



合作·致远 Together, Go further

2019中国腹腔镜胃肠外科研究组临床研究国际研讨会
2019 CLASSIC & 10th Anniversary of CLASS Group

会议资料

2019年9月20-22日 中国·广州
Sept 20-22, 2019 Guangzhou, China



不忘初心 砥砺前行 勇攀外科高峰

牢记使命 携手同行 造福人民健康

赵玉沛



赵玉沛教授

中国科学院院士

北京协和医院院长

中华医学会副会长

中华医学会外科学分会主任委员

祝賀 CLASS 十週年

臨床研究結碩果
緻創外科譜新篇

郝希山
2019.9.2



郝希山教授

中國工程院院士 天津醫科大學名譽校長
中國抗癌協會第七屆理事會理事長

解剖基础是沃土
微创大树乱参天
宝剑已经磨砺出
辉煌硕果待收藏
贺class十年
钟世镇
2019年9月



钟世镇教授

中国工程院资深院士
中国现代临床解剖学奠基人
南方医科大学解剖学研究所名誉所长

走在胃癌微创外科最前沿
不忘十年风雨兼程来时路

祝贺class十周年

季加孚



季加孚教授

北京大学肿瘤医院院长
中国抗癌协会副理事长
国际胃癌协会 (IGCA) 主席

祝贺 CLASS 十周年

多中心临床研究的标准

携手合作奋进共赢典范

蔡秀军

2019. 8. 30.



蔡秀军教授

浙江大学邵逸夫医院院长

中华医学会外科学分会副主任委员

不忘初心 创新平台
勇於实践 开创未来

秦新裕



二〇一九. 11. 21



秦新裕教授

复旦大学附属中山医院原党委书记
中华医学会外科学分会副主任委员
胃肠外科学组组长

恭贺“中国腹腔镜胃肠外科研究组”成立十周年：

筚路蓝缕十载 春华秋实绵绵

王杉
2019.8.28.



王杉教授

北京大学人民医院原院长

中国医师协会外科分会会长

中华医学会外科学分会副主任委员

祝贺 Class 7 周年。

创新微创外科技术
引领临床研究前沿。

张忠涛

2019.9.2



张忠涛教授

首都医科大学附属北京友谊医院副院长

中华医学会外科学分会副主任委员

结直肠外科学组组长

十年磨一剑，CLASS
临床研究成果助推我国
胃癌微创手术进步。

祝贺 CLASS 十周年。

郑民华



郑民华教授

上海交通大学附属瑞金医院普通外科主任

上海市微创外科临床医学中心主任

中华医学会外科学分会常委

腹腔镜与内镜外科学组组长

十年磨一剑，研得梅花香，
微创匠心铸，共赢创辉煌。

祝贺class研究开启微创治疗中国模式

徐惠绵



徐惠绵教授

中国医科大学附属第一医院肿瘤中心主任

中华医学会肿瘤学分会主任委员

中国抗癌协会胃癌专业委员会主任委员

扎实解剖根基，
尽显微创才华。
今日利剑在手，
明朝更上一楼。

贺class十周年

丁自海
2019年9月



丁自海教授

南方医科大学微创外科解剖学研究所所长

中国临床解剖学杂志副主编

目 次

1. 中国腹腔镜胃肠外科研究组 CLASS 十年研究历程	1
2. 腹腔镜局部进展期远端胃癌 D ₂ 根治术标准操作流程:CLASS-01 研究共识	4
3. 南方医院研究型胃肠外科的建设之路	9
4. 腹腔镜对比开腹远端胃癌 D ₂ 根治术治疗局部进展期胃癌并发症和死亡率: 一项随机对照试验	14
5. 腹腔镜对比开腹远端胃癌根治术治疗局部进展期胃癌 3 年无病生存期的研究 ——CLASS-01 随机临床试验	21

中国腹腔镜胃肠外科研究组 CLASS 十年研究历程

李国新

南方医科大学南方医院普通外科, Email:gzliguoxin@163.com

2009年,中国腹腔镜胃肠外科快速发展到一个全新周期,但也面临学术瓶颈:临床病例多,有效数据少;回顾性报告多,前瞻性研究少;单打独斗多,联合攻关少。这些因素严重制约着我国腹腔镜胃癌外科的正确发展,如何从困境中突围,引领中国胃癌微创外科迈进国际舞台,中国专家们从未停止过努力和探索。在中华医学会外科学分会腹腔镜与内镜外科学组、中国抗癌协会胃癌专业委员会的肯定和支持下,南方医科大学南方医院李国新教授向国内胃肠微创外科同道发出倡议,怀着“研究、规范、推广腹腔镜胃癌外科新技术,合作、共赢、携手走向国际学术舞台”的共同愿景,2009年11月27日在广州召开了多中心研究协作组筹备启动会议,正式将该学术组织命名为“中国腹腔镜胃肠外科研究组 CLASS”。2010年2月6日,CLASS第一次全体成员大会在南方医院召开,共30家单位正式成为CLASS成员,中国腹腔镜胃癌外科多中心临床研究的序幕正式开启。今年,正值CLASS成立十周年,我们仅以此文感谢同道帮助,回顾发展历程,展望未来合作,携手开创微创外科新局面。

CLASS研究组的成立背景、研究质量控制、发展历程既往已详细介绍^[1],本文重点介绍CLASS-01研究为代表的系列研究和CLASS研究组国际研讨会。

一、CLASS-01 研究

2012年,CLASS研究组在全国回顾性队列研究成果的基础上^[2-3],启动针对腹腔镜对比开腹治疗局部进展期远端胃癌安全性和疗效的全国多中心、前瞻性、随机对照临床研究(CLASS-01研究, ClinicalTrials.gov 注册号 NCT01609309)。该研究在当时国内腹腔镜胃癌技术开展最活跃的14家单位联合实施,2014年12月完成全部1056例受试者入组(腹腔镜和开腹组各528例),研究结果显示腹腔镜对比传统开腹手术的术后并发症率(15.2%比12.9%, $P=0.285$)和死亡率(0.4%比0%, $P=0.249$)无统计学差异,证实了由经验丰富的医生开展腹腔镜远端胃癌D₂根治术治疗局部进展期胃癌是安全可行的。该研究受邀在2015年美国临床肿瘤学会(ASCO)年会交流,被授予 Conquer Cancer Foundation of ASCO 优异奖;2016年成果发表在国际肿瘤学权威期刊、美国临床肿瘤学会官方杂志 *Journal of Clinical Oncology* (IF:24.008)^[4],被公认为全球首个腹腔镜微创治疗局部进展期胃癌安全性评价的标志性成果,累计他引188次并入选ESI高被引论文,被西班牙版收录,获 *Clinical Medicine* 学术领域同一出版年最优秀论文的前1%排名,影响力辐射至全球胃癌高发国家及地区,海外胃癌专家纷纷撰文高度肯定该研究的深远意义。*Annual Review of Medicine* (IF:14.97)、*Nature Reviews Disease Primers* (IF:16.071)等杂志综述引用该成果,认为有助于制定进展期胃癌微创治疗的国际标准。美国纪念斯隆·凯特琳癌症中心 David H. Ilson 教授在《*NEJM Journal Watch*》撰文高度评价 CLASS-01 研究成果,认为该研究首次证实了腹腔镜远端胃癌D₂根治术治疗局部进展期胃癌与传统开腹方法一样安全可行,支持腹腔镜技术推广应用于进展期胃癌的外科治疗。2017年12月 CLASS-01 研究完成全部受试者3年随访,达到主要观察终点,结果显示腹腔镜对比传统开腹手术的3年无瘤生存率(76.5%比77.8%)和3年总生存率(83.1%比85.2%)无统计学差异,支持腹腔镜手术用于治疗局部进展期胃癌。该最新成果于2019年5月28日在国际顶级医学期刊《美国医学会杂志》(*Journal of the American Medical Association, JAMA*, IF:51.273)在线发表^[5],是目前国际首个腹腔镜手术治疗局部进展期胃癌肿瘤学疗效的 I 级证据。

二、CLASS研究组后续系列研究

基于CLASS-01研究的成功经验,各成员单位围绕胃癌外科重大临床问题设计并发起了一系列前瞻性、多中心临床研究,科学问题主要聚焦在全胃切除、新辅助化疗后手术、腹腔镜保脾 No.10 淋巴结清扫、腹腔镜

手术联合腹腔热灌注化疗治疗腹膜转移性胃癌等国际前沿。CLASS-06、07、08、09、10 已经在方案讨论阶段。

三、搭建国际学术合作平台

CLASS 研究组自 2014 年开始,专门设立针对国际学术合作的年度高峰论坛“中国腹腔镜胃肠外科研究组临床研究国际研讨会”(CLASSIC),邀请世界顶尖胃癌专家交流分享该领域最新研究成果,探讨国际合作方案,带领中国同行走向国际前沿。其中,由 CLASS 研究组和韩国腹腔镜胃肠外科研究组(KLASS)联合发起的国际多中心研究 CKLASS-01 研究堪称该领域跨国合作的典范,该研究旨在比较胃癌患者接受腹腔镜辅助和全腹腔镜远端胃癌根治术后的生活质量。

表1 已启动 CLASS 系列研究

编号	PI 单位	研究患者/术式	研究名称	试验级别	主要研究终点	样本量	入组情况
CLASS-01	南方医科大学南方医院	局部进展期中下部癌(cT ₂₋₄ a、N-/+、M ₀)/腹腔镜远端胃切除	CLASS-01 (NCT01609309)	Ⅲ期	3年无病生存率	1 056	入组完成
CLASS-02	复旦大学附属中山医院	cStage I 期胃癌(T ₁ N ₀ M ₀ 、T ₁ N ₁ M ₀ 、T ₂ N ₀ M ₀)/腹腔镜全胃切除	CLASS-02 (NCT03007550)	Ⅲ期	手术早期并发症率及手术死亡率	227	入组完成
CLASS-03	四川大学华西医院	局部进展期胃下部癌(cT ₂₋₄ a、N-/+、M ₀)/新辅助化疗后腹腔镜远端胃切除术	CLASS-03 (NCT03468712)	Ⅱ期	术后总体并发症发生率	166	正在入组
CLASS-04	福建医科大学附属协和医院	局部进展期胃上部癌(cT ₂₋₄ a、N-/+、M ₀)/腹腔镜保脾No.10淋巴清扫	CLASS-04 (NCT02845986)	Ⅱ期	术后总体并发症发生率	251	入组完成
CLASS-05	南方医科大学南方医院	cT ₁₋₄ NxM ₁ (M ₁ 仅限于腹膜转移P1)进展期胃癌/手术联合腹腔热灌注化疗(HIPEC)	CLASS-05 (NCT03023436)	Ⅲ期	中位生存期	220	正在入组

四、展望

CLASS 研究组成立十年来,始终站在循证医学视角,直面最重大、紧迫的临床问题,通过严谨、科学的高质量临床研究设计、执行、得出科学结论;始终以研究、规范、推广微创技术为目标,提高更广大患者的治疗效果与生活质量;始终以推动腹腔镜胃癌外科发展为己任,开创中国微创胃癌外科临床研究新局面。在 CLASS 研究组成立十周年之际,我们回顾历程,总结经验,以此感谢一路关心、支持、帮助 CLASS 成长的各界专家友人。我们不忘初衷,砥砺前行,期待下一个更精彩的十年历程。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Yu J, Hu J, Huang C, et al. The impact of age and comorbidity on postoperative complications in patients with advanced gastric cancer after laparoscopic D2 gastrectomy: results from the Chinese laparoscopic gastrointestinal surgery study (CLASS) group [J]. Eur J Surg Oncol, 2013, 39(10): 1144-1149. DOI: 10.1016/j.ejso.2013.06.021.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Yu J, Huang C, Sun Y, et al. Effect of Laparoscopic vs Open Distal Gastrectomy on 3-Year Disease-Free Survival in Patients With Locally Advanced Gastric Cancer: The CLASS-01 Randomized Clinical Trial [J]. JAMA, 2019, 321(20):1983-1992. DOI: 10.1001/jama.2019.5359.
- [6] van Hilst J, de Rooij T, Bosscha K, et al. Laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours (LEOPARD-2): a multicentre, patient-blinded, randomised controlled phase 2/3 trial [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2019,4(3):199-207. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30004-4.
- [7] Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, et al. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer [J]. N Engl J Med, 2018,379(20):1895-1904. DOI: 10.1056/NEJMoa1806395.
- [8] Melamed A, Margul DJ, Chen L, et al. Survival after Minimally Invasive Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer [J]. N Engl J Med, 2018,379(20):1905-1914. DOI: 10.1056/NEJMoa1804923.

