

胃上部腺癌全胃切除术与近端胃切除术安全性及有效性比较的 Meta 分析



扫码阅读电子版

张维汉 张东阳 陈心足 胡建昆

四川大学华西医院胃肠外科 胃癌研究室, 成都 610041

通信作者: 胡建昆, Email: hujkwch@126.com, 电话: 028-5422878

【摘要】目的 比较胃上部腺癌行近端胃切除及全胃切除术后的安全性及有效性, 并确定胃上部肿瘤最为合适的手术切除方式。**方法** 检索 Pubmed、Embase、the Cochrane Library 及 Web of Science 数据库, 收集关于胃上部肿瘤行近端胃切除和全胃切除的英文文献, 由两名研究者按照纳入与排除标准筛选符合条件的文献。其中回顾性研究文献采用卡斯尔-渥太华(NOS)量表评估, 前瞻性随机对照临床试验(RCT)文献采用 Jadad 量表评估。提取文献基本信息及相关临床指标, 主要结局指标包括: 术后 5 年总体生存率和肿瘤复发率; 次要结局指标包括手术时间、术中出血量、术后并发症发生率、吻合口狭窄发生率及反流性食管炎发生率等。考虑到肿瘤分期可能对胃癌切除术后临床病理特征及预后的影响, 在统计分析时, 分别对纳入病例为早期胃癌的文献, 以及肿瘤分期包括 I~IV 期胃癌患者的文献进行分组分析。统计分析采用 Revman 5.3 软件以及 R 软件(V3.2.4)中的“metafor”和“meta”软件包。**结果** 最终纳入 25 篇文献, 共计 3 667 例患者, 24 篇回顾性研究文献评分均在 5 分以上, 1 篇 RCT 为 3 分, 均为高质量文献。研究病例为早期胃癌的文献共 18 篇, 共 2 516 例患者, 其中近端胃切除组 1 027 例, 全胃切除组 1 489 例。研究中纳入肿瘤分期为 I~IV 期病例的文献共 7 篇, 1 151 例患者, 其中近端胃切除组 456 例, 全胃切除组 695 例。在术后 5 年生存率方面, 早期胃癌近端胃切除组与全胃切除组比较, 差异无统计学意义($OR=1.16, 95\%CI: 0.72\sim 1.86, P=0.54$); I~IV 期胃癌组患者近端胃切除组与全胃切除组比较, 差异也无统计学意义($OR=1.19, 95\%CI: 0.92\sim 1.53, P=0.18$)。早期胃癌近端胃切除组与全胃切除组间肿瘤复发率比较, 差异无统计学意义($OR=0.40, 95\%CI: 0.05\sim 3.16, P=0.39$); 但 I~IV 期胃癌患者近端胃切除组复发率高于全胃切除组($OR=1.55, 95\%CI: 1.09\sim 2.19, P<0.01$), 差异有统计学意义。无论早期胃癌还是 I~IV 期胃癌, 近端胃切除组与全胃切除组的术后并发症发生率比较, 差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。早期胃癌近端胃切除组术后吻合口狭窄发生率($OR=3.57, 95\%CI: 1.82\sim 6.99, P<0.01$)及反流性食管炎发生率($OR=2.83, 95\%CI: 1.23\sim 6.54, P=0.01$)均显著高于全胃切除组。**结论** 对于胃上部肿瘤, 全胃切除与近端胃切除术后远期生存结局指标无明显差异, 但全胃切除术后吻合口狭窄以及反流性食管炎发生率低于近端胃切除, 并且肿瘤复发率也显著低于近端胃切除术。故对于进展期胃上部肿瘤仍建议首选全胃切除。

【关键词】 胃肿瘤; 近端胃切除; 全胃切除; Meta 分析; 生存率

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); 四川省学术与技术带头人培养基金(2016-183-19、2017-919)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.05.014

Comparison of safety and efficacy between proximal gastrectomy and total gastrectomy for upper third gastric cancer: a Meta-analysis

Zhang Weihang, Zhang Dongyang, Chen Xinzu, Hu Jiankun

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

Corresponding author: Hu Jiankun, Email: hujkwch@126.com, Tel: 028-5422878

【Abstract】 Objective To compare the safety and efficacy between proximal gastrectomy and total gastrectomy and to ascertain the optimized procedure for patients with upper third gastric cancer through meta-analysis. **Methods** The English literatures about proximal gastrectomy and total gastrectomy for upper third gastric cancer were searched from PubMed, EMBASE, the Cochrane Library and the Web of Science database and then collected. The quality of enrolled studies was independently assessed by two

