEER数据库的回顾性研究



扫码阅读电子版

张悦仪 王泉杰 池畔 林惠铭 卢星榕 黄颖 徐宗斌 黄胜辉 孙艳武 叶道雄
福建医科大学附属协和医院结直肠外科,福州 350001

通信作者:池畔,Email:cp3169@163.com,电话:0591-86218060

【摘要】 目的 探讨放疗联合手术治疗局部进展期直肠黏液腺癌的临床疗效。方法 通过检索美国SEER数据库中1992—2013年术后病理明确诊断为局部进展期直肠黏液腺癌[T₃₋₄和(或)N⁺]患者的临床资料;排除仅行局部切除、肿瘤活检或联合脏器切除者以及随访信息不完整者。将所有纳入患者根据不同的治疗策略分为3个亚组,包括单纯手术组、术前放疗联合手术组及手术联合术后放疗组。提取的数据包括患者基本资料、肿瘤基本资料、治疗情况以及随访结果。计数资料的比较采用 χ^2 检验。采用Kaplan-Meier绘制生存曲线和计算生存率,生存分析比较采用Log-rank检验。采用R语言2.8.1对患者通过倾向性评分进行1:1匹配,匹配变量包括性别、确诊年龄、确诊年份、人种、组织分化程度、TNM分期、浸润深度,使亚组间基线资料具有可比性。采用Cox比例风险模型进行预后因素的多因素分析。结果 共2 149例局部进展期直肠黏液腺癌患者纳入研究,其中男性1 255例(58.4%),女性894(41.6%)。单纯手术组有706例(32.9%),术前放疗联合手术组有772例(35.9%),手术联合术后放疗组671例(31.2%)。单纯手术组、术前放疗联合手术组和手术联合术后放疗组间的中位生存时间分别为39、85和74个月,5年总体生存率分别为38.7%、56.5%和55.2%;中位肿瘤特异性生存时间分别为86、127及111个月,5年肿瘤特异性生存率分别为53.7%、62.2%和60.7%;3组间比较,单纯手术组的5年总体生存率和5年肿瘤特异性生存率均明显低于术前放疗联合手术组和手术联合术后放疗组(均 $P<0.001$);术前放疗联合手术组与手术联合术后放疗组的5年总体生存率和肿瘤特异性生存率差异均无统计学意义(分别 $P=0.166$ 和 $P=0.392$)。经倾向性评分对单纯手术组和术前放疗联合手术组患者的基线资料进行校正后,共750例患者匹配成功,单纯手术组(375例)和术前放疗联合手术组(375例)的5年总体生存率分别为40.1%比54.5%($P<0.001$),5年肿瘤特异性生存率分别为54.3%比63.3%($P=0.023$),差异均具有统计学意义;经倾向性评分对单纯手术组和手术联合术后放疗组的基线资料进行校正后,共806例患者匹配成功,单纯手术组(403例)和手术联合术后放疗组(403例)的5年总体生存率分别为37.4%比54.7%($P<0.001$),5年肿瘤特异性生存率分别为51.6%比61.0%($P=0.031$),差异也具有统计学意义;而经倾向性评分对术前放疗联合手术组和手术联合术后放疗组的基线资料进行校正后,共726例患者匹配成功,术前放疗联合手术组(363例)和手术联合术后放疗组(363例)的5年总体生存率分别为51.7%比55.5%($P=0.789$),5年肿瘤特异性生存率分别为57.7%比60.5%($P=0.484$),差异均无统计学意义。Cox多因素分析显示,放疗($HR=0.845$,95% $CI:0.790\sim0.903$, $P=0.001$)是影响局部进展期直肠黏液腺癌总体生存的独立预后因素;放疗($HR=0.907$,95% $CI:0.835\sim0.985$, $P=0.021$)亦是影响局部进展期直肠黏液腺癌患者肿瘤特异性生存的独立预后因素。结论 与单纯手术相比,术前与术后联合放疗均能使局部进展期直肠黏液腺癌患者远期生存获益。

【关键词】 直肠黏液腺癌;局部进展期;放疗;疗效分析;肿瘤特异性生存率

基金项目:国家临床重点专科建设资助项目[卫办医政函(2012)649号];福建医科大学启航基金项目(2016QH027);福建省卫生计生青年科研课题(2017-1-39);福建省科技创新联合资金项目(2017Y9103,2017Y9038)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.01.014

Efficacy analysis of radiotherapy combined with surgery for locally advanced rectal mucinous

adenocarcinoma: a retrospective study based on data of Surveillance, Epidemiology, and End results population

Zhang Yueyi, Wang Xiaojie, Chi Pan, Lin Huiming, Lu Xingrong, Huang Ying, Xu Zongbin, Huang Shenghui, Sun Yanwu, Ye Daoxiong

Department of Colorectal Surgery, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China

Corresponding author: Chi Pan, Email: cP3169@163.com, Tel: 0591-86218060

【Abstract】 Objective To explore the efficacy of radiotherapy combined with surgery for locally advanced rectal mucinous adenocarcinoma. **Methods** Clinical data of patients with locally advanced rectal mucinous adenocarcinoma (T3-4 and/or N+) diagnosed by postoperative pathology from 1992 to 2013 were retrieved from the US Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database. Patients with local excision only, tumor biopsy or combined organ excision and incomplete follow-up information were excluded. All the enrolled patients were divided into three groups according to different treatments, including surgery alone (SA) group, preoperative radiotherapy combined with surgery (RT+S) group and surgery combined with postoperative radiotherapy (S+RT) group. The extracted data included basic data of patients and tumor, treatment status, and follow-up results. The χ^2 test was used to compare the count data. Kaplan-Meier method was used to draw the survival curve and calculate the survival rate. The survival was analyzed and compared by Log-rank test. The R language 2.8.1 was used to match the patients as 1:1 pairing through the propensity score matching (PSM). The matching variables included gender, age at diagnosis, year at diagnosis, ethnicity, degree of tissue differentiation, TNM stage, depth of invasion, making the baseline data of subgroups comparable. The Cox proportional hazard model was used for multivariate analysis of prognostic factors. **Results** A total of 2 149 patients with locally advanced rectal mucinous adenocarcinoma were enrolled in the study, including 1 255 males (58.4%) and 894 females (41.6%). There were 706 patients (32.9%) in the SA group, 772 patients (35.9%) in the RT+S group and 671 patients (31.2%) in the S+RT group. In SA, RT+S and S+RT groups, the median overall survival time was 39, 85, and 74 months respectively; the 5-year overall survival (OS) rate was 38.7%, 56.5%, and 55.2% respectively; the median cancer-specific survival (CSS) time was 86, 127, and 111 months respectively, and the 5-year CSS rate was 53.7%, 62.2% and 60.7% respectively. In comparison among the 3 groups, the 5-year OS rate and CSS rate in the SA group were significantly lower than those in the RT+S group and S+RT group (all $P < 0.001$); the 5-year OS rate and CSS rate between RT+S group and S+RT group were not significantly different ($P = 0.166$ and 0.392 , respectively). After the baseline data of subgroups were corrected through PSM, the 5-year OS rate and CSS rate in the SA group ($n = 375$) were significantly lower than those in the RT+S group ($n = 375$) (OS: 40.1% vs. 54.5%, $P < 0.001$; CSS: 54.3% vs. 63.3%, $P = 0.023$). The 5-year OS rate and CSS rate in the SA group ($n = 403$) were also lower than those in the S+RT group ($n = 403$) (OS: 37.4% vs. 54.7%, $P < 0.001$; CSS: 51.6% vs. 61.0%, $P = 0.031$). The 5-year OS rate and CSS rate between RT+S group ($n = 363$) and S+RT group ($n = 363$) were not significantly different (OS: 51.7% vs. 55.5%, $P = 0.789$; CSS: 57.7% vs. 60.5%, $P = 0.484$). Cox multivariate analysis showed that radiotherapy (HR=0.845, 95%CI: 0.790 to 0.903, $P = 0.001$) was an independent prognostic factor for OS of locally advanced rectal mucinous adenocarcinoma; radiotherapy (HR=0.907, 95% CI: 0.835 to 0.985, $P = 0.021$) was also an independent prognostic factor affecting CSS in patients with locally advanced rectal mucinous adenocarcinoma. **Conclusion** As compared with surgery alone, surgery combined with preoperative or postoperative radiotherapy is beneficial to the long-term survival of patients with locally advanced rectal mucinous adenocarcinoma.

【Key words】 Rectal mucinous adenocarcinoma, locally advanced; Radiotherapy; Efficacy analysis; Cancer specific survival

Fund program: National Clinical Key Specialty Construction Project of China [Health-Medical Administration Letter (2012) 649]; Sail Fund of Fujian Medical University (2016QH027); Young

Scientist Foundation of Fujian Provincial Commission of Health and Family Planning (2017-1-39); Joint Funds for the Innovation of Science and Technology, Fujian Province (2017Y9103, 2017Y9038)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.01.014

目前,美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南及 2015 版中国结直肠癌诊疗规范均推荐局部进展期直肠癌[T₃₋₄和(或)N+]患者应先行术前新辅助放化疗(neoadjuvant chemoradiotherapy, NCRT),未行 NCRT 者术后需追加辅助放化疗^[1-2]。因患者对放化疗的敏感程度有所不同,部分患者无反应甚至出现疾病进展。这提示 NCRT 的疗效存在个体差异。直肠黏液腺癌是具有独特生物学行为的肿瘤,占直肠癌的 10%~15%,多为进展期且易向周围组织浸润生长^[3-4];与非黏液腺癌比较,直肠黏液腺癌术后更容易出现复发及转移,预后更差^[5-7]。既往多项小样本单中心研究亦提示直肠黏液腺癌对放疗不敏感^[8-10]。但无论 NCCN 指南或中国指南均未对直肠黏液腺癌的放疗疗效进行明确界定。

美国国立癌症研究所监测、流行病学和结果数据库(Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER)详细登记记录了美国部分州县自 1973 年以来上百万例患者的发病、治疗、病理及预后等信息。本研究拟通过回顾性分析 SEER 数据库中 1992—2013 年结直肠癌并接受直肠癌根治手术的病例,总结手术联合放疗治疗局部进展期直肠黏液腺癌患者的疗效,重点探讨在手术基础上,术前与术后放疗能否使这一部分患者获益。