(收稿日期:2019-09-10)

(本文编辑:朱雯洁)

本文将刊于《中华胃肠外科杂志》2020年第1期

腹腔镜局部进展期远端胃癌 D₂根治术 标准操作流程: CLASS-01 研究共识



扫码阅读电子版

中国腹腔镜胃肠外科研究组(CLASS) 中国抗癌协会胃癌专业委员会 中华医学会
外科分会腹腔镜与内镜外科学组

通信作者:李国新,Email:gzliguoxin@163.com;季加孚,Email:jijiafu@hsc.pku.edu.cn;
郑民华,Email:zmhtiger@yeah.net

【摘要】 腹腔镜对比开腹手术治疗局部进展期远端胃癌的前瞻性、多中心、随机对照研究(CLASS-01),为局部进展期胃癌微创外科提供了高级别循证医学证据。结果表明,经验丰富的团队实施腹腔镜远端胃癌 D₂根治术治疗局部进展期患者是安全、有效的,具有显著的微创优势。这一研究成果引起了学术界的广泛关注。为了在临床实践中正确地认识和科学地应用该研究的成果,本文发布 CLASS-01 研究共识,以飨读者。内容包括相关定义、手术适应证、器械准备、围手术期处理、手术原则与标准操作流程以及质量控制等关键问题。相关标准操作流程是 CLASS-01 研究方案撰写时,研究者之间达成的共识,其中的基本原则参考了国际国内权威指南,也充分考虑了我国腹腔镜胃癌外科的实际状况,对我国局部进展期胃癌腹腔镜外科技术的科学发展与合理推广,具有重要的指导意义。

【关键词】 胃肿瘤,局部进展期; D₂根治术; 远端胃切除术; 腹腔镜; 规范; 共识

基金项目:国家重点研发计划项目(2017YFC0108300);
国家临床重点专科建设项目(2012[121]);国家疑难病症
(肿瘤)诊疗能力提升计划项目

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.09.002

Standard operation procedure of laparoscopic D₂ distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer: consensus on CLASS-01 trial

Chinese Laparoscopic Gastrointestinal Surgery Study Group
(CLASS), Gastric Cancer Professional Committee of Chinese
Anti-Cancer Association, Laparoscopic and Endoscopic Surgery
Group, Chinese Medical Association Surgical Branch

Corresponding author: Li Guoxin, Email:gzliguoxin@163.com;
Ji Jiafu, Email:jijiafu@hsc.pku.edu.cn; Zheng Minhua, Email:
zmhtiger@yeah.net

【Abstract】 A prospective, multicenter, randomized
controlled trial (CLASS-01) of laparoscopic versus open surgery
for locally advanced distal gastric cancer provides high-level
evidence-based evidence for minimally invasive surgery for

locally advanced gastric cancer. The findings showed that the
experienced surgeons could perform laparoscopic D₂ distal
gastrectomy for locally advanced gastric cancer safely and
effectively, with significant minimally invasive advantages,
which attracting extensive attention in the academic community.
In order to correctly understand and scientifically apply the
results of this research in clinical practice, this paper
summarized the research consensus of CLASS-01 trial for
readers, including relevant definitions, surgical indications,
device preparation, perioperative management, surgical
principles and standards as well as the operational processes
and quality control. The relevant standard procedures in this
paper are the consensuses which were reached between the
researchers when writing the CLASS-01 research plan. The
basic principles referred to the international and domestic
treatment guidelines and at the same time fully considered the
actual situation of laparoscopic gastric cancer surgery in China.
It has crucial guiding significance for the scientific development
and rational promotion of laparoscopic surgery for gastric cancer
in China.

【Key words】 Stomach neoplasms, advanced stag; D₂
lymph node dissection; Distal gastrectomy; Laparoscopy;
Norm; Consensus

Fund program: National Key R&D Program
(2017YFC0108300); National Clinical Key Specialist
Construction Project (2012[121]); National Difficult Disorder
(Tumor) Diagnosis and Treatment Capacity Improvement
Program

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.09.002

我国所有恶性肿瘤中,胃癌的发病率位居第2位,死亡率
率居第3位,严重威胁国民健康^[1-2]。以手术为主的综合治疗
是胃癌的主要治疗手段。近年来,以腹腔镜为代表的微创手
术逐渐成为胃癌治疗的发展方向。腹腔镜治疗早期胃癌的
安全性和疗效已得到高级别临床研究的证实^[3-8];并被

JGCA、CSCO等指南推荐用于临床^[9-10]。然而,我国早期胃癌患者比例低,目前高达70.8%的患者为局部进展期胃癌^[9]。需要实施技术难度更大的D₂根治术。但是,腹腔镜微创治疗局部进展期胃癌的技术方案及循证医学证据缺乏,制约了该项技术的发展。鉴于此,中国腹腔镜胃癌外科研究组(CLASS研究组)基于回顾性研究数据的基础^[11-12];于2012年启动了针对我国局部进展期远端胃癌的多中心、前瞻性、随机对照临床研究(CLASS-01研究,NCT01609309),旨在评估其安全性和肿瘤学疗效^[13-14]。该研究的安全性结果已于2016年在美国临床肿瘤学会ASCO官方期刊《J Clin Oncol》发表,证实了由经验丰富的微创外科医生实施腹腔镜远端胃癌D₂根治术治疗局部进展期胃癌是安全可行的,微创手术可使患者更少失血、更早进食、更快出院^[13]。其肿瘤学疗效结果于2019年被美国医学学会会刊《JAMA》全球发布,证实了微创手术的3年无病生存率不劣于传统开放手术^[14]。随着这一标志性成果的诞生,腹腔镜手术治疗局部进展期胃癌的科学性被广大国内外同行接受,CLASS-01研究的标准操作流程(SOP)也因此受到学术界的高度关注。在此,中国腹腔镜胃肠外科研究组将该研究中约定的《腹腔镜局部进展期远端胃癌D₂根治术标准操作流程》与同道整理分享,为即将开展该技术的团队提供参考。

一、相关定义

研究对象为原发灶位于胃中、下1/3区域,术前判断潜在可切除的局部进展期胃腺癌(locally advanced gastric cancer, LAGC),分期定义为肿瘤浸润胃壁达到或超过固有肌层、但未侵犯邻近结构,不论是否有淋巴结转移^[15]。在保证肿瘤根治原则基础上,需切除2/3以上的远端胃。根据美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)制定的TNM分期(第七版),可归为cT_{2-4a}N₀₋₃M₀(I B至III C期)的胃癌^[10,16]。根据《日本胃癌治疗指南·医师版,第3版,2010》,远端胃癌D₂淋巴结清扫包括No.1、No.3、No.4sb、No.4d、No.5、No.6、No.7、No.8a、No.9、No.11p和No.12a淋巴结^[10];实施全大网膜切除。

术前临床分期推荐全腹增强CT(饮水扩张胃腔,层厚10 mm或以下;如造影剂过敏时,仅行CT平扫或MRI)及超声内镜(EUS)。

二、手术适应证

(1)18岁<年龄<75岁;(2)胃原发病灶经内镜活检组织病理学诊断为胃腺癌;(3)术前临床分期T_{2-4a},N₀₋₃,M₀;(4)预计施行远端胃大部切除、D₂淋巴结清扫可获得R₀手术结果;(5)术前美国东部肿瘤协作组评分(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体力状态评分为0/1;(6)术前美国麻醉医师协会评分(ASA评分)I~III;(7)术前行新辅助治疗;(8)术前影像学检查未提示区域淋巴结融合肿大(最大径≥3 cm)。

三、器械设备

2D或3D高清腹腔镜摄像显示系统,高流量气腹机,冲洗吸引装置,录像储存设备;套管穿刺针(Trocar)、超声刀、分

离钳、无损伤肠钳、抓钳、持针器、剪刀、血管夹及施夹器;切口保护套和腹腔镜直线切割闭合器等。

四、围手术期处理

(一)术前准备与麻醉

1.高危患者术前干预措施:(1)有营养风险的患者,术前实施肠内或肠外营养支持治疗;(2)高龄、吸烟、糖尿病、肥胖、有慢性心脑血管或血栓栓塞既往史的高危患者,推荐低分子肝素围手术期预防给药、下肢防血栓裤、下肢肌肉按摩、呼吸功能训练等预防措施。

2.预防性抗生素使用原则:推荐头孢二代抗生素,切口前30 min静脉滴注;合并高危易感因素时,术后24 h内酌情追加1次。如对头孢类过敏,根据临床常规选择其他类型抗生素,如克林霉素。

3.麻醉相关原则:麻醉医师在术前常规访视患者,禁食、禁水时间按临床常规进行,手术均在全身麻醉气管插管下实施。

(二)术后管理

1.预防性静脉镇痛泵:不作为必须,但麻醉师根据患者具体情况建议使用时,通常不超过术后48 h。

2.补液及营养支持治疗:依据主管医生的经验及临床常规执行术后补液(包括葡萄糖、胰岛素、电解质、维生素等)或肠外营养支持治疗;允许经口进食后,逐渐减量至停止补液、肠外营养支持治疗。

3.康复管理:每日监测肠功能两次,待肛门排气或肠鸣音恢复后开始全流食,逐渐过渡至半流食;胃管、腹腔引流管的管理方法依据诊疗操作常规执行;当患者能耐受2 d半流饮食、无手术并发症、一般体力状况恢复后,可安排出院。

(三)并发症

1.术中并发症:包括术中损伤(重要器官及结构,包括知名血管损伤致额外失血)和气腹相关并发症(高碳酸血症、纵膈气肿、皮下气肿、空气栓塞、气腹压力导致的呼吸循环失稳)。

2.术后早期(术后30 d内)并发症:(1)吻合口并发症(漏、出血、梗阻);(2)空肠残端并发症(漏、出血、盲袢综合征);(3)十二指肠残端并发症(漏、出血);(4)肠内疝(系膜裂孔疝等);(5)肠扭转并梗阻;(6)肠粘连并梗阻;(7)切口并发症(感染、积液、裂开、愈合不良等);(8)切口/戳孔疝;(9)腹腔积液或脓肿形成;(10)腹腔内活动性出血;(11)肠麻痹;(12)肠痿;(13)淋巴漏;(14)胰液漏;(15)胰腺炎;(16)肺部感染;(17)泌尿系感染;(18)肾功能衰竭;(19)肝功能衰竭;(20)心脑血管事件(出血、血栓、栓塞)。其他。

3.术后远期(术后31 d以上)并发症:切口/戳孔疝,胃切除术后综合征,倾倒综合征(早期、晚期),吻合口瘢痕狭窄,肠粘连并机械性肠梗阻,其他。

腹腔内活动性出血的定义:临床观察到的直接出血(引流),且需要进一步干预;或总出血量达到300 ml的事件。

吻合口出血的定义:内镜观察到的活动性出血,需要内镜或手术干预的事件。

吻合口漏或治疗梗阻的定义:具有临床意义并经造影或内镜检查证实的事件。

并发症的分级:参考Clavien-Dindo分级标准^[17]。

五、操作基本原则

(一)无瘤原则

按照一定顺序探查,避免术中对肿瘤的触碰及挤压;消化道重建前冲洗残胃,手术结束前冲洗术区。

(二)切除范围

根治性手术时,膨胀性生长肿瘤(Bormann I/II型),近切缘距病灶边缘至少3 cm;浸润性生长肿瘤(Bormann III/IV型),近切缘距病灶边缘至少5 cm,确保切缘10 mm以内无肿瘤浸润。远切缘通常在幽门前静脉以远2 cm以上的十二指肠球部。

(三)术中标准操作流程

患者分腿平卧位,主刀站于患者左侧,助手位于对侧,扶镜手在分腿位中间。5孔法设置戳孔位置,观察孔位于脐孔下方或上方,主刀右手操作孔位于左侧腋前线肋弓下方,左手操作孔位于腹直肌外缘、脐水平稍上方,助手操作孔在相对应的位置;高流量(40 L/min)气腹,压力设定在12~13 mmHg。

术中探查分期:检查有无肝脏、膈顶、腹膜、肠系膜、盆腔等处转移,了解胃浆膜受侵情况。

腹腔脱落细胞学检查:如存在腹水,直接取腹水;无腹水或量少时,将100 ml生理盐水注入膈下、胃周(避免直接冲洗病灶),在盆腔将冲洗液收集送检。

5个序贯操作场景如下。

1. 左下区域:患者头高脚低15度,助手牵拉胃结肠韧带,主刀牵拉横结肠,紧贴网膜在结肠的附着处,向结肠脾曲游离大网膜,显露脾脏下极和胰尾,定位胃网膜左血管,裸化胃网膜左动、静脉根部,保留脾最下极血管,在其稍上方完成结扎并离断,清扫No.4sb淋巴结。助手继续牵拉已部分游离的胃体大弯侧网膜,主刀紧贴胃大弯游离大网膜至胃窦区域,清扫No.4d淋巴结,设计远端胃大部切除的横断线。

2. 右下区域:患者左低右高15度,助手牵拉胃结肠韧带,主刀向结肠肝曲游离大网膜。以胰颈下缘为参照,从左向右进入胃系膜与结肠系膜间隙,向外侧扩展层面至十二指肠降交界外侧壁,显露胰头。定位胃网膜右静脉并清扫其根部的淋巴脂肪组织,在胰十二指肠上前静脉汇入点稍上方结扎胃网膜右静脉;定位胃网膜右动脉,确认胃十二指肠动脉与其关系,在根部结扎后离断;在十二指肠球部下后壁定位幽门下动脉,并在其根部结扎离断,裸化十二指肠球部下壁、外侧壁,完成No.6淋巴结清扫。

3. 右上区域:以胃十二指肠动脉为线索并在其前方向幽门上方后壁游离。小纱块放置在胰腺与幽门上方软组织之间,转至幽门上缘前方继续游离裸化十二指肠球部上壁。决策重建方式:可选择先用直线切割闭合器离断十二指肠球部,设计胃空肠侧侧吻合或胃空肠Roux-en-Y吻合;或先不离断球部,待辅助小切口设计胃十二指肠圆形吻合。继续解剖肝十二指肠韧带前叶并定位胃右动脉,于根部结扎并清扫

No.5淋巴结。

4. 胰腺上缘区域:助手牵拉胃胰皱襞,在胰腺上缘的胰后间隙游离腹腔干前方及两侧、肝总动脉前上方、脾动脉近段和胃左动、静脉根部,结扎胃左血管,清扫No.7、No.8a、No.9和No.11p淋巴结;显露门静脉左侧壁,清扫No.12a淋巴结。

5. 胃小弯区域:沿胃小弯游离清扫No.1和No.3淋巴结,设计远端胃大部切除的横断线。

(四)标本取出及处理

建议取上腹正中切口(长度<10 cm),经切口保护套取出标本,避免挤压肿瘤。确认大体病灶的切缘,如有疑问则行快速病理检查。标本淋巴结由外科团队立即分组挑拣,至少送检16枚淋巴结。

(五)消化道重建

重建方式由手术医生根据自身经验和术中具体情况决定,通常在Billroth-I、Billroth-II、残胃空肠Roux-en-Y等吻合方式中选择;推荐器械吻合,是否对吻合口和残端进行加固,由手术医生决定。

六、手术质量控制

(一)操作技术质控要求(见表1)