researchers according to the Newcastle-Ottawa Scale for retrospective studies and Jadad scale for RCT studies. The basic information of the literature and related clinical indicators were extracted. The primary endpoints were 5-year overall survival rate and recurrence rate. The secondary endpoints were operative time, intraoperative blood loss, morbidity of postoperative complication, incidence of anastomotic stenosis and incidence of reflux esophagitis. Considering the influence of tumor staging on postoperative clinicopathological features and prognosis, a subgroup analysis was performed on the literatures including cases of early gastric cancer and those including cases of tumor stage I to IV. Statistical analyses were carried out by the “metafor” and “meta” software packages from RevMan 5.3 software and R software (V3.2.4). **Results** Twenty-five literatures involving 3667 patients (proximal gastrectomy for 1483, total gastrectomy for 2184) were finally enrolled for analysis, including 24 retrospective studies with ≥ 5 points and 1 RCT with 3 points, and all the literatures were of high quality. A total of 2516 cases of early gastric cancer were enrolled in 18 articles, including 1027 with proximal gastrectomy and 1489 with total gastrectomy. A total of 1151 cases with stage I to IV were enrolled in 7 articles, including 456 in proximal gastrectomy group and 695 in total gastrectomy group. Five-year survival rate was not significantly different for patients with early gastric cancer between the proximal gastrectomy group and total gastrectomy group ($OR=1.16$, 95% CI : 0.72 to 1.86, $P=0.54$). Similarly, there was no significant difference for patients with stage I to IV between the proximal gastrectomy group and the total gastrectomy group ($OR=1.19$, 95% CI : 0.92 to 1.53, $P=0.18$). Recurrence rate of early gastric cancer patients was not significantly different between the proximal gastrectomy group and the total gastrectomy group ($OR=0.40$, 95% CI : 0.05 to 3.16, $P=0.39$). However, the recurrence rate of the proximal gastrectomy group was higher than that of the total gastrectomy group in patients with stage I to IV ($OR=1.55$, 95% CI : 1.09 to 2.19, $P<0.01$), whose difference was statistically significant. There was no significant differences in postoperative complication between the groups, both in patients with early gastric cancer, and in those with stage I to IV (both $P>0.05$). The incidences of postoperative anastomotic stenosis ($OR=3.57$, 95% CI : 1.82 to 6.99, $P<0.01$) and reflux esophagitis ($OR=2.83$, 95% CI : 1.23 to 6.54, $P=0.01$) in the proximal gastrectomy group were significantly higher than those in the total gastrectomy group in patients with early gastric cancer. **Conclusions** There is no significant difference in long-term survival outcomes between total gastrectomy and proximal gastrectomy for upper gastric tumors. However, incidence of anastomotic stenosis and reflux esophagitis, and tumor recurrence rate after total gastrectomy are significantly lower. The total gastrectomy is recommended as the first choice for advanced upper gastric tumor.

【Key words】 Stomach neoplasms; Proximal gastrectomy; Total gastrectomy; Meta-analysis; Survival rate

Fund program: Sichuan Province Youth Science & Technology Innovative Research Team (2015TD0009); 1.3.5 Project for Disciplines of Excellence, West China Hospital, Sichuan University (ZY2017304); Fund for Fostering Academic and Technical Leaders of Sichuan Province (2016-183-19, 2017-919)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.05.014

胃癌是消化系统常见恶性肿瘤之一。有研究报道,全球范围内胃癌的总体发病率呈下降趋势,但胃上部腺癌的发病率却呈上升趋势^[1-4]。对于胃上部肿瘤切除方式的选择,《日本胃癌治疗指南》建议依据肿瘤分期决定,对于合并淋巴结转移或者浸润深度为 T₂₋₄ 期的肿瘤,需要选择标准治疗方式即全胃切除术;但对于 T₁ 期的胃上部腺癌,可以考虑近端胃切除,但需保留至少 50% 的胃^[5-6]。因此,依据《日本胃癌治疗指南》要求,对于进展期胃上部腺癌,需行全胃切除联合 D₂ 淋巴结清扫。然而,由于缺乏大型随机对照研究结果支持,对于胃上部腺

癌,究竟应选择近端胃切除还是全胃切除,目前仍存在争议。意大利一项多中心临床研究通过倾向性匹配评分分析(propensity-score-matched analysis, PSM)方法,发现近端胃切除与全胃切除预后基本相当,但近端胃切除术后吻合口狭窄及食管管反流发生率明显增高^[7]。同时,日本及韩国研究报道,近端胃切除术后在维持患者体质量稳定及控制骨骼肌减少等营养学指标上优于全胃切除术^[8-9]。

本文就胃上部腺癌选择近端胃切除或全胃切除这个临床问题,检索收集文献进行 Meta 分析,以期对胃上部腺癌手术切除方式的选择提供证据支

持,为临床提供参考。

资料与方法

一、文献检索

通过检索 Pubmed、Embase、The Cochrane Library 及 Web of Science 数据库,检索比较胃上部肿瘤行近端胃切除与全胃切除的英文文献,检索时间为对应数据库建库至 2018 年 7 月 12 日。数据库检索策略为: proximal [All Fields] and “gastrectomy” [MeSH Terms] or “gastrectomy” [All Fields] or subtotal [All Fields] and “gastrectomy” [MeSH Terms] or “gastrectomy” [All Fields] and total [All Fields] and “gastrectomy” [MeSH Terms] or “gastrectomy” [All Fields] and “stomach neoplasms” [MeSH Terms] or “stomach” [All Fields] and “neoplasms” [All Fields] or “stomach neoplasms” [All Fields] or “gastric” [All Fields] and “cancer” [All Fields] or “gastric cancer” [All Fields] and “prognosis” [MeSH Terms] or “prognosis” [All Fields] and upper [All Fields] or proximal [All Fields] or “oesophagogastric junction” [All Fields] or “esophagogastric junction” [MeSH Terms] or “esophagogastric” [All Fields] and “junction” [All Fields] or “esophagogastric junction” [All Fields]。检索方式采用主题词结合自由词的方式进行。所检索出文献采用 EndnoteX8 软件管理及筛选。

二、文献纳入与排除标准

文献纳入标准:(1)研究类型为前瞻性或回顾性临床研究;(2)研究对象为胃上部腺癌,对性别、年龄、种族和国籍没有限制;(3)干预措施为行经腹部手术入路的外科手术治疗,研究比较近端胃切除与全胃切除;(4)对研究中消化道重建方式的选择没有限制;(5)对淋巴结清扫策略没有限制;(6)纳入文献需至少包含以下结局指标之一,主要结局指标:术后 5 年总体生存率、肿瘤复发率;次要结局指标:手术时间、术中出血量、术后并发症、吻合口狭窄及反流性食管炎发生率等。

文献排除标准:(1)行术前化疗和(或)放疗的研究;(2)经胸手术入路的研究;(3)重复发表的研究;(4)无法获得相应结局指标的研究。

三、文献筛选、质量评价及数据提取

文献筛选及资料提取由两名研究者独立完成并进行交叉核对,如在核对时发现不一致或遇分歧

时,则通过讨论解决并由第 3 位研究者协助判断是否纳入。文献第 1 轮筛选首先通过阅读标题及摘要,筛除明显无关文献;对通过第 1 轮筛选的文献进行全文阅读,参照本研究文献纳入排除标准决定是否最终纳入。