资料与方法

一、一般资料

从美国 SEER 数据库中收集 1992—2013 年病理明确诊断为直肠黏液腺癌并接受根治性手术的患者。纳入标准:(1)Ⅱ~Ⅲ期直肠癌[T₃₋₄和(或)N+];(2)病理确诊为黏液腺癌;(3)接受标准的根治性术(原发灶手术+区域淋巴结清扫)。排除标准:(1)Ⅰ或Ⅳ期直肠癌;(2)仅行局部切除、肿瘤活检或联合脏器切除手术;(3)随访信息不完整。采用第七版国际抗癌联盟/美国癌症联合委员会 TNM 分期系统对病例进行分期。

二、收集指标

从美国 SEER 数据库中提取的研究数据包括:患者基本资料(性别、确诊年龄、确诊年份、人种),

肿瘤基本资料(肿瘤部位、肿瘤浸润深度、侵犯淋巴结情况、组织分化程度),肿瘤治疗资料(是否手术、手术方式、是否放疗和患者接受手术与放疗的先后顺序)和随访资料(生存时间、随访结局和死亡原因)。在评估患者预后情况时,则以总生存率(overall survival, OS)及肿瘤特异性生存率(cancer specific survival, CSS)作为评估指标。OS 的观察起点为初诊时间,终点为任何原因的死亡。CSS 观察起点为初诊时间,终点为肿瘤原因的死亡。

三、统计学方法

应用 SPSS 17.0 统计软件进行分析。计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验进行比较。采用 Kaplan-Meier 绘制生存曲线、计算生存率,生存分析比较采用 Log-rank 检验。采用 R 语言 2.8.1 对患者通过倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)法进行 1:1 匹配,匹配变量包括性别、确诊年龄、确诊年份、人种、组织分化程度、肿瘤 TNM 分期、浸润深度,使亚组间基线资料具有可比性。采用 Cox 比例模型进行多因素预后分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、入组患者临床及病理特征

共纳入 2 149 例术后病理明确诊断为局部进展期直肠黏液腺癌的患者,其中男性 1 255 例(58.4%),女性 894 例(41.6%)。所有患者根据不同的治疗策略分为 3 组,分别为单纯手术组(706 例,32.8%)、术前放疗联合手术组(772 例,35.9%)及手术联合术后放疗组(671 例,31.2%)。3 组间在性别、确诊年龄、确诊年份、组织分化程度、TNM 分期及浸润深度上的差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),而在人种间的差异无统计学意义。3 组中,单纯手术组高龄(≥ 75 岁)患者比例最高,手术联合术后放疗组的Ⅲ期患者比例最高,3 组的组织分化程度均集中表现为中低分化。见表 1。

二、不同治疗策略患者构成比随年份的变化情况

用折线图表示局部进展期直肠黏液腺癌的治疗策略随年份发生的变化,显示术前放疗联合手术组患者从 1992 年至 2013 年总体上呈现增加的趋

表 1 局部进展期直肠黏液腺癌患者单纯手术组、术前放疗联合手术组和手术联合术后放疗组临床病理特征比较

临床特征	单纯手术组 (706 例)	术前放疗联合手术组 (772 例)	手术联合术后放疗组 (671 例)	χ^2 值	P 值
性别				7.593	0.022
男	383(54.2)	470(60.9)	402(59.9)		
女	323(45.8)	302(39.1)	269(40.1)		
确诊年龄(岁)				216.768	<0.001
<45	30(4.2)	114(14.8)	70(10.4)		
45~<60	110(15.6)	255(33.0)	173(25.8)		
61~<75	242(34.3)	270(35.0)	284(42.3)		
≥ 75	324(45.9)	133(17.2)	144(21.5)		
确诊年份(年)				233.561	<0.001
1992~<2000	323(45.8)	132(17.1)	362(53.9)		
2000~ ≤ 2013	383(54.2)	640(82.9)	309(46.1)		
人种				11.987	0.062
白种人	593(84.0)	619(80.2)	551(82.1)		
美洲印第安人和阿拉斯加本地人	1(0.1)	11(1.4)	6(0.9)		
亚洲和太平洋岛民	57(8.1)	86(11.1)	68(10.1)		
黑人	55(7.8)	56(7.3)	46(6.9)		
组织分化程度				31.129	<0.001
高分化	54(7.6)	64(8.3)	45(6.7)		
中分化	452(64.0)	431(55.8)	362(53.9)		
低分化	124(17.6)	153(19.8)	177(26.4)		
未分化	9(1.3)	23(3.0)	14(2.1)		
未知	67(9.5)	101(13.1)	73(10.9)		
肿瘤 TNM 分期				43.294	<0.001
II 期	331(46.9)	317(41.1)	200(29.8)		
III 期	375(53.1)	455(58.9)	471(70.2)		
肿瘤浸润深度				20.964	0.002
T ₁	13(1.8)	4(0.5)	16(2.4)		
T ₂	45(6.4)	26(3.4)	48(7.2)		
T ₃	540(76.5)	613(79.4)	506(75.4)		
T ₄	108(15.3)	129(16.7)	101(15.1)		

势,在 2010 年至 2013 年期间已达到 58.60%。而单纯手术组和手术联合术后放疗组患者总体上则呈现下降趋势。见图 1。



图 1 不同治疗策略局部进展期直肠黏液腺癌患者构成比随年份的变化情况

三、不同治疗策略的疗效比较

1. 3 组间远期疗效比较:(1)比较 3 组间的 OS: 单纯手术组、术前放疗联合手术组及手术联合术后放疗组间的中位生存时间分别为 39、85 和 74 个月。Log-rank 检验显示,单纯手术组的 5 年 OS 为 38.7%,明显低于术前放疗联合手术组的 56.5%($P < 0.001$)和手术联合术后放疗组的 55.2%($P < 0.001$);而术前放疗联合手术组和手术联合术后放疗组的 5 年 OS 相近,差异无统计学意义($P = 0.166$),见图 2a。(2)比较 3 组间的 CSS,单纯手术组、术前放疗联合手术组及手术联合术后放疗组间的中位肿瘤特异性生存时间分别为 86、127 和 111 个月。单纯手术组的 5 年 CSS 为 53.7%,明显低于术前放疗联合手术组的 62.2%($P < 0.001$)和手术联合术后放疗组的

60.7% ($P=0.017$); 同样术前放疗联合手术组和手术联合术后放疗组的 5 年 CSS 亦相近, 差异无统计学意义 ($P=0.392$), 见图 2b。

2. PSM 后 3 组间的远期疗效比较: 通过 PSM 对单纯手术组和术前放疗联合手术组的基线资料进行校正后, 共 750 例患者匹配成功, 两组间基线资料的比较, 差异无统计学意义 (均 $P>0.05$), 见表 2。单纯手术组和术前放疗联合手术组的中位生存时间分别为 43 个月和 77 个月, 单纯手术组 5 年 OS 低于术前放疗联合手术组 (40.1% 比 54.5%, $P<0.001$), 差异具有统计学意义, 见图 3a。同样,

单纯手术组 5 年 CSS 低于术前放疗联合手术组 (54.3% 比 63.3%, $P=0.023$), 差异具有统计学意义, 见图 3b。

通过 PSM 对单纯手术组和手术联合术后放疗组的基线资料进行校正, 共 806 例患者匹配成功, 两组间基线资料的比较, 差异无统计学意义 (均 $P>0.05$), 见表 2。单纯手术组和手术联合术后放疗组的中位生存时间分别为 40、73 个月, 单纯手术组 5 年 OS 明显低于手术联合术后放疗组 (37.4% 比 54.7%, $P<0.001$), 差异具有统计学意义, 见图 3c。同样, 单纯手术组 5 年 CSS 明显低于手术联合术后

表 2 局部进展期直肠黏液腺癌患者倾向评分匹配后单纯手术组、术前放疗联合手术组和手术联合术后放疗组间基线资料的比较 [例 (%)]

临床基线资料	单纯手术组 (375 例)		术前放疗联合手术组 (375 例)		单纯手术组 (403 例)		手术联合术后放疗组 (403 例)		手术联合术后放疗组 (363 例)		术前放疗联合手术组 (363 例)	
	χ^2 值	P 值	χ^2 值	P 值	χ^2 值	P 值	χ^2 值	P 值	χ^2 值	P 值	χ^2 值	P 值
性别			0.001	1.000			0.132	0.716			0.210	0.647
男	231(61.6)	231(61.6)			254(63.0)	249(61.8)			221(60.9)	227(62.5)		
女	144(38.4)	144(38.4)			149(37.0)	154(38.2)			142(39.1)	136(37.5)		
确诊年龄 (岁)			0.598	0.897			2.479	0.479			0.154	0.985
<45	23(6.1)	19(5.1)			19(4.7)	15(3.7)			38(10.5)	40(11.0)		
45~<60	85(22.7)	91(24.3)			73(18.1)	78(19.4)			95(26.2)	98(27.0)		
60~75	159(42.4)	157(41.9)			177(43.9)	193(47.9)			154(42.4)	151(41.6)		
≥ 75	108(28.8)	108(28.8)			134(33.3)	117(29.0)			76(20.9)	74(20.4)		
确诊年份 (年)			0.001	1.000			0.020	0.888			0.027	0.869
1992~<2000	98(26.1)	98(26.1)			206(51.1)	204(50.6)			101(27.8)	103(28.4)		
2000~2013	277(73.9)	277(73.9)			197(48.9)	199(49.4)			262(72.2)	260(71.6)		
人种			2.001	0.572			3.620	0.305			3.743	0.291
白种人	312(83.2)	320(85.3)			362(89.8)	358(88.8)			296(81.5)	309(85.1)		
美洲印第安人和阿拉斯加本地人	1(0.3)	3(0.8)			0	3(0.7)			5(1.4)	1(0.3)		
亚洲和太平洋岛民	39(10.4)	32(8.5)			24(6.0)	28(6.9)			38(10.5)	31(8.5)		
黑人	23(6.1)	20(5.3)			17(4.2)	14(3.5)			24(6.6)	22(6.1)		
组织分化程度			2.444	0.655			0.920	0.922			0.427	0.980
高分化	22(5.9)	31(8.3)			21(5.2)	26(6.5)			24(6.6)	23(6.3)		
中分化	241(64.3)	231(61.6)			249(61.8)	241(59.8)			208(57.3)	209(57.6)		
低分化	73(19.5)	69(18.4)			92(22.8)	97(24.1)			91(25.1)	87(24.0)		
未分化	7(1.9)	6(1.6)			5(1.2)	4(1.0)			2(0.6)	3(0.8)		
未知	32(8.5)	38(10.1)			36(8.9)	35(8.7)			38(10.5)	41(11.3)		
肿瘤 TNM 分期			0.005	0.941			0.431	0.512			0.006	0.939
II 期	159(42.4)	160(42.7)			145(36.0)	154(38.2)			125(34.4)	124(34.2)		
III 期	216(57.6)	215(57.3)			258(64.0)	249(61.8)			238(65.6)	239(65.8)		
肿瘤浸润深度			3.089	0.378			0.257	0.968			1.070	0.784
T ₁	3(0.8)	0			7(1.7)	8(2.0)			3(0.8)	1(0.3)		
T ₂	18(4.8)	19(5.1)			26(6.5)	23(5.7)			16(4.4)	16(4.4)		
T ₃	297(79.2)	301(80.3)			320(79.4)	322(79.9)			297(81.8)	301(82.9)		
T ₄	57(15.2)	55(14.7)			50(12.4)	50(12.4)			47(12.9)	45(12.4)		