(二)拍摄照片评估

为确认术式选择的合理性、D₂淋巴结清扫的手术质量、辅助切口长度和标本的完整性,本研究采用特定区域的照片评估。

1. 淋巴结清扫术野(5张):胃网膜左血管离断处(1张),必须包含胃网膜左动静脉根部;幽门下区域(1张),必须包含胃网膜右动静脉离断处;胰腺上缘右侧区域(1张),必须包含肝总动脉全程前上方、肝固有动脉下1/2内前方和胃右动脉离断处;胰腺上缘左侧区域(1张),必须包含胃左动静脉离断处、腹腔动脉干和脾动脉近端;贲门右侧及残胃小弯侧(1张)。见图1。

2. 皮肤切口关闭后1张:以标尺为参照物。

3. 术后新鲜标本(4张,以标尺为参照物):解剖标本前1张;解剖后3张,分别记录近切缘距离(1张)、远切缘距离(1张)和黏膜面病灶大小(1张)。

(三)随访评估

1. 随访时间:推荐患者在术后2年内,每3个月随访1次;2年后,每6个月随访1次(即患者术后第1、3、6、9、12、15、18、21、24、30和36个月时进行随访)。

2. 随访项目:(1)体格检查:评估患者全身浅表淋巴结情况,以及腹部和转移灶体征等。(2)实验室检查:血清肿瘤标志物:癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA)19-9、CA72-4和CA12-5。(3)影像学检查:盆腹腔增强CT(层厚10 mm或以下),上消化道内镜或超声检查,胸片,必要时考虑行消化道造影、其他部位超声、全身骨扫描以及PET-CT、病理组织学活检等。

结语 高级别外科临床研究中,标准化的手术操作流程不仅是研究质量控制的核心环节,更是受试者保护的需要,

表1 腹腔镜远端胃癌D₂淋巴清扫质量控制要求

项目	要求
1	全大网膜切除
2	No.4sb: 至少应在胃网膜左动脉第一胃支以下,或脾最下极支以上结扎切断胃网膜左血管 No.4d: 沿胃大弯血管弓内离断胃网膜左血管分支,完整清除网膜,保护胃壁不受损伤
3	No.6(胃网膜右静脉离断): 恰于胃网膜右静脉胰十二指肠上前静脉属支处之上离断 No.6(胃网膜右动脉离断): 恰于胃十二指肠动脉发出胰十二指肠上前动脉分支后离断 No.6: 胰头前方胰十二指肠上前静脉以上、胰颈前、胃网膜右动静脉之间及胃网膜右动脉与十二指肠壁之间软组织清除,无胰腺、十二指肠壁损伤
4	No.5: 胃右动脉根部充分显露并于根部结扎离断
5	No.8a: 至少解剖显露肝总动脉前面和上面,胰腺上缘以上脂肪淋巴组织完全清除
6	No.9: 腹腔动脉干周围到右侧膈肌脚范围的脂肪淋巴组织完整清扫
7	No.7: 胃左动静脉根部显露、夹闭离断
8	No.11p: 脾动脉近侧半解剖显露,其前方及上、后方软组织清除,上后方需解剖至脾静脉上壁显露或达到胰尾上缘的胰后间隙(Gerota筋膜显露)
9	No.12a: 至少解剖肝固有动脉近心段半程前面和左侧面,门静脉左侧壁显露并完全清除脂肪淋巴组织
10	No.1、No.3: 贲门右、胃小弯侧脂肪淋巴组织完全清除,小弯侧胃壁显露,胃壁无损伤

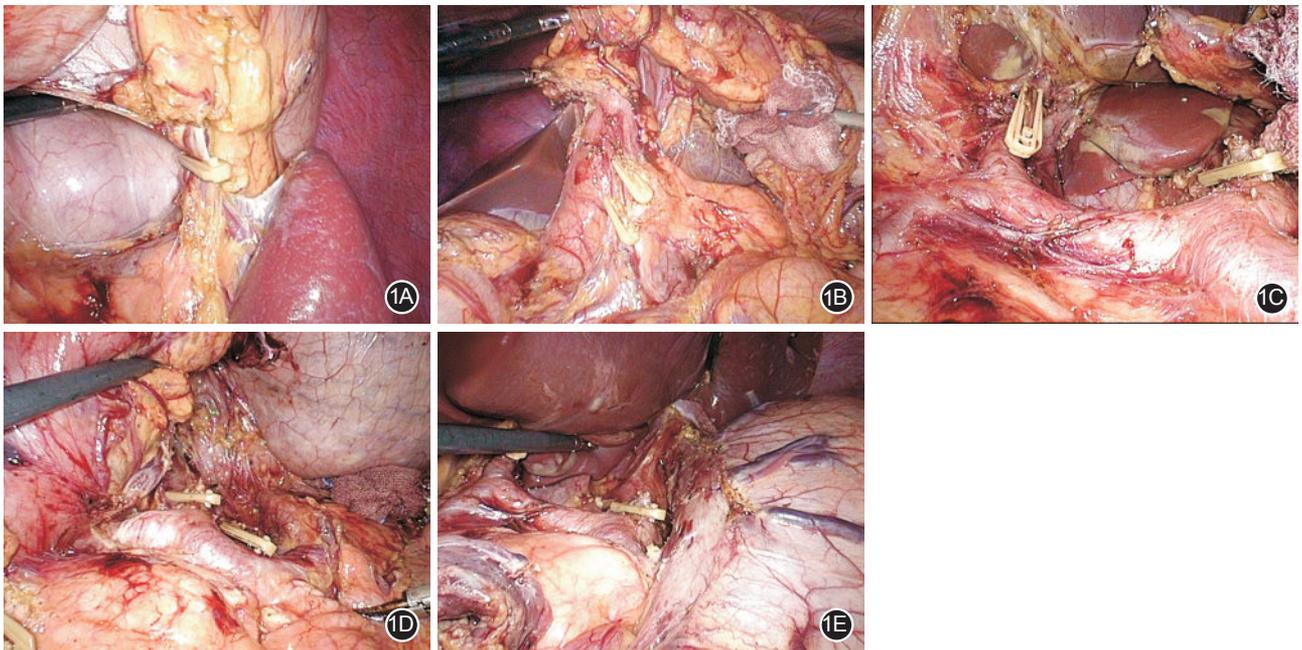


图1 淋巴结清扫术野照片 1A. 左下区域(No.4sb和No.4d); 1B. 右下区域(No.6); 1C. 胰腺上缘右侧(No.5、No.8a和No.12a); 1D. 胰腺上缘左侧(No.7、No.9和No.11p); 1E. 胃小弯(No.1和No.3)

对指导临床实践具有重要价值。本文分享的标准操作流程是CLASS-01研究方案撰写时,14家著名医院的所有研究者之间达成的共识,其中的基本原则参考了国际国内权威指南,也充分考虑了我国腹腔镜胃癌外科的实际状况,对引领我国局部进展期胃癌腹腔镜外科技术的科学发展与合理推广,具有重要的现实意义。

参与编写与讨论专家成员名单(按姓氏拼音首字母排序):曹晖(上海交通大学医学院附属仁济医院)、杜晓辉(解放军总医院)、何显力(空军军医大学唐都医院)、胡建昆(四川大学华西医院)、胡伟国(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、胡

彦锋(南方医科大学南方医院)、黄昌明(福建医科大学附属协和医院)、季加孚(北京大学肿瘤医院)、李国新(南方医科大学南方医院)、李子禹(北京大学肿瘤医院)、刘浩(南方医科大学南方医院)、苏向前(北京大学肿瘤医院)、孙益红(复旦大学附属中山医院)、陶凯雄(华中科技大学同济医学院协和医院)、王宽(哈尔滨医科大学肿瘤医院)、卫洪波(中山大学附属第三医院)、所剑(吉林大学第一医院)、应敏刚(福建省肿瘤医院)、余江(南方医科大学南方医院)、郑民华(上海交通大学医学院附属瑞金医院)

执笔:胡彦锋、刘浩、余江

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, 68(6):394-424. 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] Kitano S, Iso Y, Moriyama M, et al. Laparoscopy - assisted Billroth I gastrectomy[J]. *Surg Laparosc Endosc*, 1994, 4(2):146-148.
- [4] Kawamura, H, Homma S, Yokota R, et al. Inspection of safety and accuracy of D2 lymph node dissection in laparoscopy-assisted distal gastrectomy[J]. *World J Surg*, 2008, 32(11):2366-2370. DOI:10.1007/s00268-008-9697-3.
- [5] Mochiki E, Kamiyama Y, Aihara R, et al. Laparoscopic assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: Five years' experience[J]. *Surgery*, 2005, 137(3):317-322.
- [6] Kiyama T, Fujita I, Kanno H, et al. Laparoscopy - assisted distal gastrectomy for gastric cancer [J]. *J Gastrointest Surg*, 2008, 12(10):1807-11. DOI:10.1007/s11605-008-0599-3.
- [7] Song KY, Kim SN, Park CH. Laparoscopy - assisted distal gastrectomy with D2 lymph node dissection for gastric cancer: technical and oncologic aspects[J]. *Surg Endosc*, 2008, 22(3):655-659.
- [8] Lee JH, Han HS, Lee JH. A prospective randomized study comparing open vs laparoscopy - assisted distal gastrectomy in early gastric cancer: early results[J]. *Surg Endosc*, 2005, 19(2):168-173.
- [9] 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.
- [10] Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver.3)[J]. *Gastric Cancer*, 2011, 14(2):113-123. DOI:10.1007/s10120-011-0042-4.
- [11] Yu J, Hu J, Huang C, et al. The impact of age and comorbidity on postoperative complications in patients with advanced gastric cancer after laparoscopic D2 gastrectomy: results from the Chinese laparoscopic gastrointestinal surgery study (CLASS) group[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2013, 39(10):1144-1149. DOI:10.1016/j.ejso.2013.06.021
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Yu J, Huang C, Sun Y, et al. Effect of laparoscopic vs open distal gastrectomy on 3-year disease-free survival in patients with locally advanced gastric cancer: the CLASS - 01 randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 321(20):1983-1992. DOI:10.1001/jama.2019.5359
- [15] Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 7[M]. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2009. ISBN 978-1-444-35896-4.
- [16] Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC cancer staging manual. 7[M]. Berlin: Springer, 2009. ISBN 978-0-387-88442-4.
- [17] Clavien P A, Barkun J, de Oliveira M L, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five - year experience[J]. *Ann Surg*, 2009, 250(2):187-196. DOI:10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.

(收稿日期:2019-08-12)

(本文编辑:卜建红)

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《胃癌腹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)技术的腹腔镜手术淋巴结精准清扫、基于多光子光学活检技术的腹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 腹腔镜手术智能显示装备、基于光学跟踪和图像匹配技术的腹腔镜手术智能实时导航系统、基于 AR 视觉交互增强技术的腹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)

腹腔镜对比开腹远端胃癌D₂根治术治疗局部进展期胃癌并发症和死亡率: 一项随机对照试验

胡彦锋*, 黄昌明*, 孙益红*, 苏向前*, 曹晖, 胡建昆, 薛英威, 所剑, 陶凯雄, 何显力, 卫洪波, 应敏刚, 胡伟国, 杜晓辉, 陈平雁, 刘浩, 郑朝辉, 刘凤林, 余江, 李子禹, 赵刚, 陈心足, 王宽, 李平, 邢加迪, 李国新; 中国腹腔镜胃肠外科研究组(CLASS)

通信作者: 李国新, Email: gzliguoxin@163.com

本文英文版已发表在 *J Clin Oncol*, 2016, 34(12):1350-1357. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.7215.

【摘要】 目的:根治性腹腔镜远端胃切除术(LG)联合D₂淋巴结清扫术治疗局部进展期胃癌(AGC)的安全性和有效性仍存在争议。我们进行了一项随机对照试验,比较腹腔镜和传统开放式远端胃大部切除术联合D₂淋巴结切除术治疗AGC的安全性和有效性。**患者与研究方法:**2012年9月至2014年12月,有1056例临床分期为T₂₋₄aN₀₋₃M₀胃癌患者符合纳入标准。随机分为LG联合D₂式淋巴结切除组(*n*=528)和OG联合D₂淋巴结切除组。来自中国14家机构的15名经验丰富的外科医生参与了这项研究。分析采用ITT原则,比较LG组(*n*=519)和OG组(*n*=520)术后30天内的并发症发生率和死亡率。术后并发症分级按Clavien-Dindo分级。**结果:**LG组与OG组D₂淋巴结清扫符合率相似(99.4% vs 99.6%;*P*=0.845)。LG组术后并发症发生率为15.2%,OG组为12.9%,差异无统计学意义(2.3%;95%CI:1.9~6.6;*P*=0.285)。LG组死亡率0.4%,OG组死亡率为0(0.4%;95%CI:0.4~1.4;*P*=0.249)。两组间的并发症严重程度分布相似(*P*=0.314)。**结论:**经验丰富的外科医生施行LG联合D₂淋巴结清扫术治疗局部进展期胃癌是安全可行的。

前 言

胃癌是全球第三大癌症死亡原因,每年影响中国40多万患者。对于局部进展期胃癌患者,根治性手术仍是目前治疗的基石。根据日本胃癌治疗指南,开放式远端胃切除术联合D₂淋巴结清扫术是目前治疗胃的中或下三分之一的AGC标准方法。然而,超过80%的中国患者在初诊时已经处于进展期,其根治性手术需要扩大淋巴结清扫术的范围。

虽然腹腔镜胃切除术在中国、韩国和日本的早期胃癌的治疗中已经得到普及,但其在局部进展期胃癌治疗中的作用仍存在争议。在东方国家的随机对照试验(RCT)已经证明了微创手术对早期胃癌患者的优势,包括更快的恢复和更高的生活质量。然而,这项技术对AGC的安全性和有效性尚无高质量询证医学证据。

目前,经验丰富的外科医生已将腹腔镜手术的适应症扩大到高度选择性的AGC患者。但是这些经验主要基于单中心小样本研究。韩国腹腔镜胃肠外科研究组(KLASS)和日本腹腔镜外外科研究组(JLSSG)也正在进行多中心随机对照试验探索腹腔镜手术治疗AGC的研究。