对纳入研究进行偏倚风险评估:回顾性研究采用卡斯尔-渥太华(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)文献质量评价量表^[10]评估,前瞻性研究采用 Jadad 量表^[11]评估。所提取数据资料包括纳入研究的基本信息、研究对象的基线特征、干预措施、结局指标。纳入研究的基本信息包括研究题目、第一作者姓名、国家、发表期刊杂志及发表年度。研究基线特征包括样本量、年龄、性别、消化道重建方式、肿瘤分期等指标。研究所提取结局指标包括术后 5 年总体生存率、肿瘤复发率;次要结局指标:手术时间、术中出血量,术后并发症、吻合口狭窄及反流性食管炎发生率等。

四、统计学方法

采用 Revman 5.3 软件以及 R 软件 (V3.2.4) 中的 “metafor” 和 “meta” 软件包进行统计分析。计数资料分析采用 Mantel-Haenszel 法及 Peto 法。计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 描述并采用逆方差 (inverse variance) 法分析,采用比值比 (odds ratio, OR) 作为效应分析统计量,采用均数差 (mean difference, MD) 为效应分析统计量并同时报道 95% 置信区间 (95% confidence intervals, 95% CI)。对于采用中位数与四分位数间距报道的计量资料,通过 Hozo 等^[12]报道的换算方法,换算为 $\bar{x} \pm s$ 。研究结果间的异质性检验通过 I^2 值进行评估确定,当 $I^2 < 30\%$, 认为异质性较低;当 I^2 值位于 30%~50%, 则认为有中等程度的异质性;当 $I^2 > 50\%$, 则认为有明显的异质性。如果研究结果间有明显异质性,则需采用随机效应模型 (random-effects model); 如果仅有中等程度异质性或异质性较低,则选择采用固定效应模型 (fixed-effects model); 如果研究结果间存在明显异质性,采用敏感性分析方法处理。采用漏斗图 (funnel plot) 评估发表偏倚。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

结 果

一、纳入文献的一般情况及质量评价

通过初步检索后,共检索出 592 篇文献,经过筛选最终纳入 25 篇文献^[7, 13-36];其中回顾性研究

24篇^[7,13-34,36],前瞻性随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)仅1篇^[35]。共纳入病例3 667例,其中近端胃切除病例1 483例,全胃切除病例2 184例。文献筛选流程详见图1。NOS量表文献质量评估显示,回顾性研究评分均在5分以上,Jadad量表评估显示,1篇前瞻性RCT为3分,均为高质量文献,文献质量评价结果见表1。

二、纳入文献患者的基线资料比较

最终纳入的25篇文献中,研究病例为早期胃癌的文献共18篇^[13,15-22,25-27,29-33,36],共计2 516例患者,其中近端胃切除1 027例,全胃切除1 489例。研究中纳入肿瘤分期为I~IV期患者的文献共7篇^[7,14,23-24,28,34-35],其中近端胃切除456例,全胃切除695例。考虑到肿瘤分期可能对胃癌切除术后临床病理特征及预后的影响,在统计分析时,分别对纳入病例为早期胃癌的研究,以及肿瘤分期包括I~IV期患者的研究进行分组分析。

Meta分析结果显示,对于早期胃癌病例,近端胃切除组与全胃切除组在年龄^[13,15-18,21-22,25-27,29-33,36]和性别^[13,15-22,25-27,29-33,36]方面的比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$),而近端胃切除组的肿瘤直径^[13,15,18,21-22,25,27,29-30,32-33]($MD=-1.50, 95\%CI: -2.04\sim-0.97, P<0.01$)及淋巴结转移^[15-21,23,26-27,29-31,36]($OR=0.72, 95\%CI: 0.53\sim0.98, P<0.01$)均低于全胃切除组,见表2。对于纳入分期为I~IV期的胃癌患者,近端胃切除组与全胃切除组在年龄^[14,23-24,34-35]和性别^[7,14,23-24,28,34-35]方面比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$),而近端胃切除组的肿瘤直径^[14,23,34]($MD=-1.17, 95\%CI: -2.28\sim-0.06, P=0.04$)及淋巴结转移率^[14,23-24,28,34-35]($OR=0.55, 95\%CI: 0.42\sim0.72, P<0.01$)均低于全胃切除组,见表3。

三、主要结局指标的Meta分析结果

1. 术后5年生存率:共有9篇文献^[13,17-18,20-22,27,29,32]对早期胃癌进行了分析,各研究结果间不存在异质性($I^2=16\%, P=0.30$)。采用固定效应模型分析,结果显示,近端胃切除组与全胃切除组的术后5年生存率比较,差异无统计学意义($OR=1.16; 95\%CI: 0.72\sim1.86, P=0.54$),见图2A。对于I~IV期胃癌亚组,共6篇文献^[7,14,23-24,28,34]将其纳入分析,各研究结果间不存在异质性($I^2=0, P=0.84$),采用固定效应模型分析,结果显示,近端胃切除组与全胃切除组的生存结局差异无统计学意义($OR=1.19, 95\%CI: 0.92\sim1.53, P=0.18$),见图2B。