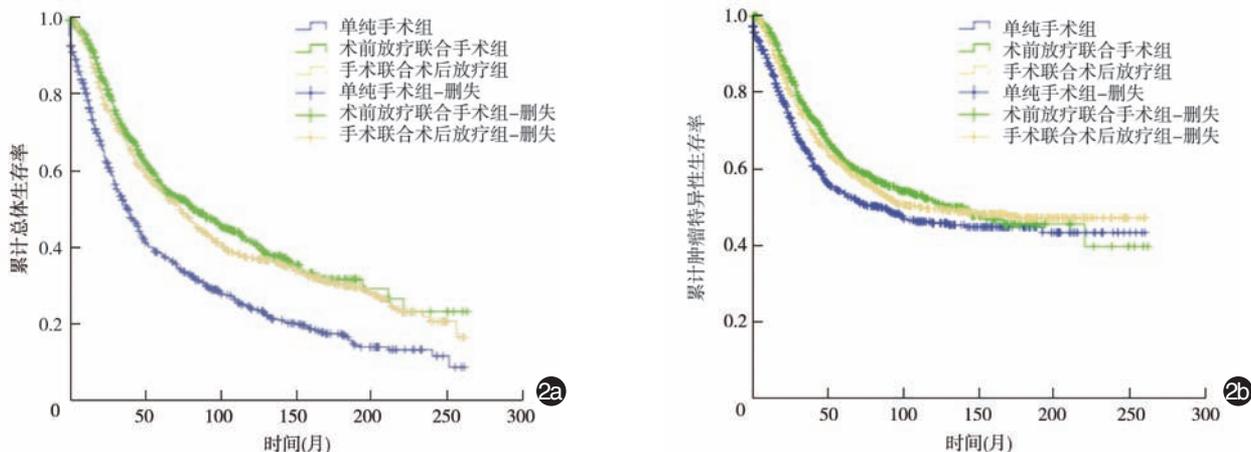


图2 局部进展期直肠黏液腺癌患者倾向评分匹配前单纯手术组、术前放疗联合手术组和手术联合术后放疗组间生存曲线的比较 2a.3组总体生存曲线;2b.3组肿瘤特异性生存曲线

放疗组(51.6%比61.0%, $P=0.031$),差异具有统计学意义,见图3d。

通过PSM对术前放疗联合手术组和手术联合术后放疗组的基线资料进行校正,共726例患者匹配成功,两组间基线资料的比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$),见表2。术前放疗联合手术组和手术联合术后放疗组的中位生存时间分别为63个月和73个月,术前放疗联合手术组5年OS与手术联合术后放疗组相近(51.7%比55.5%, $P=0.789$),差异无统计学意义,见图3e。而术前放疗联合手术组5年CSS与手术联合术后放疗组相近(57.7%比60.5%, $P=0.484$),差异无统计学意义,见图3f。

四、局部进展期直肠黏液腺癌患者预后的多因素分析

影响局部进展期直肠黏液腺癌患者总体生存的单因素分析见表3;将单因素分析中差异有统计学意义的临床因素纳入Cox多因素分析中显示,确诊年龄、确诊年份、组织分化程度、TNM分期和放疗是影响局部进展期直肠黏液腺癌总体生存的独立预后因素(均 $P<0.05$)。见表3。

影响局部进展期直肠黏液腺癌患者肿瘤特异性生存的单因素分析见表4;将单因素分析中差异有统计学意义的临床因素纳入Cox多因素分析中显示,确诊年龄、确诊年份、组织分化程度、TNM分期和放疗是影响局部进展期直肠黏液腺癌患者肿瘤特异性生存的独立预后因素(均 $P<0.05$)。见表4。

讨 论

根据既往文献报道,直肠黏液腺癌是具有独特

生物学行为的肿瘤,抑癌基因P53表达受抑制,更容易出现微卫星不稳定及KRAS基因突变等分子机制与其不良预后相关^[11-13]。而制定NCCN指南及中国指南的参考文献均基于腺癌患者。因此,对于直肠黏液腺癌是否应行放化疗,目前尚无定论。Simha等^[14]研究发现直肠黏液腺癌患者对放化疗效果不佳,放化疗后有更高的环周切缘阳性率(11.7%比2.3%)、pT₄期肿瘤比例(73.5%比10.7%)及pN₂淋巴结比例(29.4%比9.3%),甚至在放化疗期间更容易出现腹膜转移(5.9%比0)和远处转移(8.8%比3.9%)。而Das等^[15]的一项针对562例直肠癌放化疗的敏感性研究结果显示:黏液腺癌病理学亚型与放化疗敏感性无关。不足的是,这些文献大多是基于小样本的回顾性研究,无法对两组基线进行校正,且黏液腺癌患者术前肠镜诊断的准确率较低,部分研究的黏液腺癌诊断是基于术后大体病理标本。本研究基于大数据,从治疗策略角度出发,对黏液腺癌患者进行亚组分析,并对亚组的基线进行PSM校正,分别探讨术前与术后放疗对局部进展期黏液腺癌远期预后的影响。即便如此,仍不可避免其局限性。例如由于放化疗方案、肿瘤局部复发等重要信息的缺失,我们无法了解到化疗方案、放疗时程等对预后的影响及肿瘤的局部控制情况。近期一篇基于SEER数据库的研究提示:放疗可提高黏液腺癌患者的肿瘤特异性生存率,使黏液腺癌患者获益^[16],与本研究结果相同。但该研究尚纳入了I期患者,且未对术前和术后放疗的疗效进行亚组分析。本研究未纳入I期直肠黏液腺癌患者,因为无论在NCCN指南还是2015版中国结直肠癌诊疗

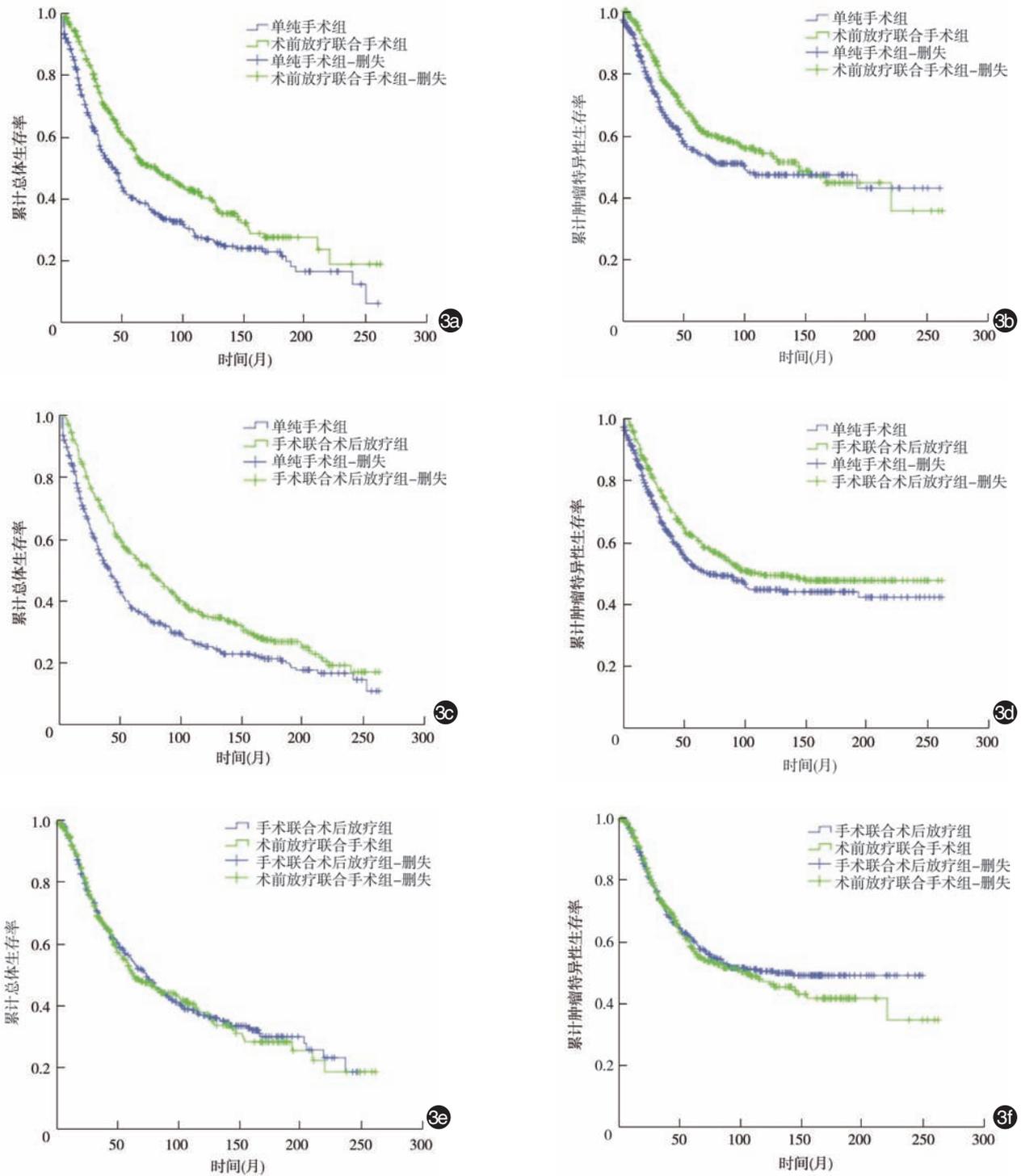


图3 倾向评分匹配后,单纯手术组、术前放疗联合手术组和手术联合术后放疗组3亚组间生存曲线的比较 3a.单纯手术组与术前放疗联合手术组总体生存曲线比较;3b.单纯手术组与术前放疗联合手术组肿瘤特异性生存曲线比较;3c.单纯手术组与手术联合术后放疗组总体生存曲线比较;3d.单纯手术组与手术联合术后放疗组肿瘤特异性生存曲线比较;3e.手术联合术后放疗组与术前放疗联合手术组总体生存曲线比较;3f.手术联合术后放疗组与术前放疗联合手术组肿瘤特异性生存曲线比较