中国腹腔镜胃肠外科研究(CLASS)组对腹腔镜胃切除术加D₂淋巴结清扫术治疗AGC的可行性、安全性和肿瘤学结果进行了多中心回顾性研究。这些研究结果表明,并发症死亡率(0.1%)、并发症发生率(10.2%)、3年总生存率(75.3%)和无病生存率(DFS; 69%);腹腔镜手术与传统开放手术的研究结果相当。为了进一步评估腹腔镜胃切除术对AGC的适用性,2012年9月,CLASS组开展了一项多中心前瞻性RCT,设计为非劣效性设计。本研究(腹腔镜下局部进展期胃癌远端胃次全切除术多中心研究[CLASS-01])旨在评价腹腔镜远端胃切除术(LG)联合D₂淋巴结清扫术与传统AGC开放胃切除术(OG)的手术安全性和远期

肿瘤疗效。在此,我们介绍了这项试验的术后并发症发生率和死亡率。

患者和研究方法:

研究设计与患者

本研究为多中心、平行、开放的RCT。主要终点为3年DFS。次要终点包括术后并发症、早期恢复过程、3年总生存率、复发模式以及术后早期炎症和免疫反应。纳入标准列于表1。术前分期评估包括盆腹部增强CT和胃内镜超声检查。所有候选人均提供书面知情同意书。

Table 1. Eligibility Criteria for Enrolling Patients	
Inclusion	
Age older than 18 and younger than 75 years	
Primary gastric adenocarcinoma confirmed pathologically by endoscopic biopsy	
cT2-4aN0-3M0 at preoperative evaluation according to AJCC Cancer Staging Manual, 7th Edition	
Expected curative resection via distal subtotal gastrectomy with D2 lymphadenectomy	
ECOG PS 0 or 1	
ASA class I, II, or III	
Written informed consent	
Exclusion	
Pregnant or breast-feeding women	
Severe mental disorder	
Previous upper abdominal surgery (except laparoscopic cholecystectomy)	
Previous gastrectomy, endoscopic mucosal resection, or endoscopic submucosal dissection	
Enlarged or bulky regional lymph node diameter larger than 3 cm based on preoperative imaging	
Other malignant disease within the past 5 years	
Previous neoadjuvant chemotherapy or radiotherapy	
Unstable angina, myocardial infarction, or cerebrovascular accident within the past 6 months	
Continuous systematic administration of corticosteroids within 1 month before the study	
Requirement of simultaneous surgery for other diseases	
Emergency surgery due to a complication (bleeding, obstruction, or perforation) caused by gastric cancer	
FEV1 < 50% of predicted values	
Abbreviations: AJCC, American Joint Committee on Cancer; ASA, American Society of Anesthesiology; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; FEV1, forced expiratory volume in 1 second.	

随机化原则和数据管理

经活检证实为胃腺癌且符合条件的临床 I 期、II 期或 III 期患者,由一个基于网络的随机化系统进行分组,该系统使用中心动态分层法。分层随机化因素包括:机构(14家机构;除一个机构外,每个机构有一名外科医生),术前TNM分期(I、II或III),组织学类型(印戒细胞癌或非印戒细胞癌)。

外科医生的资质

CLASS研究组的外科医生需符合以下标准:开腹及腹腔镜下行远端胃切除术联合D₂淋巴结清扫术至少各50例,参与单位局部进展期胃癌手术不少于300例/年,并通过对开放和腹腔镜下胃切除术联合D₂淋巴结清扫术的未编辑视频的评估,由CLASS学术委员会确定为合格的外科医生。最终来自14个机构的15名外科医生具备参与研究的资质。

手术质量控制

手术质量控制采用强制性的术中照片,以确定特定的手术区域,标本的切除范围。为保障D₂淋巴结清

扫的手术质量,需要5张图片,如下:(1)位于胰腺尾部和脾脏下极之间的区域,(2)胰头及幽门下区,(3)胰腺上区右侧,(4)胰腺上区左侧,(5)小弯区。对这些照片进行审查,并定期向调查人员提供关于评估的反馈。

两组患者胃切除和D₂淋巴结清扫的程度均参照日本胃癌治疗指南。重建的类型由外科医生决定。建议在腹腔镜手术采用辅助切口体外消化道重建。一旦辅助切口长度超过10厘米,腹腔镜手术被认为是中转开腹。

术后处理

每日两次评估肠道蠕动情况,证实第一次排气或肠道蠕动后,建议开始进食流质食物。一旦患者耐受流质饮食2天,就推荐半流食。患者需要满足以下出院标准方可安排出院:耐受两餐半流食,活动自理,常规临床检查无并发症。无禁忌证,术后第4、5周开始辅助化疗。

手术安全性

术后30天内评估患者的并发症发生率和死亡率。特定的并发症是根据基于影像评估或明显的临床证据诊断的。吻合口相关并发症(渗漏、狭窄或腔内出血)经胃肠道影像学、内镜或血管造影证实。腹腔内积液和脓肿经超声或计算机断层扫描证实,并伴随至少24小时的全身炎症反应。术中大出血和术后出血均定义为出血量超过300 mL。外伤性胰腺炎定义为血清淀粉酶水平升高超过正常上限3倍,并伴有明显的临床症状和体征。术后第3天腹腔引流液每日超过300 mL,连续5天,且乳糜试验阳性,可诊断为淋巴漏。术后并发症的严重程度根据Clavien-Dindo分级进行评估。术中并发症定义为血管损伤所致出血、内脏器官损伤、机械因素相关问题、高碳酸血症所致心肺功能障碍等并发症。

样本量

OG组3年DFS预测为72.2%。根据非劣性设计,a值设定为0.025、效能90%的和10%的边界,每组至少需要422例患者。考虑到预期的20%的失访率,确定每组至少需要528名患者。

统计分析

连续变量表示为的平均值标准差,分类变量的数值。对于极端变异的数据,变量被报告为中值(四分位数范围)。组间差异的计算采用Fisher精确检验、t检验或 χ^2 检验。组间术中、术后并发症发生率的95% CI采用纽科姆贝法计算。所有P值均为双侧,P值小于0.05表示差异显著。所有统计分析均采用SAS 9.3软件(SAS Institute, Cary, NC)进行。

结 果

病人招募及手术

2012年9月至2014年12月,1056例入组患者随机分为LG组或OG组(每组528例)。排除LG组9例、OG组8例后,对LG组519例、OG组520例进行术后并发症发生率和死亡率分析(图1)。两组患者的临床及病理特点见表2。LG组平均年龄56.5岁,OG组平均年龄55.8岁($P=0.306$)。

两组体重指数也具有可比性(22.7 vs. 22.7 kg/m²; $P=0.940$)。东部合作肿瘤组的表现评分($P=0.557$)、伴随疾病($P=0.243$)、组织学类型($P=0.823$)、病理肿瘤分期($P=0.584$)的分布无显著性差异。性别差异显著($P=0.019$)。手术结果见表3。LG组平均手术时间比OG组长31分钟(217.3 vs. 186.0 分钟; $P<0.01$)。但LG组平均出血量比OG组少12 mL (105.5 vs. 117.3 mL; $P<0.01$)。LG组508例(97.9%)行远端胃切除术,OG组507例(97.5%)行远端胃切除术($P=0.683$)。LG组517例(99.4%),OG组519例(99.6%)进行D₂淋巴结清扫($P=0.845$)。LG组患者中,因肿瘤相关因素(10例)、技术困难(1例)、出血(3例)、粘连(1例)、切口长度大于10 cm(18例),发生开放性转化33例(6.4%)。每组16例(3.1% vs. 3.1%;分别为LG vs. OG组; $P=0.996$)。切除的器官或组织包括胆囊、部分横结肠或肠系膜、部分肝脏、脾脏和/或胰腺远端和卵巢。LG组术后恢复、首次下床活动、首次排气时间、首次液体摄入时间、术后住院时间均明显短于OG组($P<0.05$;表3)。

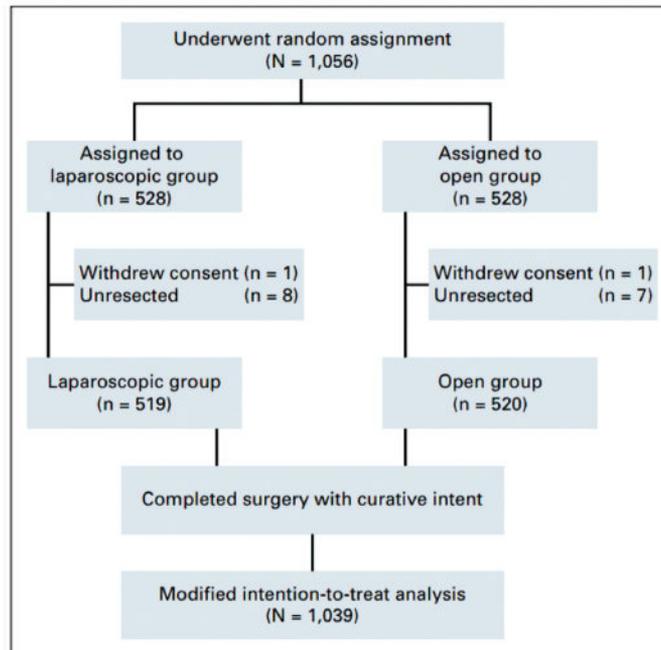


Fig 1. CONSORT diagram.

Table 2. Patient Clinical and Pathologic Characteristics at Baseline

Characteristic	Laparoscopic Surgery (n = 519)				Open Surgery (n = 520)				P
	No.	%	Mean	SD	No.	%	Mean	SD	
Sex									.019
Male	380	73.2			346	66.5			
Female	139	26.8			174	33.5			
Age, years			56.5	10.4			55.8	11.1	.306
BMI, kg/m ²			22.7	3.2			22.7	3.2	.940
ECOG PS									.557
0	375	72.3			391	75.2			
1	142	27.4			127	24.4			
Comorbidity									.243
None	359	69.2			378	72.7			
One or more	159	30.6			139	26.7			
Tumor size, cm			4.0	2.0			4.0	2.1	.580
Histology									.823
Differentiated	361	69.6			365	70.2			
Undifferentiated	158	30.4			155	29.8			
Metastatic lymph node			4.9	8.0			4.5	6.9	.446
Pathologic T stage									.284
< T2	116	25.4			132	22.4			
T2-4a	394	73.8			383	76.1			
T4b	8	0.8			4	1.5			
Pathologic N stage									.915
N0	214	41.2			216	41.5			
N1	87	16.8			79	15.2			
N2	88	17.0			98	18.8			
N3	129	24.9			126	24.2			
Nx	1	0.2			1	0.2			
Pathologic M stage									1.000
M0	510	98.3			511	98.3			
M1	8	1.5			8	1.5			
Missing data	1	0.2			1	0.2			
CY									.223
CY positive	3	0.7			7	1.7			
CY negative	400	99.3			410	98.3			
CY unknown	116				103				
Pathologic TNM stage									.548
IA	87	16.8			99	19.0			
IB	64	12.3			63	10.2			
IIA	6	1.2			59	11.3			
IIB	71	13.7			79	15.2			
IIIA	69	13.3			77	14.8			
IIIB	73	14.1			78	15.0			
IIIC	77	14.8			66	12.7			
IV	11	2.1			8	1.5			
Missing data	1	0.2			1	0.2			

NOTE. Tumor stage according to the American Joint Committee on Cancer, 7th Edition.
Abbreviations: BMI, body mass index; CY, cytology; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology performance status; SD, standard deviation.

Table 3. Surgical Outcomes for Laparoscopic and Open Surgery Groups

Outcome	Laparoscopic Surgery (n = 519)				Open Surgery (n = 520)				P
	No.	%	Mean	SD	No.	%	Mean	SD	
Gastrectomy									.683
Distal	508	97.9			507	97.5			
Total	11	2.1			13	2.5			
Reconstruction									.126
B-I	263	50.7			302	58.1			
B-II	179	34.5			160	30.8			
Roux-en-Y	52	10.0			40	7.7			
Others	25	4.8			18	3.5			
Lymphadenectomy									.845
D2	517	99.4			519	99.6			
Others	2	0.6			1	0.4			
Combined resection	16	3.1			16	3.1			.996
Gallbladder	11	2.1			11	2.1			.736*
Partial transverse colon or mesentery	2	0.4			1	0.2			
Partial liver	2	0.4			1	0.2			
Spleen and/or distal pancreas	1	0.2			2	0.4			
Ovary	0				1	0.2			
Surgical time, minutes			217.3	60.3			186.0	53.3	< .001
Estimated blood loss, mL			105.5	88.6			117.3	84.5	.001
Open conversion	33	6.4							
Tumor-related	10								
Technical difficulty	1								
Bleeding	3								
Adhesion	1								
Length of incision > 10 cm	18								
Intraoperative blood transfusion	14	2.7			14	2.7			.946
Proximal resection margin, cm			4.8	2.3			5.2	2.5	.436
Distal resection margin, cm			4.1	2.1			4.3	2.5	.329
Retrieved lymph node			36.1	16.7			36.9	16.1	.738
Length of incision, cm			8.0	3.0			18.1	4.7	< .001
Time to ambulation, days			2.3	1.4			2.4	1.4	.037
Time to first flatus, days			3.5	1.2			3.6	1.7	.011
Time to first liquid intake, days			5.5	4.0					< .001
Postoperative hospital stay, days†			10.8	5.9			11.3	7.6	< .001

Abbreviations: B-I, Billroth I; B-II, Billroth II; SD, standard deviation.
 *Test of all distributions.
 †Laparoscopic surgery: median, 9.0; interquartile range (IQR), 8.0-11.5; open surgery: median, 10.0; IQR, 9.0-12.0.