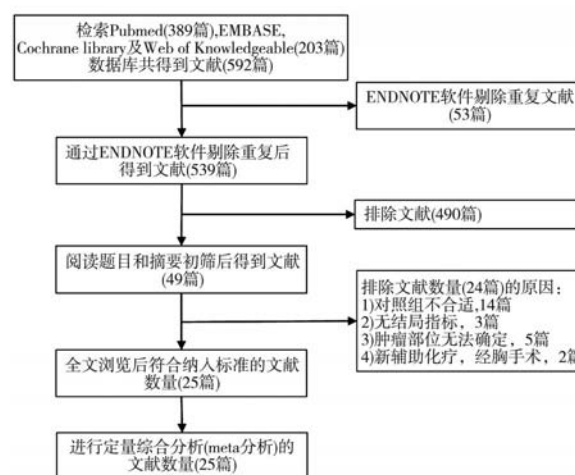


图1 文献筛选流程图

表1 纳入的25篇文献基本资料及质量评分

第一作者	国家/发表年份	近端胃切除组 (1 283例)	全胃切除组 (2 184例)	质量评分 (分)
Rosa ^[7]	意大利/2018	75	75	7
An ^[13]	韩国/2008	89	334	5
Harrison ^[14]	美国/1998	65	33	6
Hayami ^[15]	日本/2017	43	47	6
Hinoshita ^[16]	日本/2001	9	40	6
Huh ^[17]	韩国/2015	192	157	6
Ichikawa ^[18]	日本/2014	49	35	6
Ichikawa ^[19]	日本/2013	39	45	6
Ikeguchi ^[20]	日本/2012	51	35	5
Isobe ^[21]	日本/2014	93	38	6
Jung ^[22]	韩国/2017	92	156	5
Kim ^[23]	韩国/2006	43	104	6
Kitamura ^[24]	日本/1997	82	150	5
Kondoh ^[25]	日本/2007	10	10	7
Kosuga ^[26]	日本/2015	25	52	5
Masuzawa ^[27]	日本/2014	49	122	6
Morita ^[28]	日本/2002	92	122	6
Nozaki ^[29]	日本/2013	49	102	6
Ohashi ^[30]	日本/2015	65	117	7
Shiraishi ^[31]	日本/2002	14	20	6
Toyomasu ^[32]	日本/2017	84	99	6
Ushimaru ^[33]	日本/2018	39	39	6
Yoo ^[34]	韩国/2004	74	185	6
Yoo ^[35]	韩国/2005	25	26	3 ^a
Zhao ^[36]	中国/2014	35	41	5

注:^a采用Jadad量表评估,其余研究采用采用卡斯尔-渥太华(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)质量评估量表评估

2. 肿瘤复发率:对于早期胃癌,共两项研究^[21-22]报道肿瘤复发率,采用Peto法计算,Meta分析结果显示,近端胃切除与全胃切除间肿瘤复发率差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。对于I~IV期胃癌组而言,共4项研究^[14,23-24,34]对其进行报道,Meta分

析结果显示,近端胃切除复发率显著高于全胃切除 ($P=0.01$),见表4。

四、次要结局指标的Meta分析结果

1. 手术时间及出血量:对早期胃癌,有12篇文献报道了手术时间^[15,17,21-22,25-27,30-33,36],结果显示,近端胃切除与全胃切除在手术时间上差异无统计学意义 ($P=0.07$);有10篇文献报道了术中出血

量^[15,21-22,25-27,30-33],结果显示,近端胃切除术中出血量显著少于全胃切除 ($P<0.01$),见表4。对于I~IV期胃癌组,仅一项小样本研究^[35]比较了近段胃空肠间置与全胃 Roux-en-Y 吻合,结果显示,两组手术时间比较,差异无统计学意义 ($P=0.08$),近端胃切除出血量少于全胃切除 [(288.5±102.3) ml 比 (495.5±231.5) ml, $P=0.04$]。

表2 早期胃癌近端胃切除组与全胃切除组患者基线资料比较

临床特征	文献数 (篇)	近端胃切除组 (例)	全胃切除组 (例)	异质性检验		效应模型	Meta分析	
				I^2 (%)	P值		OR/MD(95%CI)	P值
年龄	16	937	1 409	82	<0.01	随机	0.41(-1.67~2.49)	0.70
性别	18	1 027	1 489	9	>0.05	固定	0.92(0.76~1.11)	0.36
肿瘤直径	11	662	1 099	86	<0.01	随机	-1.50(-2.04 ~ -0.97)	<0.01
淋巴结转移率	14	805	1 007	47	<0.05	固定	0.72(0.53 ~ 0.98)	0.04

表3 I~IV期胃癌患者远端胃切除组与全胃切除组基线资料比较

临床特征	文献数 (篇)	近端胃切除组 (例)	全胃切除组 (例)	异质性检验		效应模型	Meta分析	
				I^2 (%)	P值		OR/MD(95%CI)	P值
年龄	5	289	498	0	>0.05	固定	-0.40(-2.24~1.43)	0.66
性别	7	456	695	0	>0.05	固定	1.07(0.82~1.40)	0.61
肿瘤直径	3	182	332	71	<0.05	随机	-1.17(-2.28~-0.06)	0.04
淋巴结转移率	6	162	359	31	<0.01	固定	0.55(0.42~0.72)	<0.01