规范,均未推荐对 I 期直肠癌患者进行放疗。此外,本研究进一步分别将术前与术后放疗与单纯手术进行对比,发现无论术前放疗还是术后放疗均能使局部进展期黏液腺癌患者远期预后获益,这在临

床工作中亦有重要指导意义。另本研究延长患者纳入年限(1992—2013年),并通过多因素分析得出确诊年份是进展期直肠黏液腺癌的预后影响因素,笔者推测这可能与2000年以后放化疗联合全直肠

表 3 影响本组局部进展期直肠黏液腺癌患者总体生存的单因素和多因素分析

因素	单因素分析		多因素分析	
	HR 值(95%CI)	P 值	HR 值(95%CI)	P 值
性别(女/男)	0.950(0.852~1.061)	0.363	-	-
确诊年龄(岁, ≥75/60~<75/45~<60/~<45)	1.648(1.546~1.757)	0.001	1.612(1.510~1.721)	0.001
确诊年份(年, 2000~≤2013/1992~<2000)	0.842(0.754~0.941)	0.002	0.839(0.751~0.938)	0.002
人种(黑人/亚洲、太平洋岛民/美洲印第安人、阿拉斯加本地人/白种人)	0.998(0.941~1.058)	0.944	-	-
组织分化程度(未知/未分化/低分化/中分化/高分化)	1.056(1.005~1.110)	0.030	1.061(1.010~1.115)	0.018
肿瘤 TNM 分期(Ⅲ期/Ⅱ期)	1.178(1.055~1.316)	0.004	1.327(1.186~1.484)	0.001
放疗(手术联合术后放疗组/术前放疗联合手术组/单纯手术组)	0.785(0.734~0.840)	0.001	0.845(0.790~0.903)	0.001

注:“-”表示无数据

表 4 影响本组局部进展期直肠黏液腺癌患者肿瘤特异性生存的单因素和多因素分析

因素	单因素分析		多因素分析	
	HR 值(95%CI)	P 值	HR 值(95%CI)	P 值
性别(女/男)	0.947(0.829~1.082)	0.424	-	-
确诊年龄(岁, ≥75/60~<75/45~<60/~<45)	1.337(1.242~1.440)	0.001	1.341(1.244~1.446)	0.001
确诊年份(年, 2000~≤2013/1992~<2000)	0.873(0.765~0.997)	0.046	0.860(0.752~0.982)	0.026
人种(黑人/亚洲、太平洋岛民/美洲印第安人、阿拉斯加本地人/白种人)	1.052(0.982~1.126)	0.147	-	-
组织分化程度(未知/未分化/低分化/中分化/高分化)	1.099(1.037~1.165)	0.002	1.097(1.034~1.163)	0.002
肿瘤 TNM 分期(Ⅲ期/Ⅱ期)	1.578(1.371~1.815)	0.001	1.686(1.462~1.943)	0.001
放疗(手术联合术后放疗组/术前放疗联合手术组/单纯手术组)	0.901(0.830~0.979)	0.013	0.907(0.835~0.985)	0.021

注:“-”表示无数据

系膜切除术的综合治疗模式作为局部进展期直肠癌的规范化治疗方案得以普及推广有关。同时,本研究还对纳入的直肠黏液腺癌患者总体生存率进行分析,发现术前或术后放疗不仅延长了肿瘤特异性生存率,还延长了总体生存率。

综上所述,术前与术后放疗可延长局部进展期直肠黏液腺癌患者 OS 及 CSS,使直肠黏液腺癌患者远期预后获益。即使术前因急诊手术、术前分期诊断未明确等其他因素未行辅助放疗,术后予补充放疗亦能使局部进展期直肠黏液腺癌患者获益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer. Version 3.2017[EB/OL]. <https://www.NCCN.org>.
- [2] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局,中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2015 版)[J]. 中华胃肠外科杂志, 2015, 18(10):961-973. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2015.10.001.
- [3] Debonne H, Ceelen W. Mucinous differentiation in colorectal cancer: molecular, histological and clinical aspects [J]. Acta Chir Belg, 2013, 113(6):385-390.
- [4] Hosseini S, Zohourinia S, Zare - Bandamiri M, et al. Clinical and pathological characteristics of mucinous colorectal adenocarcinoma: a comparative study [J]. Ann Colorectal Res, 2016, 4:e34404.
- [5] Yamaguchi T, Taniguchi H, Fujita S, et al. Clinicopathological characteristics and prognostic factors of advanced colorectal mucinous adenocarcinoma [J]. Histopathology, 2012, 61(2): 162-169. DOI:10.1111/j.1365-2559.2012.04235.x.
- [6] Mekenkamp LJ, Heesterbeek KJ, Koopman M, et al. Mucinous adenocarcinomas: poor prognosis in metastatic colorectal cancer [J]. Eur J Cancer, 2012, 48(4):501-509. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.12.004.
- [7] Verhulst J, Ferdinande L, Demetter P, et al. Mucinous subtype as prognostic factor in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. J Clin Pathol, 2012, 65(5): 381-388. DOI: 10.1136/jclinpath-2011-200340.
- [8] Sengul N, Wexner SD, Woodhouse S, et al. Effects of radiotherapy on different histopathological types of rectal carcinoma [J]. Colorectal Dis, 2006, 8(4): 283-288. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2005.00934.x.
- [9] Grillo-Ruggieri F, Mantello G, Berardi R, et al. Mucinous rectal adenocarcinoma can be associated to tumor downstaging after preoperative chemoradiotherapy [J]. Dis Colon Rectum, 2007, 50(10):1594-1603. DOI: 10.1007/s10350-007-9026-1.
- [10] McCawley N, Clancy C, O' Neill BD, et al. Mucinous rectal adenocarcinoma is associated with a poor response to neoadjuvant chemoradiotherapy: a systematic review and meta-analysis [J]. Dis Colon Rectum, 2016, 59(12):1200-1208. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000635.
- [11] Kakar S, Aksoy S, Burgart LJ, et al. Mucinous carcinoma of the

colon: correlation of loss of mismatch repair enzymes with clinicopathologic features and survival [J]. Mod Pathol, 2004, 17(6):696-700. DOI:10.1038/modpathol.3800093.

[12] King - Yin LA, Ong K, Ho YH. Colorectal mucinous adenocarcinoma: the clinicopathologic features and significance of p16 and p53 expression[J]. Dis Colon Rectum, 2006, 49(9): 1275-1283. DOI:10.1007/s10350-006-0650-y.

[13] Hanski C, Tiecke F, Hummel M, et al. Low frequency of p53 gene mutation and protein expression in mucinous colorectal carcinomas[J]. Cancer Lett, 1996, 103(2):163-170.

[14] Simha V, Kapoor R, Gupta R, et al. Mucinous adenocarcinoma of the rectum: a poor candidate for neo-adjuvant chemoradiation? [J]. J Gastrointest Oncol, 2014, 5(4):276-279. DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.020.

[15] Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, et al. Clinical and pathologic predictors of locoregional recurrence, distant metastasis, and overall survival in patients treated with chemoradiation and mesorectal excision for rectal cancer[J]. Am J Clin Oncol, 2006, 29(3): 219-224. DOI: 10.1097/01.coc.0000214930.78200.4a.

[16] Guan X, Jia S, Chen W, et al. Long - term effect of radiotherapy in rectal cancer patients with mucinous tumor: a large population based study[J]. Sci Rep, 2017, 7:43821. DOI: 10.1038/srep43821.

(收稿日期:2017-11-01)
(本文编辑:王静)

《中华胃肠外科杂志》第五届编辑委员会成员名单

- 顾问** 王吉甫 黎介寿 郑树 李世拥 张苏展 姚礼庆 邱辉忠 丁义江
- 总编辑** 汪建平
- 副总编辑** 秦新裕 王杉 顾晋 季加孚 蔡三军 朱正纲 李宁 兰平 何裕隆
- 编辑委员** (按姓氏拼音字母为序) 蔡三军 曹晖 曹杰 陈凜 陈双 陈俊强
 陈克能 池畔 迟强 崔龙 戴冬秋 杜建军 杜晓辉 方文涛 房学东
 付卫 傅传刚 傅剑华 高峰 龚建平 顾晋 郝纯毅 何裕隆 胡祥
 胡伟国 黄昌明 黄忠诚 季加孚 江志伟 姜可伟 揭志刚 兰平 李宁
 李国新 李乐平 李幼生 李志霞 梁寒 梁小波 林锋 林建江 林桐榆
 刘彤 刘宝华 刘炳亚 刘天舒 刘铜军 刘颖斌 刘玉村 罗琪 马晋平
 潘凯 潘志忠 彭俊生 钱群 秦净 秦新裕 任东林 任建安 邵钦树
 沈琳 寿成超 宋纯 苏向前 孙益红 所剑 谭敏 汪欣 汪建平
 王磊 王烈 王杉 王存川 王国斌 王海江 王维林 王锡山 王振军
 王自强 卫洪波 吴国豪 吴小剑 吴晔明 夏立建 徐瑞华 徐忠法 许剑民
 薛奇 薛英威 杨桦 姚宏伟 叶颖江 应敏刚 于金明 余佩武 曾庆黎
 章真 张忠涛 赵任 赵青川 郑成竹 郑民华 周平红 周岩冰 周志伟
 周志祥 周总光 朱维铭 朱正纲 邹小明
- 通讯编委** (按姓氏拼音字母为序) 陈纲 陈功 邓靖宇 丁克峰 范朝刚 傅红
 韩加刚 胡建昆 胡志前 江从庆 姜军 金黑鹰 靖昌庆 李琛 李明
 李勇 李德川 李曙光 李晓华 李云峰 李子禹 练磊 林国乐 刘骞
 刘凤林 卢云 毛伟征 裴海平 沈坤堂 唐磊 陶凯雄 童卫东 屠世良
 汪健 王颢 王黔 王群 王贵玉 王天宝 王新颖 卫勃 吴涛
 武爱文 肖毅 严超 燕敏 姚琪远 印慨 于颖彦 余江 余家康
 袁维堂 臧潞 曾长青 张俊 张森 张卫 张连海 赵永亮 钟芸诗
 朱骥 朱甲明
- 特约审稿专家** (按姓氏拼音字母为序) 曹永宽 崔滨滨 邓艳红 韩方海 胡彦锋
 康亮 刘浩 邱江锋 王旭东 王屹 魏波 徐建波 严俊 杨升
 俞金龙 张常华 赵刚 郑宗珩