手术并发症

术后并发症发生率和死亡率列于表4。术中并发症发生在LG组25例(4.8%)(4个患者的出血、7个胰腺或脾损伤、1个胃肠道损伤,套管相关损伤2个,一个高碳酸血症,和其他并发症10个)和18例(3.5%)在OG组(5个病人出血,5个胰腺或脾损伤、胃肠道损伤1个,和其他并发症7个),两组差异无显著差异(差异1.3%;95%CI:-1.1%~3.9%; $P=0.281$)。此外,LG组术后总并发症发生率为15.2%,OG组为12.9%,两组差异无统计学意义(差异2.3%;95%CI:1.9%~6.6%; $P=0.285$)。术后出现并发症的LG组患者中,1例死于肺炎引起的呼吸衰竭,1例死于脑血管意外。但LG组与OG组死亡率差异无统计学意义(差异0.4%;95%CI:0.4%~1.4%; $P=0.249$)。此外,根据Clavien-Dindo对手术并发症的分类,两组的并发症严重程度分布相似($P=0.314$)。值得注意的是,LG组有10例(1.9%)以及OG组有3例(0.6%)吻合口漏,两组比较差异无统计学意义(差异1.3%;95%CI:0.1%~3.0%; $P=0.056$)。此外,LG组11例,OG组10例,均因吻合口瘘(8 vs.3)、腹腔内出血(1 vs.4)、肠瘘(1 vs.2)、腔内出血(0 vs.1)或伤口裂开(1 vs.0)而重复手术。两组患者的重复手术率($P=0.822$)和重复手术类型分布($P=0.173$)无显著性差异。

讨 论

目前,正在进行的三个多中心RCT分别来自日本(JLSSG 090),韩国(KLASS-02和中国(CLASS-01)。旨在探讨腹腔镜手术与传统开放手术对局部进展期胃癌的安全性和有效性。在相对大量的符合条件的患者的基础上和在日本和韩国的实质性的学术组织的支持下,我们率先完成入组并于本文报道安全性数据。预计2017年完成全部随访工作。

本研究证实,腹腔镜远端胃癌根治术治疗局部进展期胃癌术后恢复快且安全可行。与早期胃癌相关报道一致,本研究显示腹腔镜组对比开腹组微创优势明显,比如出血少、首次下床时间快、更快的肠功能恢复和更短的住院时间。

Table 4. Morbidity and Mortality for Laparoscopic and Open Surgery Groups

Morbidity Type/Mortality	Laparoscopic Surgery (n = 519)		Open Surgery (n = 520)		Between-Group Difference*		P†
	No.	Rate (%)	No.	Rate (%)	Difference (%)	95% CI	
Intraoperative complication	25	4.8	18	3.5	1.3	-1.1 to 3.9	.281
Postoperative complication	79	15.2	67	12.9	2.3	-1.9 to 6.6	.285
Anastomotic leakage	10	1.9	3	0.6	1.3	-0.1 to 3.0	.056
Wound problem	6	1.2	5	1.0	0.2	-1.2 to 1.6	.773
Intra-abdominal bleeding	2	0.4	4	0.8	-0.4	-1.6 to 0.7	.687
Intraluminal bleeding	0	0.0	3	0.6	-0.6	-1.7 to 0.3	.249
Ileus	3	0.6	2	0.4	0.2	-0.9 to 1.3	.687
Intra-abdominal abscess	9	1.7	7	1.3	0.4	-1.2 to 2.1	.626
Lymphatic leakage	7	1.3	7	1.3	0.0	-1.6 to 1.6	1.000
Pancreatic fistula	2	0.4	0	0.0	0.4	-0.4 to 1.4	.249
Gastroparesis	5	1.0	6	1.2	-0.2	-1.6 to 1.2	1.000
Pulmonary	29	5.6	25	4.8	0.8	-2.0 to 3.6	.580
Cerebrovascular	1	0.2	1	0.2	0.0	-0.9 to 0.9	1.000
Cardiac	1	0.2	0	0.0	0.2	-0.6 to 1.1	.500
Deep vein thrombosis	1	0.2	0	0.0	0.2	-0.6 to 1.1	.500
Cholecystitis	1	0.2	0	0.0	0.2	-0.6 to 1.1	.500
Hepatic	1	0.2	1	0.2	0.0	-0.9 to 0.9	1.000
Renal	0	0.0	1	0.2	-0.2	-1.1 to 0.6	1.000
Others	13	2.5	9	1.7	0.8	-1.1 to 2.7	.400
Mortality	2	0.4	0	0.0	0.4	-0.4 to 1.4	.249
Clavien-Dindo classification‡							.314
I	7	1.4	3	0.6	0.8	-0.5 to 2.2	.224
II	54	10.4	50	9.6	0.8	-2.9 to 4.5	.681
IIIa	12	2.3	7	1.3	1.0	-0.8 to 2.8	.259
IIIb	3	0.6	3	0.6	0.0	-1.2 to 1.2	1.000
IVa	1	0.2	4	0.8	-0.6	-1.8 to 0.4	.374
V	2	0.4	0	0	0.4	-0.4 to 1.4	.249

*Calculated by using Newcombe's method.
†Calculated by using Fisher's exact method.
‡Distribution was calculated by χ^2 test.

既往研究表明,腹腔镜治疗局部进展期胃癌的术后并发症发生率为8.0%~24.2%。最近,韩国10家机构对239例经术后病理检查确诊的AGC患者进行研究,发现LG淋巴结清扫患者的并发症发生率为15.9%,死亡率为0.8%,与本文报道的相似。另一项针对2,976名患者的多中心研究报告,腹腔镜胃癌手术的病例对照和病例分析的发病率分别为13.4%和12.5%;这些比率在腹腔镜和开放式途径之间没有统计学上的显著差异。在本研究中,腹腔镜组虽然有89.3%的患者接受了远端胃切除术,但仅有不到16.1%的患者发生了AGC,而在腹腔镜D₂或更长时间的淋巴结清扫中,只有56.1%的患者发生了AGC。这些研究和其他研究都探讨了AGC患者腹腔镜手术的手术安全性问题。单中心前瞻性II期试验显示,LG合并D₂淋巴结清扫对AGC的总体发病率为35.7%。此外,在日本的一项前瞻性研究中,有经验的外科医生将D₂与D₂加主动脉旁淋巴结清扫术进行比较,常规OG术后并发症发生率为20.9%。

虽然我们不能直接比较不同研究的结果,但本研究中LG联合D₂淋巴结切除术后,且与OG比较,AGC术后30天的并发症发生率是可以接受的。吻合口瘘是胃外科手术的主要并发症之一,应予以适当评估。本研究中,LG组吻合口漏率为1.9%,在之前报道的1.1%~2.7%范围内。值得注意的是,虽然差异无统计学意义,但采用腹腔镜后发生吻合口瘘的可能性更大,提示在腹腔镜手术中应强调这一潜在风险。

在中国开展这项前瞻性研究之前,CLASS组进行了多中心回顾性队列研究,以评估LG治疗AGC的安全性和预后。在该回顾性多中心队列研究中,共有1184名AGC患者接受了腹腔镜下远端或全胃切除术(D₂或D₂不包括脾脏门淋巴结清扫),以达到治疗目的。腹腔镜手术的发病率和死亡率分别为10.2%和0.1%,与本文报道的发生率相似。除术后并发症外,中转开腹率是前瞻性研究中显示质量控制有效性的另一个重要指标。本研究显示,LG组中6.4%的患者转化为OG,而之前的报道为2.2%至7.0%。排除18例切口大于10 cm的患者后,本研究的实际转化率为2.8%。此外,D₂淋巴结切除术是AGC根治性切除的关键技术,是一项高要求的技术。因此,本研究验证了参与D₂胃切除术的外科医生的资质及其手术质量。只有符合上述条件的外科医生才能参与本研究。同时,留存特殊部位的术中照片,以保证D₂淋巴清扫质量。鉴于本研究中相对严

格的选择标准,我们应该强调,并非所有潜在的可治愈 AGC 的患者适合腹腔镜手术。根据我们的研究结果,大多数入组患者的肿瘤直径小于 5 cm,没有大于 3 cm 的融合淋巴结。我们的研究有几个局限性。首先,尽管术前进行了全面的评估,两组入组患者中约有 20% 术前被误诊为 AGC。其次,大多数参与研究的机构都是国家三级医院,招募的患者都是经过高度筛选的,术前合并症较少,这可能限制了这些研究结果的普遍性。最后,本研究未纳入疼痛评分、镇痛药使用、患者满意度评分等客观指标,以衡量微创手术的其他潜在益处。然而,就我们所知,这项工作是第一个设计良好的多中心 RCT,有足够的效能评估腹腔镜治疗远端胃癌的手术安全性。综上所述,经验丰富的外科医生可以安全地实施腹腔镜远端胃癌 D₂根治术治疗局部进展期胃癌。

(翻译:邓向前,刘浩,胡彦锋)

参 考 文 献

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al: Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 61:69-90, 2011.
- [2] Japanese Gastric Cancer Association: Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver.3). *Gastric Cancer* 14:113-123, 2011.
- [3] Katai H, Sasako M, Fukuda H, et al: Safety and feasibility of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with suprapancreatic nodal dissection for clinical stage I gastric cancer: A multicenter phase II trial (JCOG 0703). *Gastric Cancer* 13:238-244, 2010.
- [4] Kim HH, Hyung WJ, Cho GS, et al: Morbidity and mortality of laparoscopic gastrectomy versus open gastrectomy for gastric cancer: An interim report—A phase III multicenter, prospective, randomized trial (KLASS Trial). *Ann Surg* 251:417-420, 2010.
- [5] Kim HH, Han SU, Kim MC, et al: Long-term results of laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: A large-scale case-control and case-matched Korean multicenter study. *J Clin Oncol* 32:627-633, 2014.
- [6] Huscher CG, Mingoli A, Sgarzini G, et al: Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: Five-year results of a randomized prospective trial. *Ann Surg* 241:232-237, 2005.
- [7] Kitano S, Shiraishi N, Fujii K, et al: A randomized controlled trial comparing open vs laparoscopy-assisted distal gastrectomy for the treatment of early gastric cancer: An interim report. *Surgery* 131:S306-S311, 2002.
- [8] Uyama I, Sugioka A, Fujita J, et al: Laparoscopic total gastrectomy with distal pancreateosplenectomy and D₂ lymphadenectomy for advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2:230-234, 1999.
- [9] Lee J, Kim W: Long-term outcomes after laparoscopy-assisted gastrectomy for advanced gastric cancer: Analysis of consecutive 106 experiences. *J Surg Oncol* 100:693-698, 2009.
- [10] Du XH, Li R, Chen L, et al: Laparoscopy-assisted D₂ radical distal gastrectomy for advanced gastric cancer: Initial experience. *Chin Med J (Engl)* 122:1404-1407, 2009.
- [11] Li GX, Zhang C, Yu J, et al: A new order of D₂ lymphadenectomy in laparoscopic gastrectomy for cancer: Live anatomy-based dissection. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 19:355-363, 2010.
- [12] Goh PM, Khan AZ, So JB, et al: Early experience with laparoscopic radical gastrectomy for advanced gastric cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 11:83-87, 2001.
- [13] Yu J, Hu J, Huang C, et al: The impact of age and comorbidity on postoperative complications in patients with advanced gastric cancer after laparoscopic D₂ gastrectomy: Results from the Chinese laparoscopic gastrointestinal surgery study (CLASS) group. *Eur J Surg Oncol* 39:1144-1149, 2013.
- [14] 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. *Surg Endosc* 28:2048-2056, 2014.
- [15] Park do J, Han SU, Hyung WJ, et al: Long-term outcomes after laparoscopy-assisted gastrectomy for advanced gastric cancer: A large-scale multicenter retrospective study. *Surg Endosc* 26:1548-1553, 2012.
- [16] Shinohara T, Satoh S, Kanaya S, et al: Laparoscopic versus open D₂ gastrectomy for advanced gastric cancer: A retrospective

- cohort study. *Surg Endosc* 27:286-294, 2013.
- [17] Strong VE, Devaud N, Allen PJ, et al: Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for adenocarcinoma: A case-control study. *Ann Surg Oncol* 16:1507-1513, 2009.
- [18] Lee JH, Ahn SH, Park do J, et al: Laparoscopic total gastrectomy with D2 lymphadenectomy for advanced gastric cancer. *World J Surg* 36:2394-2399, 2012.
- [19] 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. *Lancet* 379:315-321, 2012.
- [20] 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. *Ann Surg* 240:205-213, 2004.
- [21] Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al: Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 357:1810-1820, 2007.
- [22] Hayashi H, Ochiai T, Shimada H, et al: Prospective randomized study of open versus laparoscopy-assisted distal gastrectomy with extraperigastric lymph node dissection for early gastric cancer. *Surg Endosc* 19:1172-1176, 2005.
- [23] Kim YW, Baik YH, Yun YH, et al: Improved quality of life outcomes after laparoscopy-assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: Results of a prospective randomized clinical trial. *Ann Surg* 248:721-727, 2008.
- [24] Hwang SI, Kim HO, Yoo CH, et al: Laparoscopic-assisted distal gastrectomy versus open distal gastrectomy for advanced gastric cancer. *Surg Endosc* 23:1252-1258, 2009.
- [25] Hamabe A, Omori T, Tanaka K, et al: Comparison of long-term results between laparoscopy-assisted gastrectomy and open gastrectomy with D2 lymph node dissection for advanced gastric cancer. *Surg Endosc* 26:1702-1709, 2012.
- [26] Kim KH, Kim MC, Jung GJ, et al: Comparative analysis of five-year survival results of laparoscopy-assisted gastrectomy versus open gastrectomy for advanced gastric cancer: A case-control study using a propensity score method. *Dig Surg* 29:165-171, 2012.
- [27] Kim W, Song KY, Lee HJ, et al: The impact of comorbidity on surgical outcomes in laparoscopy-assisted distal gastrectomy: A retrospective analysis of multicenter results. *Ann Surg* 248:793-799, 2008.
- [28] Sano T, Sasako M, Yamamoto S, et al: Gastric cancer surgery: Morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy—Japan Clinical Oncology Group study 9501. *J Clin Oncol* 22:2767-2773, 2004.
- [29] Kim MC, Kim W, Kim HH, et al: Risk factors associated with complication following laparoscopy-assisted gastrectomy for gastric cancer: A large-scale Korean multicenter study. *Ann Surg Oncol* 15:2692-2700, 2008.
- [30] Lee JH, Son SY, Lee CM, et al: Morbidity and mortality after laparoscopic gastrectomy for advanced gastric cancer: Results of a phase II clinical trial. *Surg Endosc* 27:2877-2885, 2013.