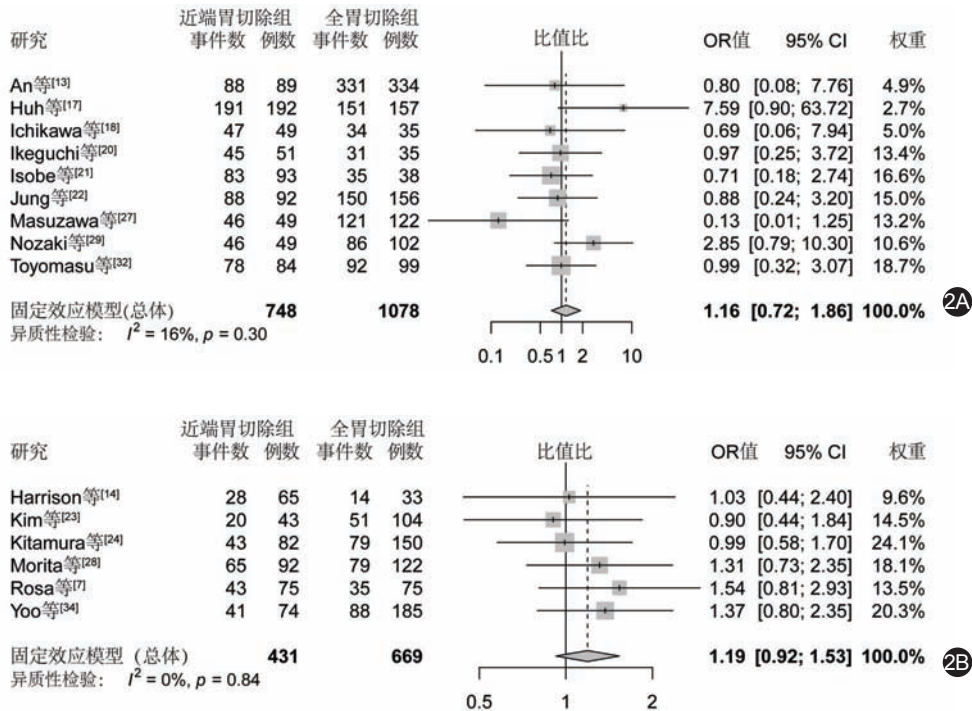


图2 胃上部肿瘤近端胃切除组与全胃切除组术后5年生存率的比较 2A.早期胃癌组;2B. I~IV期胃癌组

2. 术后并发症发生率:早期胃癌组有10篇文献^[13,17-22,26-27,33], I~IV期胃癌组有4篇文献^[7,23,34-35]对术后并发症进行了报道,Meta分析结果显示,对于早期胃癌组以及 I~IV期胃癌组而言,近端胃切除与全胃切除的术后并发症发生率均差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表4。

3. 吻合口狭窄及反流性食管炎发生率:术后远期生活质量采用吻合口狭窄与反流性食管炎发生率进行评估。考虑到这两者主要与手术切除方式及重建方式相关,而与肿瘤分期关系不大,故在进行Meta分析时,未进行肿瘤分期 I~IV期的亚组比较。共有9项研究^[13,22,26,29-30,32-35]报道了早期胃癌术后吻合口狭窄发生率,Meta分析结果显示,近

端胃术后吻合口狭窄发生率显著高于全胃切除($OR=3.57, 95\%CI: 1.82\sim 6.99, P<0.01$);共12项研究^[13,15,17,21-22,26,29-30,33-36]报道早期胃癌术后反流性食管炎发生情况,Meta分析结果显示,近端胃术后反流性食管炎高于全胃切除($OR=2.83, 95\%CI: 1.23\sim 6.54, P=0.01$)。

五、发表偏倚与敏感性分析

因 Egger法检测发表偏倚需要纳入>10篇文献,故采用漏斗图评价发表偏倚,结果显示各点分布呈倒漏斗型,位于可信区间内,分析结果可信,见图3。同时还进行敏感性分析,逐一剔除各个研究,发现合并效应量无明显变化,说明研究结果稳定,见图4。

表4 胃上部肿瘤近端胃切除组与全胃切除组结局指标比较

临床特征	分层因素	纳入文献数(篇)	近端胃切除组(例)	全胃切除组(例)	异质性检验		效应模型	Meta分析	
					$I^2(\%)$	P 值		OR/MD(95%CI)	P 值
手术时间	早期胃癌	12	741	898	98	<0.01	随机	-33.05(-69.25~3.14)	0.07
术中出血量	早期胃癌	10	439	641	92	<0.01	随机	-92.60(-154.14~-31.05)	<0.01
术后并发症	早期胃癌	10	718	1 013	91	<0.01	随机	0.83(0.33~2.10)	0.70
	I~IV期	4	217	390	78	<0.01	随机	1.59(0.67~3.74)	0.29
肿瘤复发	早期胃癌	2	185	194	31	>0.05	Peto法	0.40(0.05~3.16)	0.39
	I~IV期	4	260	462	87	<0.01	Peto法	1.55(1.09~2.19)	0.01
吻合口狭窄	早期胃癌	9	542	1 110	53	<0.05	随机	3.57(1.82~6.99)	<0.01
反流性食管炎	早期胃癌	12	821	1 294	76	<0.01	随机	2.83(1.23~6.54)	0.01