·综述·

癌结节的定义及其在胃癌诊疗中的临床意义

陈昊 唐兆庆 刘凤林

复旦大学附属中山医院普通外科, 上海 200032

通信作者: 刘凤林, Email: liu.fenglin@zs-hospital.sh.cn, 电话: 021-64041990



扫码阅读电子版

【摘要】 癌结节是胃癌中常见的组织病理学特征之一。随着外科淋巴结清扫和病理检测技术的提高,癌结节的检出数逐渐增多,其在胃癌分期、预后中的作用也逐渐受到重视。但由于缺少规范统一,不少国内外文献对癌结节的名称、定义和诊断标准仍有些混乱。因此,本文就癌结节的定义和诊断标准等做一文献综述,以期规范术语的使用,提高对癌结节的正确认识。癌结节是胃癌患者预后的独立危险因素之一。目前,国际抗癌联盟(UICC)、美国癌症联合会(AJCC)的分期系统及日本胃癌处理规约均建议将每个癌结节都当作一个转移的淋巴结被纳入N分期。但是此方法仅为经验性推荐,并无高等级循证医学证据支持。多项研究进行了将癌结节纳入TNM分期的探索,以期提高分期系统对预后判断的准确度和区分度。随着第8版TNM分期的广泛应用,如何将癌结节简单、合理地纳入新版TNM分期需要更多的探索。

【关键词】 胃肿瘤; 癌结节; TNM分期

基金项目: 国家自然科学基金(81672925); 上海市科委基金项目(16DZ1930602)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.01.015

The definition of tumor deposit and its clinical significance in the diagnosis and treatment of gastric cancer

Chen Hao, Tang Zhaoqing, Liu Fenglin

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

Corresponding author: Liu Fenglin, Email: liu.fenglin@zs-hospital.sh.cn, Tel: 021-64041990

【Abstract】 Tumor deposit (TD) is a common histopathological finding in gastric cancer. With the improved ability of lymphadenectomy and pathological examination, the positive rate and harvested number of TD are also increasing. The role of TD in staging and prognosis prediction for gastric cancer patients is getting more attention. However, due to the lack of standardization and unification, the denomination, definition and diagnostic criteria are still controversial. The previous studies on the definition and diagnostic criteria of TD were reviewed to standardize the items and improve the awareness. TD is an independent prognostic factor in gastric

cancer. Each TD should be counted separately as a lymph node in the final pN determination according to TNM staging system of the Union for International Cancer Control (UICC) or American Joint Committee on Cancer (AJCC) or Japanese classification of gastric carcinoma. But this rule is just an experience-based practice, without support from high-level evidence. Several studies have tried to incorporate TD into TNM staging system to improve the accuracy and discriminative ability. With the wide use of the 8th TNM staging system, how to incorporate TD into the new staging system in an easy and reasonable way still needs more investigations.

【Key words】 Stomach neoplasms; Tumor deposit; TNM staging

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81672925); Project of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (16DZ1930602)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.01.015

肿瘤的准确分期是判断预后和指导治疗的重要依据。随着胃癌分子生物学研究的进展,胃癌分子分型为早期诊断、疗效预测和个体化治疗方案的筛选提供了理论和实践基础,但其在临床中的应用还很有限^[1]。国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)及美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)于2016年提出第8版胃癌TNM分期系统^[2,3]。新版病理学TNM分期不仅将N₃期的两个亚组N_{3a}期和N_{3b}期作为独立组分别参与分期,且根据全球15个国家、59个中心、共计2万5千多例胃癌的大数据分析结果对部分亚组的分期定义也进行了一定范围的变更^[4]。

除肿瘤浸润深度,阳性淋巴结数目和远处转移情况外,新版分期还推荐将对癌结节(tumor deposit, TD)、脉管侵犯、神经侵犯等传统组织病理学特征,微卫星不稳定性、人表皮生长因子受体(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)状态等分子病理学特征作为疾病登记变量(registry data collection variables)进行记录^[2,5]。但这些疾病登记变量对肿瘤分期的影响以及如何具体实际指导临床工作,新版分期系统并未给出答案。

癌结节作为一个经典的组织病理学特征,最早于1935

年由 Gabirel 等^[6]在直肠癌中发现并报道,结直肠癌中癌结节的作用及意义讨论较多,已有广泛认识。近年来癌结节在胃癌中的作用逐渐被重视,但其名称、定义以及对分期的影响等都还存在不少争议,因此,本文就其研究历史和进展作一综述。

一、癌结节的定义和命名

2017 年 AJCC 胃癌 TNM 分期中的“区域淋巴结”部分首次加入了对癌结节的描述,将其定义为“在胃周淋巴结引流区域内,与胃周脂肪组织相邻,独立存在的肿瘤结节,并且无可识别的淋巴结、淋巴管、神经或血管的结构”,同时强调“癌结节的外形、结构和大小并非其诊断必须要点”^[12]。2017 年 UICC 指南的定义与其基本一致^[3]。在日本胃癌协会于 2011 年发布的第 3 版英文版日本胃癌处理规约中,胃周引流区域内无淋巴结结构的肿瘤结节,被定义为淋巴结外软组织转移(extranodal metastasis, EM)^[7];也就是通常说的癌结节。因此,一些中心也使用“extranodal metastasis”作为癌结节的英文名称^[8-13]。但在结直肠癌癌结节相关文献中,国内外学者大多使用“tumor deposit”这一术语,鲜有“extranodal metastasis”等其他说法^[14]。而对于癌结节的中文名称,亦有学者采用“tumor deposit”的中文直译“肿瘤沉积”^[15-16]。

通常所说的癌结节,均指胃周引流区域内的癌结节,即胃周癌结节(perigastric tumor deposit),非引流区域内的肿瘤结节被认为是远处转移。根据既往文献报道,胃周癌结节的阳性率多在 9.1%~26.7% 之间^[17-19]。2017 年,天津肿瘤医院梁寒、邓靖宇教授团队报道的一组 961 例胃癌中,癌结节阳性率达 36.7%^[20]。不同中心的癌结节阳性率差异较大可能与外科淋巴结清扫、病理医师检测技术及癌结节诊断标准不同密切相关。

淋巴结外侵犯(extranodal extension, ENE 或 extracapsular lymph node involvement, EC-LNI)是一个容易与癌结节混淆的概念,其定义为在胃周转移的淋巴结中,癌组织突破淋巴结包膜,并侵犯周围脂肪组织,但仍具有可识别的淋巴结结构^[21]。一篇纳入 9 项临床研究,3 250 例胃癌患者的荟萃分析显示:淋巴结外侵犯阳性患者有更高的疾病相关病死率和复发率,与不良预后密切相关^[22]。有学者认为癌结节与淋巴结外侵犯的起源相同,生物学行为相似,是广义的淋巴结外侵犯,不需严格区分,可列在一起讨论^[23]。但在 AJCC 第 8 版胃癌 TNM 分期中,淋巴结外侵犯与癌结节一同被列为疾病登记变量,并未合并,说明两者对肿瘤分期、预后的影响仍有区别;一些针对癌结节或淋巴结外侵犯的研究或系统评价中,并未强调研究对象有无可识别的淋巴结结构,对两者定义和诊断标准的区别没有足够认识,将两者混为一谈^[24]。因此,目前对于淋巴结外侵犯与癌结节,仍应严格区分。统一的命名、定义和诊断标准是研究的基础,这是现阶段癌结节研究中需要规范的第一步。

二、癌结节的特点

癌结节的成因尚未完全明确,目前多认为癌结节来源于肿瘤的直接播散、淋巴结转移、脉管侵犯或神经侵犯等,随着

肿瘤进展,原有结构被破坏,继而形成癌结节^[25]。根据癌结节的位置不同,可将其分为孤立癌结节、血管旁癌结节、神经旁淋巴结、淋巴管旁癌结节和血管内癌结节,但其位置与常见病理特征无明显相关性^[26]。目前普遍认为,胃癌中癌结节的大小、形态或结构,与癌结节的生物学行为及预后均无明显相关性^[27]。

三、癌结节对分期及预后的影响

癌结节对肿瘤分期、患者预后的影响一直是研究的热点,多项研究均发现,癌结节阳性的胃癌患者预后显著差于癌结节阴性患者,且是一个的独立预后危险因素^[17,19,26,28]。也有研究认为,癌结节是胃癌腹膜复发和远处复发转移的独立危险因素^[18]。

有些研究还进行了将癌结节纳入胃癌 TNM 分期的探索。目前,UICC/AJCC 分期系统及日本胃癌处理规约均建议将每个癌结节都当作一个转移的淋巴结被纳入 N 分期,但是此方法仅为经验性推荐,并无高等级循证医学证据支持。中国医科大学附属第一医院的徐惠绵教授团队在 2012 年对该中心 2 998 例胃癌患者进行了分析,其中癌结节阳性患者 534 例,占总数的 17.8%,该研究发现癌结节阳性患者 5 年总生存率明显高于腹膜转移患者;癌结节阳性的 T₁₋₃ 期胃癌患者与癌结节阳性的 T_{4a} 期胃癌患者的 5 年生存率接近,而 T_{4a}、T_{4b} 期中癌结节阳性和阴性患者间生存差异无统计学意义^[28]。目前为止,这是胃癌癌结节研究中例数最大的一项。福建协和医院黄昌明教授对该中心 1 250 例胃癌病例进行分析后也有同样的发现^[17]。根据这些结果,此两项研究均认为胃癌中癌结节阳性是浆膜侵犯的一种形式,应纳入 T 分期,当作 T_{4a} 期处理。除此之外,韩国首尔国立大学医院 Kim 教授对 653 例胃癌患者的数据进行了分析,其中癌结节阳性患者 156 例,阳性率 23.9%,该研究认为每个癌结节应当作为一个转移的淋巴结被纳入 N 分期,同时 N 分期规则需要作出修改(N₀期:0 个;N₁期:1~3 个;N₂期:4~10 个,N_{3a}期:11~17 个;N_{3b}期:≥18 个)^[26]。

近年来,随着外科淋巴结清扫和病理检测技术的提高,术后淋巴结和癌结节检出的个数也逐渐增多。有学者就不同癌结节个数对预后的影响进行了研究。中山大学附属肿瘤医院周志伟教授团队发现:在 179 例癌结节阳性胃癌患者中,癌结节个数 > 3 的患者 5 年生存率明显差于癌结节个数 ≤ 3 的患者,且差异有统计学意义^[9]。说明癌结节个数增加提示较差的预后。但也有其他报道发现癌结节 > 4 个^[29]、癌结节 > 5 个^[10]是较差预后的分界点。随着癌结节检出个数增多,除了将癌结节个数直接整合或根据癌结节阳性状态整合,也有学者提出应根据癌结节个数不同对癌结节状态进行分组后纳入 TNM 分期。天津肿瘤医院梁寒教授提出根据癌结节个数 0 个、1 个、> 1 个分为 3 组,再与 N 分期进行组合,整合分组后癌结节状态的 N 分期对胃癌患者的预后可有更好的区分度^[18]。