腹腔镜对比开腹远端胃癌根治术治疗局部进展期胃癌3年无病生存期的研究 ——CLASS-01 随机临床试验

余江[#], 黄昌明[#], 孙益红, 苏向前, 曹晖, 胡建昆, 王宽, 所剑, 陶凯雄, 何显力, 卫洪波, 应敏刚, 胡伟国, 杜晓辉, 胡彦锋, 刘浩, 郑朝辉, 李平, 谢建伟, 刘凤林, 李子禹, 赵刚, 杨昆, 刘春晓, 李豪杰, 陈平雁, 季加孚^{*}, 李国新^{*}, 中国腹腔镜胃肠外科研究组(CLASS)

通信作者: 李国新, Email: gzliguoxin@163.com; 季加孚, Email: jijiafu@hsc.pku.edu.cn

本文英文版已发表在 *JAMA*, 2019, 321(20):1983-1992. DOI: 10.1001/jama.2019.5359.

【摘要】

意义:对比传统开腹手术,腹腔镜远端胃癌切除术是治疗早期胃癌的一种较为有效的方法。然而,其对于局部进展期胃癌的疗效仍不确定。

目的:比较腹腔镜远端胃切除术和开放式远端胃切除术后局部进展期胃癌患者3年无病生存率。

研究设计:该研究是一项非劣效性、开放性、随机化的临床试验,在中国14个中心进行。从2012年9月至2014年12月,共有1056名符合条件的胃癌患者入选,临床分期为T₂、T₃或T_{4a},排除肿大淋巴结或远处转移者。末次随访时间为2017年12月31日。

干预:将受试者按部位、年龄、癌症分期和组织学分层后,按1:1的比例随机分组,进行腹腔镜远端胃癌切除术及D2淋巴结切除术($n=528$),或开放式远端胃癌切除术及D2淋巴结切除术($n=528$)。

主要结局及分析:主要终点为3年无病生存,对比腹腔镜与开放式远端胃切除术的非劣效界值设定为-10%。并对次要终点:3年总体生存和复发模式进行优效性检验。

结果:1056名入选受试者中,1039人接受手术(98.4%;平均年龄,56.2岁;女性,313例,占30.1%),腹腔镜远端胃癌切除术组519人,开放式远端胃切除术组520人;最终999名受试者(占94.6%)完成本研究。腹腔镜远端胃癌切除术组的3年无病生存率为76.5%,开放式远端胃切除术组的为77.8%(绝对差值-1.3%,单侧97.5%可信区间(-6.5%, ∞),未超出预设非劣效界值)。腹腔镜远端胃癌切除术组和开放式远端胃切除术组的3年总体生存率分别为83.1%和85.2%(校正风险比1.19;95%可信区间(0.87, 1.64); $P=0.35$),两组间无显著差异。

结论:在术前临床分期为局部进展期的胃癌患者中,腹腔镜远端胃切除术的3年无病生存率不劣于开放远端胃切除术的3年无病生存率。

临床研究注册号:NCT01609309

研究要点:

临床问题:对于局部进展期胃癌患者,相比开放式远端胃切除术,腹腔镜远端胃切除术是否会产生较差的肿瘤学疗效?

研究发现:本随机临床研究中,纳入临床分期为局部进展期的1056名胃癌受试者,腹腔镜远端胃切除术与开放式远端胃切除术的3年无病生存率分别为76.5%和77.8%,差异未超过-10%的非劣效界值。

临床意义:本研究结果支持腹腔镜远端胃切除术对术前局部进展期胃癌患者的临床应用。

前 言

胃癌是全球高发肿瘤之一,位居癌症相关死因前列^[1-3]。超过90%的早期胃癌单行外科手术可治愈,指南亦推荐腹腔镜远端胃切除术加局部淋巴结清扫术应用于胃中下1/3的早期胃癌患者^[4-6]。与早期胃癌相比,由于必须行D2淋巴结清扫术,局部进展期胃癌(T_{2-4a}N₀₋₃M₀,对应AJCC分期I b期到III c期,除外T₁或T_{4b}肿瘤)^[7]的外科治疗技术上更具挑战性;而应用腹腔镜技术是否能达到充分的D2淋巴结清扫,这一争论尚未明确。

因此,中国腹腔镜胃肠外科研究组(CLASS)牵头组织此次多中心随机试验(CLASS-01),以明确腹腔镜远端胃切除术(实验组)与开放式远端胃切除术(对照组)对术前临床分期为局部进展期胃癌患者(T₂、T₃或T_{4a},排除转移或肿大淋巴结)的3年无病生存率差异是否达到非劣效性。安全性分析结果已显示,腹腔镜下远端胃切除术相比开腹式远端胃切除术,患者术后住院时间缩短,术后恢复更快^[8]。本文报告主要终点——3年无病生存,和次要终点——3年总体生存及复发模式。

研究方法

研究设计:

本研究是由中国14家临床中心参与的非劣效性、开放性、随机临床试验,研究时间为2012年9月到2017年12月。本研究经过伦理委员会批准通过后开展,所有受试者均签署知情同意书。本研究委托第三方独立研究机构对研究过程进行监督。

疾病分期:

根据《日本胃癌分期:第3版》^[9],早期胃癌定义为浸润范围不超过黏膜下层的侵袭性胃癌,不考虑淋巴结转移情况(即T₁N₀₋₃M₀)。据此,本研究将局部进展期胃癌定义为临床分期为T_{2-4a}N₀₋₃M₀,对应AJCC分期为I b到III c期(排除T₁和T_{4b}肿瘤)的胃癌患者,具体包括I b期(T₂N₀M₀),II期(T₂N₁₋₂M₀,T₃N₀₋₁M₀,T_{4a}N₀M₀),III期(T₂N₃M₀,T₃N₂₋₃M₀,T_{4a}N₁₋₃M₀)。对于肿瘤的局灶、局部进展和转移定义,参考《日本胃癌分期》;具体亚组分类参考《美国癌症联合委员会AJCC癌症分期手册:第7版》。

受试者

本研究所纳入受试者年龄介于18至75岁,ECOG评分为0(无症状)或1(有症状但可完全自理),组织学诊断为胃腺癌且临床诊断为局部进展期(T_{2-4a}N₀₋₃M₀,I b到III c期,除外T₁和T_{4b}肿瘤),术前评估瘤体位于胃中下1/3部,且预期行远端胃根治性切除加D2淋巴结清扫。术前影像学发现局部有肿大淋巴结(长径>3 cm)的患者被剔除出本研究。全部纳排标准见补充材料表1。

随机化

本研究采用中心动态分层随机法进行随机分组^[10]。根据Pocock-Simon最小化法,运用SAS软件(9.3版,SAS Institute Inc)产生随机序列,并根据研究中心(14家)、受试者年龄(≤60或>60岁)、临床分期(I/II/III期,除外T₁和T_{4b})以及组织学分型(是否印戒细胞癌)等条件进行分层。参研中心填写受试者上述信息,上报至南方医科大学生物信息学数据中心后,产生随机分组结果。

手术操作

腹腔镜组和开放式组的手术切除范围及淋巴结清扫范围均根据《日本胃癌诊疗指南,2010年第3版》的要求执行^[11]。腹腔镜组使用5孔法进行腹腔诊断性探查和淋巴结清扫,并行辅助切口用于胃癌标本取出和消化道重建。腹腔镜组使用超声刀进行解剖、分离和切除,而开放式组使用电刀或超声刀。消化道重建方式根据主刀医生选择及患者解剖条件决定。根据研究方案预设,一旦腹腔镜组受试者的辅助切口超过10 cm,则判定其为“中转开腹”。

对于病理分期大于等于II期的患者^[7],术后可行6个月的氟尿嘧啶方案辅助化疗,具体方案和化疗时间

由研究医师决定。

研究终点

本研究的主要终点为3年无病生存,次要终点为3年总体生存及复发模式。其他次要终点如安全性,包括术中和术后30天内并发症发生率及死亡率,已在前序文章中报道^[8]。

对于每位受试者的随访时长,要求为至少术后36个月。随访内容包括:(1)术后前2年中每3个月一次、及第3年每6个月一次的病史采集;(2)术后前2年中每3个月一次、及第3年每6个月一次的体格检查和血液癌胚抗原、CA19-9检测;(3)术后每6个月一次的胸部X光片及腹部CT扫描;(4)术后每年一次的上消化道内镜检查。对怀疑复发的患者,可行PET-CT检查。术后复发的定义要结合病史、查体、影像学检查、细胞学检查或组织活检(若可行)。

统计学方法

非劣效界值及样本量计算:

既往早期胃癌中腹腔镜手术和开放式手术的临床研究^[5,6],将3年无病生存率的非劣效性界值设定为5%(风险比HR为1.54),鉴于两组间生存率的绝对差值(即反映相应的生存时间)会随着肿瘤分期的增加而增加,本研究将3年无病生存率的非劣效性界值预设为-10%(HR为1.46)。这一界值相对较大,但对于本研究的研究者和受试者来说是可以接受的,因为:(1)该值小于《AJCC癌症分期手册:第7版》^[7]所报道的胃癌患者中IIa期与IIb期,及IIIa期与IIIb期的生存期差值;(2)预期腹腔镜组会在某些方面优于开放式组,比如更少的手术创伤、更低的并发症发生率,及更快的术后恢复^[12]。

参考另一项针对局部进展期胃癌的临床研究的结果^[13],开放式远端胃切除术患者的3年无病生存率为72.2%,为达到检验非劣效界值-10%的(单侧 $\alpha=0.025$)所必要的90%检验效能,经计算得出,本研究所需样本量为每组422人。再考虑到20%的脱落率,本研究最终确定每组各528人的样本量。样本量使用nQuery Advisor 7.0软件(Statistical Solutions Ltd)计算。

分析集

本研究的主要分析集,是按照随机分组结果,剔除术前撤回的或术中无法切除的受试者后所得。方案中预设的二次分析采用符合方案分析集(per-protocol, PP),即进一步除外接受了全胃切除术的、或D2淋巴清扫术不彻底的、或在术前/术中发生跳组现象的受试者后所得。第三个分析集是接受治疗分析集(as-treated, AT),即包括PP分析集加上接受了不同于随机分配结果的手术治疗的人群。在这一事后分析中,按照受试者实际接受的手术方式进行分组。

主要分析集应用于所有分析中,PP分析集、AT分析集只用于分析研究的主要终点。

数据分析

本研究的主要终点,3年无病生存率,采用非劣效性检验进行分析。当Newcombe法计算所得的单侧97.5%可信区间(CI)下限大于预设的非劣效界值-10%时,则判定腹腔镜远端胃切除术对开放式远端胃切除术的非劣效性成立。对无病生存率和次要终点的其他统计分析,则采用传统双侧优效性检验($\alpha=0.05$, 双侧95%CI)。除生存分析log-rank检验和Cox回归模型外,其他对次要终点的统计分析均为事后分析。

3年无病生存率和总体生存率采用Kaplan-Meier法计算得出。用于比较两组的风险比HR的计算采用考虑了不同中心因素的混合效应Cox回归模型。根据双变量分析结果得出与生存结果显著相关的变量,包括受试者年龄、性别、体质指数(BMI)、ECOG评分、并发症发生率、肿瘤大小、组织学分类、病理T和N分期、以及辅助化疗情况等,使用这些临床病理协变量进行调整后,运用多因素混合效应Cox回归模型评估两种手术方式对受试者无病生存率和总体生存率的影响。

针对无病生存率和总体生存率的亚组分析中,根据病理分期(即I、II、III、IV期)、T_{4a}肿瘤淋巴结转移情况(即分为T_{4a}N₀和T_{4a}N₊)进行分层并采用log-rank检验分析。采用混合效应Cox回归模型检验各亚组间效应的差异在是否具有统计学意义。另外,考虑到较高比例的受试者存在术前T分期高于术后病理分期(小于

T₂)的情况,对事后分析进行了敏感度分析,即除外了病理分期T₁N₀₋₃M₀或I期中T₁N₀₋₁M₀或T₂N₀M₀的受试者后再对主要终点进行非劣效性检验。

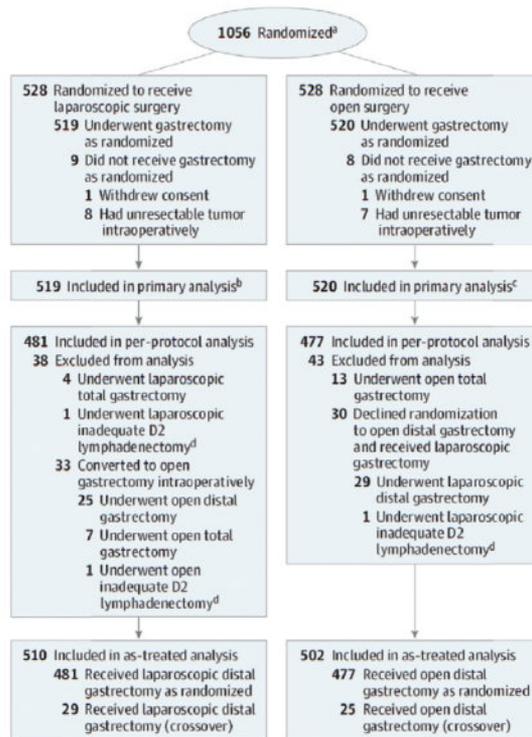
对于各项参数的缺失值,规定若缺失值大于5%,则用多重插补法对数据进行处理。因为所有优效性检验是探索性分析,所以对I类错误未行校正。所有统计分析使用软件SAS(9.3版,SAS Institute Inc)、Stata(14版,StataCorp LP)、RStudio(1.1.419版,RStudio Inc)进行计算。

结 果

研究人群

自2012年9月12日起至2014年12月3日,本研究纳入了1056名受试者并随机分组至腹腔镜组和开放式组(图1, $n=528$)。在腹腔镜组中,有1名受试者撤回同意并退出,8名受试者在术中发现肿瘤无法切除;在开放式组中,1人撤回同意并退出,7人术中发现肿瘤无法切除。因此,主分析集由腹腔镜组519名受试者及开放式组520名受试者,共1039人组成;PP分析集由腹腔镜组481人(主分析集519人减去未按计划治疗的38人)及开放式组477人(主分析集520人减去未按计划治疗的43人),共958人构成;AT分析集由腹腔镜组510人(PP分析集481人加上发生跳组的29人)及开放式组502人(PP分析集477人加上发生跳组的25人),共1012人构成。中位随访时间为37.9个月(四分位间距,35.9~42.3个月),有40名受试者(占3.8%)在随访过程中失访,其中腹腔镜组26人,开放式组14人。

Figure 1. Flow of Patient Enrollment and Randomization



^a Data for number screened for eligibility and reasons for exclusion were not available.