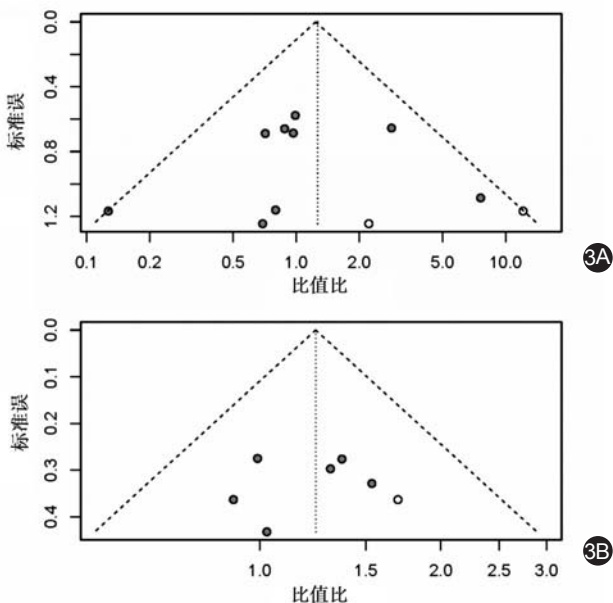


图3 胃上部肿瘤近端胃与全胃切除术后5年总体生存率比较分析的漏斗图 3A.早期胃癌组;3B. I~IV期胃癌组

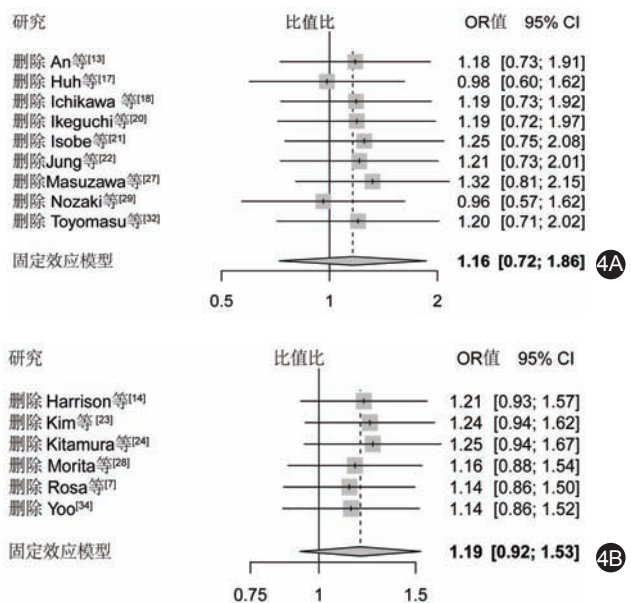


图4 胃上部肿瘤近端胃与全胃切除术后5年总体生存率比较的敏感性分析 4A.早期胃癌组;4B. I~IV期胃癌组

讨 论

对于早期胃上部肿瘤,手术切除方式的选择一直是争论的焦点。近端胃切除术后残胃食管空肠吻合因胃酸反流比例较高,严重影响患者术后生活质量^[37]。然而,与近端胃切除相比,体质量减轻、骨骼肌减少以及维生素 B₁₂ 缺乏等营养学指标的变化一直是全胃切除术后一个明显缺陷^[8,22,38]。日本及韩国学者开展一系列临床研究,比较近端胃切除与全胃切除术后不同消化道重建方式,结果显示空肠间置重建(jejunal interposition)及双通道吻合(double tract)在减少胃食管反流症状上存在一定优势^[21-22,29-30]。对于进展期胃上部肿瘤,日韩学者认为,需采用全胃切除术获得肿瘤的根治性切除。然而,由于缺乏前瞻性临床证据支持,仍有学者认为,与近端胃切除相比,全胃切除术并不能延长患者的远期生存结局^[14,39]。在本研究中,分析结果显示,全胃切除与近端胃切除术后远期生存结局相当;但纳入进展期胃癌研究的分析结果显示,近端胃切除术后肿瘤复发率高于全胃切除。

手术时间、术中出血量及术后并发症发生率是评估不同手术方式难易程度以及手术安全性的指标。考虑到不同肿瘤分期的手术策略不同,在研究分析时依据分期进行相应指标比较,然而仅有一项纳入进展期胃癌研究报道了手术时间及术中出血量,该研究比较近段胃空肠间置与全胃 Roux-en-Y 吻合,结果两种切除方式在手术时间上差异无统计学意义($P>0.05$),但近端胃出血量明显少于全胃切除 $[(288.5\pm 102.3)\text{ ml}$ 比 $(495.5\pm 231.5)\text{ ml}$, $P<0.05$]^[35]。而对于早期胃癌,分析结果显示,近端胃切除与全胃切除在手术时间上差异无统计学意义($P>0.05$),但近端胃切除术中出血量显著少于全胃切除($MD=-92.6$; $95\%CI: -154.14\sim -31.05$; $P<0.01$)。从理论上讲,全胃切除手术切除范围更广,手术时间理应更长。但结果显示,两种切除方式在手术时间上差异无统计学意义,这可能是因为部分研究在近端胃切除组采用了双通道重建方式或空肠间置重建方式,由于消化道重建方式更为复杂,而延长了总手术时间^[20-21,29-30,36]。考虑到术后并发症是评估手术安全性的主要指标之一,Meta 分析结果显示,无论对于早期胃癌还是进展期胃癌,两种切除方式的术后并发症差异无统计学意义。由此可见,对于胃上部肿瘤,近端胃切除与全胃切除是同样安全可行的。

术后远期生活质量是胃切除手术后重点观察的指标之一。手术切除方式以及消化道重建方式均是可能影响术后生活质量的重要参数。研究采用吻合口狭窄及有无术后食管反流炎进行远期生活质量评估。大多数研究报道反流性食管炎采用 Los Angeles 分型标准进行评估^[40];也有研究采用 Visick 评分用以评估反流症状^[41]。综合分析后我们发现,近端胃切除术后吻合口狭窄及反流性食管炎发生的比例均显著高于全胃切除组。虽然,在纳入分析的研究中,有部分研究采用了双通道重建及间置空肠重建等抗反流的重建方式用于近端胃切除,但从总体上来看,全胃切除的抗反流作用优于近端胃切除。尽管一些小样本研究结果显示,双通道重建或间置空肠重建在抗反流上优于传统食管-残胃吻合,但其存在残胃-空肠吻合口溃疡风险,仍有待进一步大样本研究验证。

对于胃癌,外科手术方式的最终选择还是需要依据远期生存结局进行判断。在本研究中,我们采用肿瘤复发率和术后 5 年总体生存率作为指标进行远期预后的评估。对于早期胃癌,肿瘤复发率差异无统计学意义,且远期生存解决相当。当对纳入进展期胃癌研究进行分析时,结果显示,尽管近端胃切除与全胃切除在术后 5 年总体生存率的指标比较上无统计学差异,但近端胃切除后肿瘤复发率显著高于全胃切除术($OR=1.55$; $95\%CI: 1.09\sim 2.19$; $P=0.01$)。为何全胃切除组复发率显著低于近端胃切除组,但确未显示出生存获益? 究竟全胃切除是否较近端胃切除取得更好的生存获益? 关于这两个问题,目前尚无研究证据给出明确答案。但是可以肯定的是,由于纳入研究分析时间跨度较长(1997—2018 年),手术策略和淋巴结清扫方式均有可能影响远期生存结局。此外,因纳入研究大多为回顾性研究,不可避免地存在选择性偏倚,近端胃切除及全胃切除组病例的肿瘤基线指标以及可比性可能不同。比如,在临床实际操作中,对于肿瘤直径较大的病例,外科医师可能更倾向于选择全胃切除。此外,本研究所纳入研究样本量均较小,病例代表性较差,也是可能影响结果的因素之一。所以,在没有高级别证据的支持下,尚无法得出全胃切除对于进展期胃上部肿瘤可以获得生存优势的结论。