因此,不论是癌结节以何种方式纳入 T 分期,或是 N 分期,其目的都是为了从组织病理学层面更精准地描述肿

瘤的情况。以上研究均基于第7版TNM分期进行,随着新版TNM分期的广泛应用,其结论的适用性已大打折扣,但其研究方法或许能为我们提供一些思路。未来的研究应基于新版TNM分期规则,比较不同整合方法间的准确度和临床实用性,挑选出最优方案,才能获得更广泛的应用空间。

四、结直肠癌中癌结节的研究

在结直肠癌中,癌结节的研究较多,一定程度上可供参考。癌结节从1997年的第5版UICC/AJCC结直肠癌分期即被纳入TNM分期中,但其具体规则也经历数次变更。在第5版TNM分期中,直径>3 mm的癌结节被认为是淋巴结转移;直径≤3 mm的癌结节被认为是肿瘤的不连续延伸,当作T₃处理^[30]。但在第6版TNM分期中,“3 mm规则”被取消,癌结节的分类改为根据癌结节的外形轮廓而定:轮廓光滑的癌结节被认为是淋巴结转移,应纳入N分期;轮廓不规则的癌结节则被认为是肿瘤的不连续延伸,应当作静脉侵犯处理,被纳入T分期^[31]。而在第7版TNM分期中,癌结节的定义又有较大改变:浆膜下、肠系膜、无腹膜覆盖结肠和直肠周围组织中的肿瘤结节,不论癌结节的数量、形态及大小,其状态不改变T分期,而被纳入N分期:在癌结节阳性的情况下,若无区域淋巴结转移,则定义为N_{1c}期;若同时存在区域淋巴结转移,则N分期不改变^[32]。但是,Nagtegaal等^[33]通过对第5、6、7这三版TNM分期对比后发现:第5版分期的可重复性最好,但第7版对预后判断较好。也有学者通过对所在中心数据验证后认为:第7版分期方法在淋巴结转移阴性患者中对预后判断较好,但部分转移淋巴结阳性与癌结节并存的亚组分期规则仍需调整,以提高整个分期系统的准确度^[34]。更有学者认为:在淋巴结转移患者中第7版癌结节分期方法并不恰当,将癌结节纳入转移淋巴结计数形成的TNM分期评估预后的价值要优于第7版TNM分期标准,且更简化^[35]。以上研究多为样本量不大的单中心回顾性研究,说服力有限,目前也尚无其他更加简单、合理的诊断标准和整合方法,因此,第8版TNM分期仍延续了第7版分期中癌结节的“N_{1c}规则”,并未作任何修改^[2]。

小结 目前,癌结节作为影响预后的重要因素,在胃癌中的作用逐渐受到重视,癌结节相关的研究也逐渐增多。而值得进一步探索的问题包括:癌结节命名和诊断标准的统一规范;癌结节的起源,与淋巴结转移、淋巴结外侵犯、脉管侵犯、神经侵犯等的关系;能否将癌结节状态更加简单、合理地纳入新版TNM分期,以提高分期系统的准确性和可重复性;随着术前化疗(新辅助治疗和转化治疗)应用的增加,化疗后癌结节状态对预后的影响如何等。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] 周梦龙,李桂超,章真. 胃癌分子分型的研究进展[J]. 中华胃肠外科杂志, 2016, 19(9): 1072-1076. DOI: 10.3760/cma.j.

issn.1671-0274.2016.09.028.

- [2] Amin Mb, Edge Sb, Greene F, et al. AJCC Cancer Staging Manual[M]. 8th ed. New York: Springer, 2017.
- [3] Brierley J, Gospodarowicz M, Wittekind C. UICC TNM Classification of Malignant Tumours [DB/OL]. 8th ed. Wiley Blackwell, 2017. <https://www.wiley.com>.
- [4] Sano T, Coit DG, Kim HH, et al. Proposal of a new stage grouping of gastric cancer for TNM classification: International Gastric Cancer Association staging project [J]. Gastric Cancer, 2017, 20(2): 217-225. DOI: 10.1007/s10120-016-0601-9.
- [5] 陕飞,李子禹,张连海,等. 国际抗癌联盟及美国肿瘤联合会胃癌TNM分期系统(第8版)简介及解读[J]. 中国实用外科杂志, 2017, 37(1): 15-17. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.01.05.
- [6] Gabriel WB, Dukes C, Bussey HJR. Lymphatic spread in cancer of the rectum [J]. British J Surg, 2010, 23(90): 395-413. DOI: 10.1002/bjs.1800239017.
- [7] Association JGC. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3) [J]. Gastric Cancer, 2011, 14(2): 113-123. DOI: 10.1007/s10120-011-0041-5.
- [8] Chen XL, Zhao LY, Xue L, et al. Prognostic significance and the role in TNM stage of extranodal metastasis within regional lymph nodes station in gastric carcinoma [J]. Oncotarget, 2016, 7(41): 67047-67060. DOI: 10.18632/oncotarget.11478.
- [9] Wang W, Li Y, Zhang Y, et al. Incorporation of extranodal metastasis of gastric carcinoma into the 7th edition UICC TNM staging system [J]. PLoS One, 2011, 6(6): e19557. DOI: 10.1371/journal.pone.0019557.
- [10] Etoh T, Sasako M, Ishikawa K, et al. Extranodal metastasis is an indicator of poor prognosis in patients with gastric carcinoma [J]. Br J Surg, 2006, 93(3): 369-373. DOI: 10.1002/bjs.5240.
- [11] Zhang HD, Tang P, Duan XF, et al. Extranodal metastasis is a powerful prognostic factor in patients with adenocarcinoma of the esophagogastric junction [J]. J Surg Oncol, 2013, 108(8): 542-549. DOI: 10.1002/jso.23430.
- [12] 王晓娜,丁学伟,张李,等. 淋巴结外软组织阳性胃癌预后相关分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2007, 10(5): 436-439. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2007.05.012.
- [13] 张洪典,唐鹏,段晓峰,等. 贲门癌淋巴结外软组织转移的临床病理特征及预后分析[J]. 中华外科杂志, 2013, 51(10): 882-886. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2013.10.005.
- [14] Lord AC, D' Souza N, Pucher PH, et al. Significance of extranodal tumour deposits in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis [J]. Eur J Cancer, 2017, 82: 92-102. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.05.027.
- [15] 梁冀望,王振宁,宋永喜,等. 结直肠癌旁肿瘤沉积的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(35): 3620-3622. DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2009.35.010.
- [16] 解龙,巩鹏. 结直肠癌旁肿瘤沉积的研究进展[J]. 国际外科学杂志, 2017, 44(2): 141-144. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4203.2017.02.020.
- [17] Anup S, Lu J, Zheng CH, et al. Prognostic significance of

- perigastric tumor deposits in patients with primary gastric cancer [J]. BMC Surg, 2017, 17(1): 84. DOI: 10.1186/s12893-017-0280-4.
- [18] Jiang N, Deng JY, Ding XW, et al. Node-extranodal soft tissue stage based on extranodal metastasis is associated with poor prognosis of patients with gastric cancer [J]. J Surg Res, 2014, 192(1):90-97. DOI:10.1016/j.jss.2014.05.053.
- [19] Yildiz B, Etiz D, Dal P, et al. Tumor deposits: Prognostic significance in gastric cancer patients [J]. J BUON, 2016, 21(6): 1476-1481.
- [20] Guo J, Pan Y, Guo X, et al. Effect of the number of positive nodules in extranodal soft tissues on the overall survival of gastric cancer patients [J]. International journal of clinical and experimental pathology, 2017, 10(11):11090-11097.
- [21] Naftoux P, Lerut T, De Hertogh G, et al. Can extracapsular lymph node involvement be a tool to fine-tune pN1 for adenocarcinoma of the oesophagus and gastro-oesophageal junction in the Union Internationale contre le Cancer (UICC) TNM 7th edition? [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2014, 45(6): 1001-1010. DOI:10.1093/ejcts/ezt546.
- [22] Veronese N, Fassan M, Wood LD, et al. Extranodal extension of nodal metastases is a poor prognostic indicator in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. J Gastrointest Surg, 2016, 20(10): 1692-1698. DOI:10.1007/s11605-016-3199-7.
- [23] Lee IS, Park YS, Ryu MH, et al. Impact of extranodal extension on prognosis in lymph node-positive gastric cancer [J]. Br J Surg, 2014, 101(12):1576-1584. DOI:10.1002/bjs.9640.
- [24] 雷玉莹, 赵琼蕊, 孙哲. 淋巴结外软组织阳性对胃癌、食管癌和胃食管结合部癌预后影响的Meta分析 [J]. 中国循证医学杂志, 2017, 17(4): 402-408.
- [25] Nagtegaal ID, Quirke P. Colorectal tumour deposits in the mesorectum and pericolon; a critical review [J]. Histopathology, 2007, 51(2):141-149. DOI:10.1111/j.1365-2559.2007.02720.x.
- [26] Lee HS, Lee HE, Yang HK, et al. Perigastric tumor deposits in primary gastric cancer: implications for patient prognosis and staging [J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(5):1604-1613. DOI: 10.1245/s10434-012-2692-9.
- [27] Frankel WL, Jin M. Serosal surfaces, mucin pools, and deposits, oh my: challenges in staging colorectal carcinoma [J]. Mod Pathol, 2015, 28 Suppl 1: S95-108. DOI: 10.1038/modpathol.2014.128.
- [28] Sun Z, Wang ZN, Xu YY, et al. Prognostic significance of tumor deposits in gastric cancer patients who underwent radical surgery [J]. Surgery, 2012, 151(6): 871-881. DOI: 10.1016/j.surg.2011.12.027.
- [29] 梁文全, 周正方, 崔建新, 等. 癌结节在胃癌患者分期和预后评估中的价值 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 20(3): 277-282. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.03.010.
- [30] Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, et al. AJCC Cancer Staging Manual [M]. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Raven, 1998.
- [31] Greene F, Page D, Fleming ID, et al. AJCC Staging Handbook [M]. 6th ed. New York: Springer, 2002.
- [32] Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC Staging Handbook [M]. 7th ed. New York: Springer-Verlag, 2010.
- [33] Nagtegaal ID, Tot T, Jayne DG, et al. Lymph nodes, tumor deposits, and TNM: are we getting better? [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(18):2487-2492. DOI:10.1200/JCO.2011.34.6429.
- [34] Tong LL, Gao P, Wang ZN, et al. Is the seventh edition of the UICC/AJCC TNM staging system reasonable for patients with tumor deposits in colorectal cancer? [J]. Ann Surg, 2012, 255(2): 208-213. DOI:10.1097/SLA.0b013e31821ad8a2.
- [35] 刘洪雁, 李云峰, 陈洪刚, 等. 结直肠癌患者癌结节的研究现状 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2016, 43(11): 868-870. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2016.11.018.