^b Includes 26 patients who were lost to follow-up and 2 patients who died within 30 days after the surgery (1 due to respiratory failure as a result of pneumonia and the other due to a cerebrovascular accident).

^c Includes 14 patients who were lost to follow-up.

^d Indicates cases with more than 1 missing lymph node station according to the guidelines of The Japanese Research Society for Gastric Cancer (JRS GC) lymph node grouping.

两组受试者基线数据和术后临床数据的统计见表1和表2。两组受试者中男性均占多数(腹腔镜组380人,占73.2%;开放式组346人,占66.5%),且在年龄上均偏向中年人群(腹腔镜组为56.5±10.4岁;开放式组为55.8±11.1岁)。虽然所有纳入受试者术前临床分期均大于等于T2,但有248人(占23.9%)术后病理分期为T1肿瘤,其中腹腔镜组116人(占22.4%),开放式组132人(占25.4%)。总体数据的缺失值较低,所有参数缺失值均小于5%,无需进行回填处理。

主要终点:无病生存率

主分析集

腹腔镜组的3年无病生存率为76.5%(119人),开放式组的3年无病生存率为77.8%(114人),两者绝对差值为-1.3%,单侧97.5%CI为(-6.5%,∞),其下限未超出预设的-10%非劣效界值(图2)。事后敏感度分析中,除外248名病理分期为T₁N₀₋₃M₀的受试者后,得到两者绝对差值为-2.4%,单侧97.5%可信CI为(-8.7%,∞);当除外了303名病理分期为I期(T₁N₀₋₁M₀或T₂N₀M₀)的受试者后,得到两者绝对差值为-3.9%,单侧97.5%CI为(-10.6%,∞),超过了预设-10%非劣效界值。

根据混合效应Cox回归模型结果(HR=1.07,95%CI(0.83,1.39),P=0.59),不同中心对两组间差异的影响无统计学意义(补充材料表2)。类似的,年龄、肿瘤大小、病理T分期、N分期和辅助化疗情况,对两组差异的影响均无统计学意义(HR=1.10,95%CI(0.84,1.43),P=0.49)(补充材料表2)。

符合方案分析集(PP)和接受治疗分析集(AT)

PP分析中,腹腔镜组的3年无病生存率为77.6%(481人中105人发生死亡或复发事件,按时间-事件计算,下同),开放式组的3年无病生存率为78.5%(477人中101人发生死亡或复发事件),得两者绝对差值为-0.9%,单侧97.5%CI(-6.1%,∞)。

Table 1. Baseline Demographic and Clinical Characteristics of Patients Who Underwent Laparoscopic or Open Surgery

Characteristics	Surgery, No. (%)	
	Laparoscopic (n = 519) ^a	Open (n = 520) ^a
Sex		
Men	380 (73.2)	346 (66.5)
Women	139 (26.8)	174 (33.5)
Age, y (n = 518)		
Mean (SD)	56.5 (10.4)	55.8 (11.1)
Median (IQR)	57 (51-64)	57 (50-64)
BMI (n = 504)		
Mean (SD)	22.7 (3.2)	22.7 (3.2)
Eastern Cooperative Oncology Group score ^b (n = 517)		
0 (asymptomatic)	375 (72.5)	391 (75.5)
1 (symptomatic but completely ambulatory)	142 (27.5)	127 (24.5)
Comorbidities present (n = 518)		
No. (%)	159 (30.7)	139 (26.9)
Tumor size, cm (n = 499)		
Mean (SD)	4.0 (2.0)	4.0 (2.1)
Histology		
Signet-ring cell	79 (15.2)	99 (19.0)
Other ^c	440 (84.8)	421 (81.0)
Clinical T stage		
T2	115 (22.2)	146 (28.1)
T3	177 (34.1)	173 (33.3)
T4a	227 (43.7)	201 (38.7)
Clinical N stage		
N0	252 (48.6)	258 (49.6)
N+	267 (51.5)	262 (50.4)
Clinical M stage (M0)		
	519 (100)	520 (100)
Clinical TNM stage ^d		
I	64 (12.3)	88 (16.9)
II	248 (47.8)	247 (47.5)
III	207 (39.9)	185 (35.6)

Abbreviations: BMI, body mass index, calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared; IQR, interquartile range.

^a Unless otherwise indicated.

^b The Eastern Cooperative Oncology Group score ranges from 0 to 5, with 0 denoting asymptomatic, 1 denoting "symptomatic but completely ambulatory," 2 denoting "symptomatic, <50% in bed during the day," 3 denoting "symptomatic, >50% in bed, but not bedbound," 4 denoting bedbound, and 5 denoting death.

^c Includes papillary, tubular, mucous, and poorly differentiated adenocarcinoma.

^d According to the Cancer Staging Manual, 7th edition,⁷ a T2 tumor invades muscularis propria; a T3 tumor penetrates subserosal connective tissue without invasion of visceral peritoneum or adjacent structures; a T4a tumor invades serosa (visceral peritoneum); and a T4b tumor invades adjacent structures. N0 indicates no regional lymph node metastasis and N+, metastasis in lymph nodes. M0 indicates no distant metastasis and M1, distant metastasis. In the current study, clinical stage I includes T2N0M0; stage II, T2N1M0, T3N0M0, T2N2M0, T3N1M0, and T4aN0M0; and stage III, T2N3M0, T3N2M0, T4aN1M0, T4aN2M0, T4aN3M0, and T3N3M0.

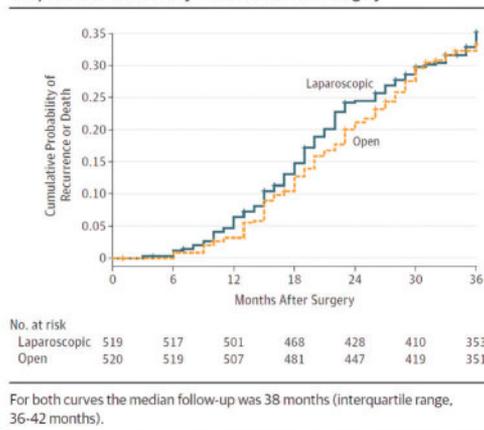
Table 2. Postoperative Pathologic and Clinical Characteristics of Patients Who Underwent Laparoscopic or Open Surgery

Characteristics	Surgery, No. (%)	
	Laparoscopic (n = 519) ^a	Open (n = 520) ^a
No. of retrieved lymph nodes	(n = 509)	(n = 507)
Mean (SD)	36.1 (16.7)	36.9 (16.1)
No. of metastatic lymph nodes	(n = 516)	(n = 516)
Mean (SD)	4.9 (8.0)	4.5 (6.9)
Received chemotherapy	192 (37.0)	217 (41.7)
Pathologic T stage	(n = 518)	(n = 519)
T1	116 (22.4)	132 (25.4)
T2-T4a	394 (76.1)	383 (73.8)
T4b	8 (1.5)	4 (0.8)
Pathologic N stage	(n = 518)	(n = 519)
N0	214 (41.3)	216 (41.6)
N1	87 (16.8)	79 (15.2)
N2	88 (17.0)	98 (18.9)
N3	129 (24.9)	126 (24.3)
Pathologic M stage	(n = 518)	(n = 519)
M0	510 (98.5)	511 (98.5)
M1	8 (1.5)	8 (1.5)
Pathologic TNM stage ^b	(n = 518)	(n = 519)
Ia	87 (16.8)	99 (19.1)
Ib	64 (12.4)	53 (10.2)
IIa	66 (12.7)	59 (11.4)
IIb	71 (13.7)	79 (15.2)
IIIa	69 (13.3)	77 (14.8)
IIIb	73 (14.1)	78 (15.0)
IIIc	77 (14.9)	66 (12.7)
IV	11 (2.1)	8 (1.5)
Received adjuvant chemotherapy	192 (37.0)	217 (41.7)

^a Unless otherwise indicated.

^b According to the *Cancer Staging Manual*, 7th edition,⁷ a T1 tumor invades lamina propria, muscularis mucosae, or submucosa; a T2 tumor invades muscularis propria; a T3 tumor penetrates subserosal connective tissue without invasion of visceral peritoneum or adjacent structures; a T4a tumor invades serosa (visceral peritoneum); and a T4b tumor invades adjacent structures. NO denotes no regional lymph node metastasis; N1, metastasis in 1 to 2 regional lymph nodes; N2, metastasis in 3 to 6 regional lymph nodes; N3, metastasis in 7 or more regional lymph nodes. M0, denotes no distant metastasis and M1, distant metastasis. In the current study, pathologic stage Ia includes TINOMO; stage Ib, T2NOMO and TINIMO; stage IIa, T2NIMO, T3NOMO, and TIN2MO; stage IIb, TIN3MO, T2N2MO, T3NIMO, and T4aNOMO; stage IIIa, T2N3MO, T3N2MO, and T4aNIMO; stage IIIb, T4aN2MO, T3N3MO, T4bNOMO, and T4bNIMO; stage IIIc, T4bN2MO, T4aN3MO, and T4bN3MO; stage IV, TanyNanyM1.

Figure 2. Kaplan-Meier Curves of Cumulative Probability of Recurrence or Death for Laparoscopic Distal Gastrectomy vs Open Distal Gastrectomy Within 3 Years After Surgery



AT分析中,腹腔镜组的3年无病生存率为77.7%(510人中107人发生死亡或复发事件),开放式组的3年无病生存率为78.4%(502人中111人发生死亡或复发事件),得两者绝对差值为-0.7%,单侧97.5%CI(-6.0%,∞)。

次要终点

总体生存率

两组总共有160名受试者发生死亡事件,腹腔镜组的3年总体生存率为83.1%(85/519),开放式组为85.2%(75/520)(表3)。单变量混合效应Cox回归模型中,两组间全因死亡率的HR为1.17[95%CI(0.86, 1.59),P=0.33],控制年龄、肿瘤大小、病理T分期、病理N分期等变量后结果相似(HR=1.19,95%CI(0.87,

1.64), $P=0.28$) (补充材料表2)。两组间不同死因的累计发生率无明显差异(表3, P 值均 >0.05)。

复发模式

随访3年时间里,腹腔镜组和开放式组中发生复发事件的人数分别为95(累计发生率为18.8%)和85(累计发生率为16.5%)(表3,补充材料图1)。将受试者死亡作为复发事件的竞争风险,分析提示两组间复发累计发生率无明显差异(亚风险比 subhazard ratio=1.15, 95%CI(0.86, 1.54), $P=0.35$)。两组间其他复发类型的累计发生率也均无统计学差异(表3, P 值均 >0.05)。复发发生的部位在两组间也是相似的($P=0.29$)。

Table 3. Frequencies of Causes of First Recurrence and Death Within 3 Years After Surgery in Patients Who Underwent Laparoscopic or Open Surgery

Events	Surgery, No. (%)		Risk Difference ^a	Hazard Ratio (95% CI) ^b	P Value ^c
	Laparoscopic (n = 519)	Open (n = 520)			
Any recurrence ^d	95 (18.3)	85 (16.3)	0.022	1.15 (0.86-1.54)	.35
Local	15 (15.8)	22 (25.9)	-0.013	0.68 (0.35-1.31)	.25
Peritoneum	18 (18.9)	19 (22.4)	-0.002	0.96 (0.51-1.83)	.91
Liver	18 (18.9)	11 (12.9)	0.014	1.67 (0.78-3.51)	.19
Multiple sites ^e	18 (18.9)	10 (11.8)	0.017	1.82 (0.84-3.95)	.13
Other or uncertain sites ^f	26 (27.4)	23 (27.1)	0.006	1.16 (0.66-2.02)	.61
Cause of death ^g	85 (16.4)	75 (14.4)	-0.021	1.17 (0.86-1.59)	.33
Gastric cancer	70 (82.4)	57 (76.0)	0.027	1.27 (0.89-1.79)	.19
Other causes ^h	15 (17.6)	18 (24.0)	-0.006	0.84 (0.42-1.67)	.62

^a Except for all-cause death, the risk difference was calculated by subtracting the cumulative incidence in the first 3 years of the open group from that of the laparoscopic group, in presence of competing events; for all-cause death, the risk difference was calculated by subtracting the 3-year overall survival rate of the open group from that of the laparoscopic group.

^b Except for all-cause death, competing-risks survival regression was used to derive the hazard ratio, 95% CI, and P value. For total recurrence, all-cause death was the competing event; for the specific types of recurrence, other types of recurrence and death were the competing events; for gastric cancer cause of death, other causes of death were the competing events, and vice versa. Mixed-effects Cox regression was used for all-cause death.

^c P value for the hazard ratios.

^d Refers only to first-time recurrence, even though patients can have recurrence at multiple times.

^e Includes patients who have recurrence simultaneously in 2 or more metastatic sites, including peritoneum, liver, lung, bone, brain, distant lymph node, or other hematogenous metastatic sites.

^f Includes hematogenous recurrence at sites other than liver (ie, lung, bone, brain), recurrence at distant lymph node, and recurrence at uncertain sites.

^g Post hoc exploratory outcomes.

^h Includes other cancers, diseases other than cancer, unintentional injuries, and unknown causes.