由于本文纳入文献大多数为回顾性临床研究,存在着一些不可避免的缺陷:(1)回顾性研究本身的设计缺陷及所导致的选择性偏倚可能会影响组

间可比性;(2)多种消化道重建方式可能会影响手术时间、出血量以及生活质量指标的评价;(3)研究纳入样本量较少,部分研究为临床探索性研究,可能对研究结果造成影响。

综上所述,对于胃上部肿瘤,近端胃切除术在手术时间、出血量控制上优于全胃切除术;但在远期生活质量上,全胃切除术后吻合口狭窄以及反流性食管炎发生率低于近端胃切除,并且肿瘤复发率也显著低于近端胃切除术。在术后并发症发生率及远期生存结局指标比较方面,全胃切除与近端胃切除无异。虽然对于早期胃癌,近端胃切除及全胃切除均可考虑选择,但对于进展期胃癌,仍建议首选全胃切除术。同时,考虑到目前针对进展期胃上部肿瘤切除方式比较的高级别证据较少,希望后续有前瞻性、大样本及随机对照研究对其进行临床验证。

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] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108. DOI: 10.3322/caac.21262.
- [3] Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States [J]. *Cancer*, 1998, 83(10): 2049-2053.
- [4] Stein HJ, Feith M, Siewert JR. Cancer of the esophagogastric junction [J]. *Surg Oncol*, 2000, 9(1): 35-41.
- [5] Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3) [J]. *Gastric Cancer*, 2011, 14(2): 113-123. DOI: 10.1007/s10120-011-0042-4.
- [6] Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4) [J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(1): 1-19. DOI: 10.1007/s10120-016-0622-4.
- [7] Rosa F, Quero G, Fiorillo C, et al. Total vs proximal gastrectomy for adenocarcinoma of the upper third of the stomach: a propensity - score - matched analysis of a multicenter western experience (On behalf of the Italian Research Group for Gastric Cancer-GIRCG) [J]. *Gastric Cancer*, 2018, DOI: 10.1007/s10120-018-0804-3.
- [8] Seo HS, Jung YJ, Kim JH, et al. Long-term nutritional outcomes of near - total gastrectomy in gastric cancer treatment: a comparison with total gastrectomy using propensity score matching analysis [J]. *J Gastric Cancer*, 2018, 18(2): 189-199. DOI: 10.5230/jgc.2018.18.e21.
- [9] Sugiyama M, Oki E, Ando K, et al. Laparoscopic proximal gastrectomy maintains body weight and skeletal muscle better than total gastrectomy [J]. *World J Surg*, 2018, DOI: 10.1007/s00268-018-4625-7.
- [10] Clark HD, Wells GA, Huët C, et al. Assessing the quality of randomized trials: reliability of the Jadad scale [J]. *Control Clin Trials*, 1999, 20(5): 448-452.
- [11] Cota GF, de Sousa MR, Fereguetti TO, et al. Efficacy of anti-leishmania therapy in visceral leishmaniasis among HIV infected patients: a systematic review with indirect comparison [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2013, 7(5): e2195. DOI: 10.1371/journal.pntd.0002195.
- [12] Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample [J]. *BMC Med Res Methodol*, 2005, 5: 13. DOI: 10.1186/1471-2288-5-13.
- [13] An JY, Youn HG, Choi MG, et al. The difficult choice between total and proximal gastrectomy in proximal early gastric cancer [J]. *Am J Surg*, 2008, 196(4): 587-591. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2007.09.040.
- [14] Harrison LE, Karpeh MS, Brennan MF. Total gastrectomy is not necessary for proximal gastric cancer [J]. *Surgery*, 1998, 123(2): 127-130.
- [15] Hayami M, Hiki N, Nunobe S, et al. Clinical outcomes and evaluation of laparoscopic proximal gastrectomy with double-flap technique for early gastric cancer in the upper third of the stomach [J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(6): 1635-1642. DOI: 10.1245/s10434-017-5782-x.
- [16] Hinoshita E, Takahashi I, Onohara T, et al. The nutritional advantages of proximal gastrectomy for early gastric cancer [J]. *Hepatogastroenterology*, 2001, 48(41): 1513-1516.
- [17] Huh YJ, Lee HJ, Oh SY, et al. Clinical outcome of modified laparoscopy - assisted proximal gastrectomy compared to conventional proximal gastrectomy or total gastrectomy for upper-third early gastric cancer with special references to postoperative reflux esophagitis [J]. *J Gastric Cancer*, 2015, 15(3): 191-200. DOI: 10.5230/jgc.2015.15.3.191.
- [18] Ichikawa D, Komatsu S, Kubota T, et al. Long-term outcomes of patients who underwent limited proximal gastrectomy [J]. *Gastric Cancer*, 2014, 17(1): 141-145. DOI: 10.1007/s10120-013-0257-7.
- [19] Ichikawa D, Komatsu S, Okamoto K, et al. Evaluation of symptoms related to reflux esophagitis in patients with esophagogastrectomy after proximal gastrectomy [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2013, 398(5): 697-701. DOI: 10.1007/s00423-012-0921-0.
- [20] Ikeguchi M, Kader A, Takaya S, et al. Prognosis of patients with gastric cancer who underwent proximal gastrectomy [J]. *Int Surg*, 2012, 97(3): 275-279. DOI: 10.9738/CC150.1.
- [21] Isobe T, Hashimoto K, Kizaki J, et al. Reconstruction methods and complications in proximal gastrectomy for gastric cancer, and a comparison with total gastrectomy [J]. *Kurume Med J*, 2014, 61