(收稿日期:2018-05-30)

(本文编辑:万晓梅)

欧亚结直肠技术协会第六届会议暨欧洲结直肠癌联盟 第11届国际结直肠癌会议会议通知

由欧亚结直肠技术协会(ECTA)和欧洲结直肠癌联盟(EFR)联合举办的ECTA第六届会议暨EFR第11届国际结直肠癌会议将于2019年4月24—27日在奥地利首都维也纳召开,由维也纳总医院 Béla Teleky 教授担任此次会议主席。大会将邀请欧亚肛肠界和相关领域知名专家学者对结直肠癌近期多个热点问题进行讨论,并对结直肠癌综合治疗策略的多项认识进行规范。此外,会议将围绕对结直肠癌癌前病变、炎性肠病研究现状展开探讨,并将结合同期举办的“第三届国际性学日”活动内容、围绕直肠癌术后性功能恢复问题进行讨论。

ECTA于2009年11月由新加坡的萧俊教授和中国汪建平教授倡导并在中国广州成立,目前协会主席由国际大学结直肠外科医师协会(ISUCRS)主席、亚太肛肠联盟(APFCP)主席全浩景(Ho Kyung Chun)教授兼任。协会成立10年以来,每两年在欧洲和亚洲轮流召开学术会议,前5届会议分别在中国广州、意大利都灵、新加坡、俄罗斯莫斯科和韩国首尔举办,对推动欧亚两洲各地结直肠技术的发展、特别是对促进欧亚两洲各地的结直肠医生交流发挥了积极的作用。

此次大会将以“西方会晤东方”的会议主旨为契机,为欧亚两洲结直肠专科医生展开进一步交流提供广阔平台。诚挚欢迎我国肛肠界及相关领域专家同道参会,为进一步推动我国结直肠疾病诊疗技术发展携手并进。更多会议详情请登录 <https://www.efrcancer.org> 查看,或ECTA青年培训委员会委员马钢教授联系,邮箱地址: gangma56@qq.com。

《中华胃肠外科杂志》稿约

《中华胃肠外科杂志》是由中国科协主管、中华医学会和中山大学共同主办的胃肠外科专业性学术期刊,主要刊登胃肠外科和相关学科的研究成果与进展,以普通外科和胃肠外科以及相关专业的临床、科研、教学的高、中级医师为主要读者对象。本刊的办刊宗旨是全面系统地反映我国胃肠外科专业的学术动态和国内外最新进展,促进我国胃肠外科的学科发展和学术交流。

本刊投稿内容主要为反映国内外胃肠外科研究现状和学术动态的文章,栏目设置有述评、专题论坛、综述、讲座和诊治指南与共识,以及胃肠外科临床研究方面的论著、特别推荐论著、临床报道、新技术、病例报告、Meta分析等,本刊还辟有“正反之辩、话乾坤”等争鸣栏目以及视频栏目“胃肠新视野”;同时刊登会议(座谈会)纪要和国外最新期刊文摘(医学信息)和国内外最新学术动态。

一、对投稿的要求

1. 要求通过“中华医学会稿件远程管理系统(<http://comes.medline.org.cn>)”向我刊进行投稿。
2. 所有文章需附中英文摘要。
3. 文稿应论点明确,资料可靠,数据准确,统计学方法使用规范正确。
4. 来稿需经作者单位主管学术机构审核,并附单位推荐信。推荐信应注明对稿件的评审意见以及是否涉及保密、有无一稿两投、署名有无争议。

一旦发现一稿两投,将立即退稿;而一旦发现一稿两用,本刊将进行如下处理:(1)刊登撤销该论文及该文系重复发表的声明,并在中华医学会系列杂志上通报;(2)向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报;(3)2年内拒绝发表以该文第一作者为作者的任何来稿,已在非公开发行的刊物上发表、或在学术会议交流过、或已用其他文种发表过(需征得首次刊登期刊的同意)的文稿,不属于一稿两投,但作者在投稿时必须注明。

5. 当论文的主体是以人为研究对象、涉及医学伦理问题及是否知情同意时,作者应说明其遵循的程序是否符合负责人体试验的委员会所制订的伦理学标准,并提供相关批准文号及受试对象或其亲属的知情同意书。

6. 本刊实行以同行审稿为基础的三审制(编辑初审、专家外审、编委会终审),在投稿时作者须告知与该研究有关的潜在利益冲突(即:是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突)?审稿过程中保护作者稿件的私密权,对不拟刊用的稿件将告知退稿意见,对稿件处理有不同意见者,作者有权申请复议并提出申诉的文字说明。

7. 本刊对重大研究成果将会使用“快速通道”以最快时间发表,凡要求以“快速通道”发表的论文,作者应提供关于论文创新性的书面说明,查新报告和2位高级职称的同行专家(至少有1位为非本单位专家)的推荐信,以说明该项成果的学术价值;作者同时可推荐3~5名审稿专家(需注明其详细联系方式,包括Email)供编辑部参考。稿件经审核同意后,一般在收稿后4个月内出版,申请进入“快速通道”的稿件需交纳审稿费200~400元。

二、对撰稿的要求

1. 文题:力求简明、醒目,反映文章主题。中文文题一般以20个汉字以内为宜,最好不设副标题,一般不用标点符号,尽量不使用缩略语。英文题名不宜超过10个实词。中英文题名含义应一致。

2. 作者姓名及其单位:在文题下按序排列作者姓名,两个单位以上的作者姓名,需在姓名后用上角码编号。排序应在投稿前由全体作者共同讨论确定,在编排过程中不应再作改动,确需改动时必须出示单位证明。作者单位名称(写出所在科室)及邮政编码注于作者姓名下方,作者单位前均冠上编号,作者与作者单位通过编号对应。通信作者及其电子邮箱和电话号码注于作者单位之下方。

作者应具备的条件:(1)参与选题和设计,或参与资料的分析与解释者;(2)起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容者;(3)能对编辑部的修改意见进行核修,在学术界进行答辩,并最终同意该文发表者。以上3条须同时具备,仅参与获得资金不能列为作者;仅对科研小组进行一般管理也不宜列为作者。作者中如有外籍作者,应附外籍作者亲笔签名同意在该刊发表的函件;集体署名的文章于题名下列署名单位,于文末列整理者姓名,并须明确该文的主要责任者。通信作者原则上只列1位,由投稿者确定,同一单位的作者原则上不能作为共同第一作者和共同通信作者。如需注明协作组成员,则于文末参考文献前列出协作组成员的单位及姓名。

每位作者对本文的贡献需在文后、参考文献前列出。

3. 摘要:论著摘要必须写成冠以“目的(Objective)”、“方法(Methods)”、“结果(Results,应给出主要数据)”和“结论(Conclusions)”小标题的结构式。采用第三人称撰写,不用“本文”、“我院”、“We”等主语,不加评论和解释。

所有文稿的英文摘要应包括英文题名、作者姓名(汉语拼音,姓和名的首字母大写,双字名中间不加“-”;姓名后同样用上角码编号)。单位名称(科室、医院或研究所、所在城市名及邮政编码、国名;单位前同样均冠上编号,作者与作者单位通过编号对应。);应列出全部作者姓名和单位,例如:“Department of General Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China(Sun Yihong, Wang Xuefei, Hou Yingyong, Qin Xinyu)”。通信作者及其电子邮箱和电话号码注于作者单位之下方。英文摘要一般与中文摘要内容相对应,但为了对外交流的需要,可以略详。

4. 关键词:所有文稿需标引3~5个关键词。关键词尽量从美国NLM的MeSH数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=mesh>)中选取,中文译名可参照中国医学科学院信息研究所编译的《医学主题词注释字顺表》。未被词表收录的新的专业术语(自由词)可直接作为关键词使用,建议排在最后。有英文摘要的文章,应标注与中文对应的英文关键词,关键词中的缩写词应按《医学主题词注释字顺表》还原为全称;每个英文关键词第一个单词首字母大写,各词汇之间用“;”分隔。

5. 临床试验注册号排印在关键词后。

6. 论文所涉及的课题若获得国家或部、省级以上基金资助或属攻关项目,需中英文双语著录,中文请注于中文关键词下方;英文置于英文关键词下,并请附基金证书复印件。论文刊登后获奖者,请及时通知编辑部,并附获奖证书复印件。

7. 研究设计:应告知研究设计的名称和主要方法,如研究类型(分为随机对照研究、非随机对照研究、历史性队列研究、前瞻性队列研究、双向队列研究、病例对照研究、横断面调查研究、病例系列、病例报告等)、临床试验设计(应告知属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施、研究对象的纳入与排除标准等);主要做法应围绕4个基本原则(重复、随机、对照、均衡)概要说明,尤其要告知如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

7.1 伦理学审查与知情同意:涉及人的生物医学研究的伦理学,作者应说明所采用的试验程序是否经过伦理委员会批准,若已批准,则在资料与方法处注明批准文号。若所在机构没有正式的伦理委员会,则需要说明采用的试验程序是否符合国家制定的设计人的生物医学伦理标准或世界医学协会最新修订的《赫尔辛基宣言》。作者需要向期刊编辑部提供一份声明,证实作者收到并存档了患者的书面知情同意。

7.2 前瞻性临床试验研究:临床试验注册号应来自世界卫生组织(WHO)认证的一级临床试验注册中心,临床上试验注册号排印在关键词后。前瞻性临床试验研究的论著文章应含有CONSORT声明列出的基本要素。

8. 统计学分析方法的选择:对于计量资料,应根据所采用的研究设计类型以及资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析。还应注意,不符合正态分布的计量资料应根据组间数量与组间关系选择不同的秩和检验。当多组间进行两两比较时,不可使用 t 检验,应根据研究对象及总体分析结果,选择专业的两两比较法。

对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 χ^2 检验。应注意对于有序等级资料的比较,应根据组间数量和关系使用不同的秩和检验。

对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不应盲目套用直线回归分析;对具有重复实验数据检验回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。