亚组分析

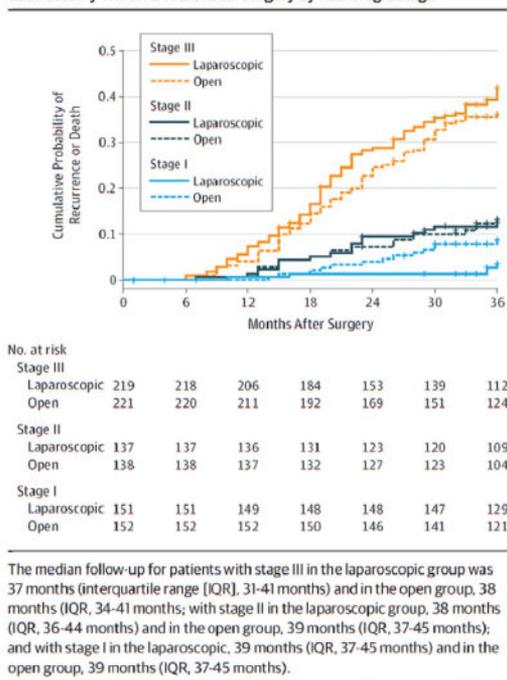
病理分期为 I 期的受试者中,腹腔镜组和开放式组的3年无病生存率分别为96.5%和91.3% (log-rank $P=0.05$); II 期受试者,两者为87.5%和86.8% (log-rank $P=0.89$); III 期受试者,两者为58.0%和63.8% (log-rank $P=0.23$); IV 期受试者,两者为20.8%和58.3% (log-rank $P=0.13$)。交互检验提示,在 III 期、IV 期亚组中3年无病生存率的两组间差异比 I 期亚组的两组差异更显著(交互检验 P 值: III 期为0.04, IV 期为0.02)(图3)。T_{4a}肿瘤亚组中,两组间3年生存率与淋巴结是否转移无关(pT_{4a}N₀亚组:腹腔镜组81.4%和开放式组87.6%, log-rank $P=0.39$; pT_{4a}N₊亚组:腹腔镜组55.1%和开放式组61.8%, log-rank $P=0.26$;交互检验 P 值=0.64)。(补充材料图2)。

病理分期为 I 期的受试者中,腹腔镜组和开放式组的3年总体生存率分别为97.9%和97.3% (log-rank $P=0.72$); II 期受试者,两者为92.5%和92.6% (log-rank $P=0.96$); III 期受试者,两者为69.5%和73.2% (log-rank $P=0.42$); IV 期受试者,两者为20.0%和66.7% (log-rank $P=0.06$)。交互检验提示所有交互检验 P 值均大于0.05,即两组间总体生存率在任何分期亚组中均无统计学差异。T_{4a}肿瘤亚组中,两组间3年生存率也与淋巴结是否转移无关(pT_{4a}N₀亚组:腹腔镜组86.1%和开放式组92.5%, log-rank $P=0.33$; pT_{4a}N₊亚组:腹腔镜组63.9%和开放式组69.0%, log-rank $P=0.37$;交互检验 P 值=0.53)。(补充材料图2)

讨 论

本研究是由中国14家中心开展的随机临床试验,研究对象为局部进展期胃癌患者(临床分期T_{2-4a}N₀₋₃M₀),随机分组后由各中心共15名经验丰富的胃肠外科医师对入组受试者进行远端胃切除术加D2淋巴结清扫术。本研究结果发现,腹腔镜远端胃切除术组的3年无病生存率不劣于开放式远端胃切除术组3年无病生存率。另外,两组间的3年总体生存率和复发事件累计发生率差异无统计学意义。

Figure 3. Kaplan-Meier Curves of Cumulative Probability of Recurrence or Death for Laparoscopic Distal Gastrectomy vs Open Distal Gastrectomy Within 3 Years After Surgery by Pathologic Stage



对局部进展期胃癌患者行腹腔镜手术的安全性已为两个大型随机临床试验所证实^[8,14]。相比于开放式手术,腹腔镜手术已显示出在术中、术后并发症较少、术后恢复更快等方面的优越性^[8,14]。最近,韩国研究者已报道了腹腔镜远端胃切除术对 I 期胃癌患者的手术安全性和有效性研究结果,也证实了腹腔镜手术相比开放式手术,并发症发生率较少及 5 年总体生存率不差于开放式手术^[15]等优点。然而,早期胃癌并非必须进行 D2 淋巴结清扫术,相比之下局部进展期胃癌可能有转移淋巴结,必须达到 D2 清扫,但在腹腔镜下行 D2 淋巴结清扫术的风险和收益问题尚未明确^[15]。已有多个临床试验证实了腹腔镜远端胃切除术加 D2 淋巴结清扫术的安全性^[14,16,17],本研究的前序结果也已证实两种手术方式在短期结果,如术后并发症发生率、死亡率等方面没有差异^[8]。

从技术方面看,腹腔镜手术相比开放式手术具有更大的手术视野,对解剖结构显露更佳,对组织、器官、脉管、神经的解剖操作更为精细,且腹腔镜手术的安全性已被广泛证实。但其长期肿瘤学疗效尚存争议,因为腹腔镜手术可能会影响 D2 淋巴结清扫和肿瘤根治性切除的充分性。另外,腹腔镜操作和气腹效应可能会增加肿瘤细胞扩散到邻近器官的机率,尤其是已突破浆膜的 T4a 或淋巴结阳性的肿瘤,这也有进一步导致复发率升高的潜在可能。

本多中心研究发现,腹腔镜组的 3 年无病生存率(76.5%)并不劣于开放式组的 3 年无病生存率(77.8%),不超过预设的非劣效界值-10%。既往已发表的观察性研究^[19,20]和一些较小规模的随机试验^[21,22],也报道了两组间 3 年或 5 年无病生存率无统计学差异。综上,腹腔镜手术在肿瘤学疗效上的非劣效性,及手术安全性某些方面的优越性,提示腹腔镜手术的适应范围可从早期胃癌进一步扩大到局部进展期胃癌。

本研究目的为比较对局部进展期胃癌的腹腔镜远端胃切除术和开放式远端胃切除术的长期疗效,但纳入的受试者人群中有较大部分患者的术前分期偏移的有 248 人(占总体 23.9%)术后病理报告 T 分期为 T₁, 303 人(占总体 29.2%)术后病理报告为 I 期,即为早期胃癌而非术前诊断的局部进展期。在此出现的术前临床分期与术后病理分期的不一致性问题并非孤例,近期日本两项大型验证性研究也报道了类似问题^[23,24]。

为解决这一过高分期的问题,我们进行了两项事后敏感度分析,结果出现了矛盾。在分析集中除外了病理 T 分期 T₁ 的受试者后,非劣效性仍然有统计学意义;但除外了病理分期为 I 期的受试者后,97.5%CI 的

下限-10.6%超出了非劣效界值-10%，即非劣效性不成立。故此，尽管本研究结果支持腹腔镜远端胃切除术为局部晚期胃癌患者（即临床分期 $T_{2-4a}N_{0-3}M_0$ ）相比开放式远端胃切除术的非劣效性，但需要注意的是其中约四分之一的受试者病理分期为T1，因此，本研究结论对于术前临床分期准确度更高和/或术后病理分期下调概率更小的患者的适用性尚不确定。

本研究先前报道的短期安全性结果显示，腹腔镜组和开放式组具有相似的术后并发症发生率、阳性切缘率、淋巴结检出数、输血量等。腹腔镜组辅助切口的平均长度为8 cm，开放式组的手术切口平均长度为18 cm，而其中有6.4%的腹腔镜组受试者在术中转为开放式手术。腹腔镜组的中位术后住院时长（9天）比开放式组缩短了1天。综合短期和长期结果，本研究的结论是：对局部进展期胃癌患者而言，中国高水平临床中心的胃肠外科专家施行的腹腔镜远端胃切除术相比开放式手术具有非劣效性。该结论推广到其他临床实践环境中具有一定的局限性，需结合各单位的临床分期准确度、手术培训方法以及系统性的辅助化疗应用等实际情况。

局限性

本研究具有几点局限性。第一，虽然相比以往同样针对局部进展期胃癌的临床研究，本研究纳入样本量更大，但在检测可能具有临床重要性的效应方面，本研究的能力有限。其中，两组间3年无病生存率差值的非劣效估计值下界为6.5%，相应的HR为1.38，即腹腔镜远端胃切除患者的风险率可能会提高38%；第二，本研究没有评估以病人为中心的相关结果，如化疗毒性、生活质量、满意度或恢复。目前尚不清楚腹腔镜胃切除术带给患者的短期术后优势，比如缩短住院时长（中位和平均差为1天）和更短切口（平均差10 cm），是否足以弥补其在长期复发和生存方面带来的差异，特别是对于淋巴结阳性或侵犯相邻结构的胃癌患者。第三，两组间3年无病生存率的差值随肿瘤分期增加而增加，虽然在各分期亚组比较中并无统计学差异，但应该谨慎地解释这些阴性结果，因为亚组分析的统计效能可能不足；第四，该研究是在中国进行的，其结果可能不太符合西方国家的实际情况，因为在西方国家，近端胃切除术比远端胃切除术更为常用；第五，本研究中没有患者接受新辅助化疗或放疗，这可能会影响手术结果；第六，参与本研究前，外科医师均需提交手术视频证明其技术水平，且该研究涉及的远端胃切除术均于高水平临床中心施行，这使该研究结果可能较难推广到其他未经高强度腹腔镜培训的中心或外科医师；第七，本研究允许腹腔镜组辅助切口小于10 cm，这一界限不够严格，可能会减弱两种手术方式之间的结果差异。

结论

对于术前临床分期提示局部进展期胃癌的患者，腹腔镜远端胃切除术组的3年无病生存率不劣于开放式远端胃切除术组的3年无病生存率。

（翻译：陈粤鸿，胡彦锋，刘浩）

参 考 文 献

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015; 65(2):87-108.
- [2] Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide in 2012. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013. (<http://globocan.iarc.fr>). Accessed August 25, 2018.
- [3] Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, 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. *Lancet.* 2018; 391(10125):1023-1075.
- [4] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer.* 2017; 20(1):1-19.
- [5] 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). *Ann Surg.* 2016; 263

- (1):28-35.
- [6] Katai H, Mizusawa J, Katayama H, et al. Short-term surgical outcomes from a phase III study of laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA/IB gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0912. *Gastric Cancer*. 2017;20(4):699-708.
 - [7] Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, eds. *AJCC cancer staging manual*, 7th edition. New York, NY: Springer; 2010
 - [8] 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 Clin Oncol*. 2016;34(12):1350-1357.
 - [9] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer*. 2011;14(2):101-112.
 - [10] Pocock S, Simon R. Sequential treatment assignment with balancing for prognostic factors in the controlled clinical trial. *Biometrics*. 1975;31(1):103-115.
 - [11] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer*. 2011;14(2):113-123.
 - [12] Viñuela EF, Gonen M, Brennan MF, Coit DG, Strong VE. Laparoscopic versus open distal gastrectomy for gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials and high-quality nonrandomized studies. *Ann Surg*. 2012;255(3):446-456.
 - [13] Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med*. 2007;357(18):1810-1820.
 - [14] Lee HJ, Hyung WJ, Yang HK, et al. Short-term outcomes of a multicenter randomized controlled trial comparing laparoscopic distal gastrectomy with D2 lymphadenectomy to open distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer (KLASS-02-RCT) [published online February 9, 2019]. *Ann Surg*. doi: 10.1097/SLA.0000000000003217.
 - [15] Kim HH, Han SU, Kim MC, et al. Effect of laparoscopic distal gastrectomy vs open distal gastrectomy on long-term survival among patients with stage I gastric cancer: The KLASS-01 randomized clinical trial [published online February 7, 2019]. *JAMA Oncol*. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.6727.
 - [16] Wei HB, Wei B, Qi CL, et al. Laparoscopic versus open gastrectomy with D2 lymph node dissection for gastric cancer: a meta-analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2011;21(6):383-90.
 - [17] Inaki N, Etoh T, Ohyama T, et al. A multi-institutional, prospective, phase II feasibility study of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with D2 lymph node dissection for locally advanced gastric cancer (JLSSG0901). *World J Surg*. 2015;39(11):2734-2741.
 - [18] Mathis KL, Nelson H. Controversies in laparoscopy for colon and rectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2014;23(1):35-47.
 - [19] Kinoshita T, Uyama I, Terashima M, et al. Long-term outcomes of laparoscopic versus open surgery for clinical stage II/III gastric cancer: a multicenter cohort study in Japan (LOC-A Study) [published online April 24, 2018]. *Ann Surg*. doi: 10.1097/SLA.0000000000002768.
 - [20] Kim HH, Han SU, Kim MC, et al. Long-term results of laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: a large-scale case-control and case-matched Korean multicenter study. *J Clin Oncol*. 2014;32(7):627-633.
 - [21] Park YK, Yoon HM, Kim YW, et al. Laparoscopy-assisted versus open D2 distal gastrectomy for advanced gastric cancer: results from a randomized phase II multicenter clinical trial (COACT 1001). *Ann Surg*. 2018;267(4):638-645.
 - [22] Huscher CG, Mingoli A, Sgarzini G, et al. Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: five-year results of a randomized prospective trial. *Ann Surg*. 2005;241(2):232-237.
 - [23] Bando E, Makuuchi R, Irino T, Tanizawa Y, Kawamura T, Terashima M. Validation of the prognostic impact of the new tumor-node-metastasis clinical staging in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2019;22(1):123-129.
 - [24] Fukagawa T, Katai H, Mizusawa J, et al. A prospective multi-institutional validity study to evaluate the accuracy of clinical diagnosis of pathological stage III gastric cancer (JCOG1302A). *Gastric Cancer*. 2018;21(1):68-73.

主办

Hosted by

CLASS研究组

Chinese Laparoscopic Gastrointestinal Surgery Study Group

中国抗癌协会胃癌专业委员会

Chinese Anti-Cancer Association/ Gastric Cancer Association (CGCA)

广州抗癌协会

Guangzhou Anti-Cancer Association

承办

Organized by

南方医科大学南方医院

NanFang Hospital, Southern Medical University



扫码观看手术直播



扫码观看现场精彩图片直播