- (1-2):23-29. DOI:10.2739/kurumemedj.MS64003.
- [22] Jung DH, Lee Y, Kim DW, et al. Laparoscopic proximal gastrectomy with double tract reconstruction is superior to laparoscopic total gastrectomy for proximal early gastric cancer [J]. *Surg Endosc*, 2017, 31 (10) : 3961 - 3969. DOI: 10.1007/s00464-017-5429-9.
- [23] Kim JH, Park SS, Kim J, et al. Surgical outcomes for gastric cancer in the upper third of the stomach [J]. *World J Surg*, 2006, 30 (10) : 1870 - 1876; discussion 1877 - 1878. DOI: 10.1007/s00268-005-0703-8.
- [24] Kitamura K, Yamaguchi T, Nishida S, et al. The operative indications for proximal gastrectomy in patients with gastric cancer in the upper third of the stomach [J]. *Surg Today*, 1997, 27(11):993-998.
- [25] Kondoh Y, Okamoto Y, Morita M, et al. Clinical outcome of proximal gastrectomy in patients with early gastric cancer in the upper third of the stomach [J]. *Tokai J Exp Clin Med*, 2007, 32(2):48-53.
- [26] Kosuga T, Ichikawa D, Komatsu S, et al. Feasibility and nutritional benefits of laparoscopic proximal gastrectomy for early gastric cancer in the upper stomach [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22 Suppl 3:S929-935. DOI: 10.1245/s10434-015-4590-4.
- [27] Masuzawa T, Takiguchi S, Hirao M, et al. Comparison of perioperative and long - term outcomes of total and proximal gastrectomy for early gastric cancer: a multi - institutional retrospective study [J]. *World J Surg*, 2014, 38 (5) : 1100-1106. DOI:10.1007/s00268-013-2370-5.
- [28] Morita M, Ogoshi K, Okamoto Y, et al. Resectable upper third gastric carcinoma with D2 lymph node dissection: Choices in gastrectomy, reconstruction and postoperative adjuvant therapy [J]. *Ann Cancer Res Therap*, 2002, 10(1-2):63-78.
- [29] Nozaki I, Hato S, Kobatake T, et al. Long-term outcome after proximal gastrectomy with jejunal interposition for gastric cancer compared with total gastrectomy [J]. *World J Surg*, 2013, 37(3) : 558-564. DOI:10.1007/s00268-012-1894-4.
- [30] Ohashi M, Morita S, Fukagawa T, et al. Functional advantages of proximal gastrectomy with jejunal interposition over total gastrectomy with roux - en - Y esophagojejunostomy for early gastric cancer [J]. *World J Surg*, 2015, 39(11):2726-2733. DOI: 10.1007/s00268-015-3180-8.
- [31] Shiraishi N, Adachi Y, Kitano S, et al. Clinical outcome of proximal versus total gastrectomy for proximal gastric cancer [J]. *World J Surg*, 2002, 26 (9) : 1150-1154. DOI: 10.1007/s00268-002-6369-6.
- [32] Toyomasu Y, Ogata K, Suzuki M, et al. Restoration of gastrointestinal motility ameliorates nutritional deficiencies and body weight loss of patients who undergo laparoscopy - assisted proximal gastrectomy [J]. *Surg Endosc*, 2017, 31 (3) : 1393-1401. DOI: 10.1007/s00464-016-5127-z.
- [33] Ushimaru Y, Fujiwara Y, Shishido Y, et al. Clinical outcomes of gastric cancer patients who underwent proximal or total gastrectomy: a propensity score - matched analysis [J]. *World J Surg*, 2018, 42(5) : 1477-1484. DOI: 10.1007/s00268-017-4306-y.
- [34] Yoo CH, Sohn BH, Han WK, et al. Long - term results of proximal and total gastrectomy for adenocarcinoma of the upper third of the stomach [J]. *Cancer Res Treat*, 2004, 36(1) : 50-55. DOI:10.4143/crt.2004.36.1.50.
- [35] Yoo CH, Sohn BH, Han WK, et al. Proximal gastrectomy reconstructed by jejunal pouch interposition for upper third gastric cancer: prospective randomized study [J]. *World J Surg*, 2005, 29(12):1592-1599. DOI: 10.1007/s00268-005-7793-1.
- [36] Zhao P, Xiao SM, Tang LC, et al. Proximal gastrectomy with jejunal interposition and TGRY anastomosis for proximal gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20 (25) : 8268 - 8273. DOI:10.3748/wjg.v20.i25.8268.
- [37] Zhang WH, Wu B, Chen XZ, et al. The postoperative quality of life of two anastomosis methods of gastric tube reconstruction for proximal gastrectomy [J]. *Hepatogastroenterology*, 2014, 61(136) : 2438-2442.
- [38] Kim DJ, Kim W. Laparoscopy-assisted proximal gastrectomy with double tract anastomosis is beneficial for vitamin B12 and iron absorption [J]. *Anticancer Res*, 2016, 36 (9) : 4753-4758. DOI: 10.21873/anticancer.11031.
- [39] Sugoor P, Shah S, Dusane R, et al. Proximal gastrectomy versus total gastrectomy for proximal third gastric cancer: total gastrectomy is not always necessary [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2016, 401(5) : 687-697. DOI: 10.1007/s00423-016-1422-3.
- [40] Armstrong D, Bennett JR, Blum AL, et al. The endoscopic assessment of esophagitis: a progress report on observer agreement [J]. *Gastroenterology*, 1996, 111(1):85-92.
- [41] Goligher JC, Feather DB, Hall R, et al. Several standard elective operations for duodenal ulcer: ten to 16 year clinical results [J]. *Ann Surg*, 1979, 189(1):18-24.

(收稿日期:2018-07-31)

(本文编辑:万晓梅)