9. 统计结果的解释和表达:当 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 时,应说对比组之间的差异具有统计学意义,而不应说对比组之间具有显著性(或非非常显著性)差异;应写明所用统计分析方法的具体名称(如成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等)和统计量的具体值(如 $t=3.45$, $\chi^2=4.68$, $F=6.79$ 等)。在用不等式表示 P 值的情况下,一般情况下选用 $P > 0.05$ 、 $P < 0.05$ 、 $P < 0.01$ 三种表达方式即可满足需要。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,再给出95%可信区间。

10. 统计学符号:按GB/T 3358.1-2009《统计学名词及符号》的有关规定,一律采用斜体排印。常用:(1)样本的算术平均数用英文小写 \bar{x} (中位数仍用 M);(2)标准差用英文小写 s ;(3)标准误用英文小写 s_x ;(4) t 检验用英文小写 t ;(5) F 检验用英文大写 F ;(6)卡方检验用希腊文小写 χ^2 ;(7)相关系数用英文小写 r ;(8)自由度用希腊文小写 ν ;(9)概率用英文大写 P (P 值前应给出具体检验值,如 t 值、 χ^2 值、 q 值等)。

11. 资料的表达与描述:用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料,用 $M(QR)$ 表达呈偏态分布的定量资料。一般用例数(%)表示计数资料,用相对数时,分母不宜小于20,若小于20,则应写成3(3/19)。要注意区分百分率与百分比,用统计图时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则。

12. 医学名词:应使用全国科学技术名词审定委员会公布的名词,尚未通过审定的学科名词,可选用最新版《医学主题词表(MeSH)》、《医学主题词注释顺表》和《中医药主题词表》中的主题词,对没有通用译名的名词术语于文内第一次出现时,应注明原词,中西药名以最新版本《中华人民共和国药典》和《中国药品通用名称》(均由中国药典委员会编写)为准,确需使用商品名时应先注明其通用名称。

冠以外国人的体征,病名,试验,综合征等,人名可以用中译文,但人名后不加“氏”(单字名除外,例如福氏杆菌);也可以用外文,但人名后不加“s”,例如: Babinski征,可以写成巴宾斯基征,不得写成Babinski's征,也不能写成巴宾斯基氏征。

13. 缩略语:文中尽量不用缩略语,已被公知公认的缩略语可以不加注释直接使用,例如:CT、MRI、DNA、RNA、HbsAg、PCR等,不常用的、尚未被公知公认的缩略语以及原词过长,在文中多次出现者,若为中文,必须于文中第一次出现时写出全称,在圆括号内写出缩略语;若为外文,必须于文中第一次出现时写出中文全称,在圆括号内写出外文全称及其缩略语。不超过4个汉字的名词不推荐使用缩略语,以免影响论文的可读性,西文缩略语不得拆开转行。

14. 计量单位:执行GB 3100-3102-1993《量和单位》中有关量,单位和符号的规定及其书写规则,具体执行可参照中华医学杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用》第3版(人民军医出版社2001年出版)。

单位名称与单位符号不可混合使用。比如,不得使用“ $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{天}^{-1}$ ”,应写成“ $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ”;组合单位符号中表示相除的斜线多于1条时应采用负数幂的形式表示,如“ $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ ”应采用“ $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ”的形式;组合单位中斜线和负数幂亦不可混用,如前例不宜采用“ $\text{ng}/\text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ”的形式,应尽可能使用单位符号,也可以与非物理单位(如:人,次,台等)的汉字构成组合形式的单位,如:次/min。

在叙述中应先列出法定计量单位数值,括号内写旧制单位数值;如果同一计量单位反复出现,可在首次出现时注出法定与旧制单位换算系数,然后只列法定计量单位数值,参量及其公差均需附单位,当参量与其公差的单位相同时,单位可只写1次,即加圆括号将数值组合,置共同单位符号于全部数值之后,例如:“ $75.4 \text{ ng}/\text{L} \pm 18.2 \text{ ng}/\text{L}$ ”应为“(75.4 \pm 18.2) ng/L ”。量的符号一律用斜体字,如吸光度(旧称光密度)的符号为 A ,” A ”为斜体。根据国家质量技术监督局和卫生部联合发出的质技监局量函[1998]126号文件《关于血压计量单位使用规定的补充通知》,凡是涉及人体及动物体内的压力测定,可以使用毫米汞柱

(mmHg)或厘米水柱(cmH₂O)为计量单位,但首次使用时应在括号中注明 mmHg 或 cmH₂O 与 kPa 的换算系数,即 1 mmHg = 0.133 kPa, 1 cmH₂O=0.098 kPa。

15. 数字:执行 GB/T 15835-1995《出版物上数字用法的规定》,公历世纪,年代,年,月,日,时刻和计数,计量均用阿拉伯数字,小数点前或后≥4 位数字时,每 3 位 1 组,组间空 1/4 个汉字空,如:“71,329”应写成“71 329”,但序数词和年份、页数、部队番号、仪表型号、标准号不分节,百分数的范围和偏差,前一个数字的百分符号不能省略,如:“5%~95%”不能写成“5~95%”,“(50.2±0.6)%”不能写成“50.2±0.6%”,附带尺寸单位的数值相乘,按下列方式书写:“4 cm×3 cm×5 cm”,不能写成“4×3×5 cm³”。

16. 图表:每幅图表应冠有图(表)题,要求自明性强;在图表下方的注释中,应标明图表中使用的全部非公知公用缩写的名称;图表中如有引自他刊者,应注明出处。

表格建议采用三横线表(顶线、表头线、底线)表示,表内数据要求同一指标有效位数一致,一般按标准差的 1/3 确定有效位数;*P*值和统计值均需具体表述。

以计算机制图或手绘者应提供原清晰图片,并注明制图者姓名;照片图要求有良好的清晰度和对比度。每幅图需注明图号,图中需标注的符号(包括箭头)请标注清楚,大体标本照片在图内应有尺度标记;病理照片要求注明染色方法和放大倍数。图片建议采用 jpg 格式。

17. 参考文献:为增强文章科学性,各类文章均请适量引用参考文献。引用时请按国际 GB7714-87 采用顺序编码制著录,依照其在正文中出现的先后顺序用阿拉伯数字加方括号标出。未发表的观察资料和个人通讯一般不用作参考文献,确需引用时,可将其在正文相应处注明。有条件时,2 次文献亦不宜引为参考文献,尽量避免引用摘要作为参考文献。

文献作者在 3 位以内者,姓名均列出;3 位以上者,只列前 3 位,后加“等”或“et al”(西文)或“他”(日文)或“ИДР”(俄文)。作者姓名一律姓氏在前、名字在后,外国人的名字采用首字母缩写形式,缩写名后不加缩写点;日文汉字请按日文规定书写,勿与我国汉字及简化字混淆。不同作者姓名之间用“,”隔开,不用“和”或“and”等连词。

文后参考文献著录格式,请于文献题名项后增加标注文献类型标志项目;外文期刊名称用缩写,以美国国立医学图书馆编辑的《Index Medicus》格式为准。参考文献必须与其原文核对无误,将参考文献按引用的先后顺序(用阿拉伯数字标出)排列于文末。每条参考文献均须著录具体的卷期号以及起止页。对有 DOI 编码的文章必须著录 DOI,列于文献末尾。书写格式举例如下:

例 1:王胤奎,李子禹,陕飞,等.我国早期胃癌的诊治现状——来自中国胃肠肿瘤外科联盟数据的启示[J].中华胃肠外科杂志,2018,21(2):168-174. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.02.010.

例 2:Kulu Y, Tarantino I, Billeter AT, et al. Comparative outcomes of neoadjuvant treatment prior to total mesorectal excision and total mesorectal excision alone in selected stage II/III low and mid rectal cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(1):106-113. DOI: 10.1245/s10434-015-4832-5.

例 3:Jablonski S. Online multiple congenital anomaly/mental retardation (MCA/MR) syndromes [DB/OL]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 1999(2001-11-20) [2002-12-12]. http://www.nlm.nih.gov/mesh/jablonski/syndrome_title.html.

例 4:刘小银,刘广健,文艳玲,等.经直肠超声检查在直肠癌新辅助放疗术前评估中的应用价值[J/CD].中华医学超声杂志(电子版),2017,14(6):411-416.

例 5:张晓鹏.胃肠道 CT 诊断学图集[M].沈阳:辽宁科学技术出版社,2001:339.

例 6:Amin MB, Edge S, Greene FL, et al. AJCC Cancer Staging Manual[M]. 8th ed. New York: Springer, 2017:185-202.

三、关于修稿和退稿

根据《中华人民共和国著作权法》,并结合本刊实际情况,凡接到本刊收稿回执后 3 个月内未接到稿件处理通知者,系仍在审阅中。作者如欲投他刊,请先与本刊联系,切勿一稿两投。

作者对来稿的真实性及科学性负责。依照《中华人民共和国著作权法》的有关规定,本刊可对来稿做文字修改,删节,凡有涉及原意的修改,则提请作者考虑。对退修的文稿,逾 1 个月不返回本编辑部者,视作自动撤稿。

未被采用的稿件,本刊将会说明退稿理由,若作者认为退稿理由不充分,可以提出申诉意见,我们再研究。

四、审稿费和版面费

凡投稿一律同时付审稿费 100 元。第一作者为中华医学会会员者减半。但需附会员证复印件。拟刊用的稿件需按通知付版面费,附彩图者需加付彩图费。版面费可由作者单位从课题基金、科研费或其他费用中支付,支付以上费用确有困难者可以申请减免相关费用。审稿费和版面费的支付可采用网上扫码支付(见我刊官网)、线下银行转账或邮局汇款。来稿一经刊出,按相关规定支付稿酬(已含网络版稿酬),另赠每位作者当期杂志 2 本。

五、论文使用权

来稿一经接受刊出,由作者亲笔签署论文著作权转让书,中华医学会有权以电子期刊、网络出版等其他方式出版该论文。未经中华医学会同意,该文的任何部分不得转载他处。

*投稿清单(视文章体裁选择相关项目):(1)投稿函(推荐信),医学伦理知情同意书;(2)题名及作者,作者单位,第一作者简介,基金资助项目,项目负责人,Email,电话,投稿日期;(3)中文摘要;(4)英文摘要;(5)正文;(6)利益冲突说明;(7)作者贡献说明;(8)致谢;(9)参考文献。

本刊编辑部地址:广州市天河区员村二横路 26 号《中华胃肠外科杂志》编辑部(邮政编码:510655)。本刊电子邮箱:china_gisj@vip.163.com;zwew@chinajournal.net.cn。本刊官网网址:www.china-gisj.com。

本刊编辑部