

·论著·

规范化外科手术与多学科综合治疗 对胃癌患者预后的影响:一项 单中心队列研究报告



扫码阅读电子版

张维汉¹ 杨昆¹ 陈心足¹ 刘凯¹ 陈小龙¹ 赵林勇¹ 张波¹ 陈志新¹ 陈佳平¹
周总光² 胡建昆¹

¹四川大学华西医院胃肠外科中心 胃癌研究室,成都 610041;²四川大学华西医院
胃肠外科中心 消化外科研究室,成都 610041

张维汉和杨昆对本文有同等贡献

通信作者:胡建昆,Email:hujkwch@126.com

【摘要】 目的 探讨规范化外科手术以及多学科诊疗模式的开展对胃癌外科患者治疗结局的影响。**方法** 采用单中心队列研究方法,自四川大学华西医院胃癌专病数据库收集2000—2016年行胃癌外科手术的4 516例原发性胃癌患者的临床病理及预后资料,依据治疗时间段分为第1时期段组(2000—2006年,胃癌规范化外科治疗探索阶段,967例);第2时期段组(2007—2012年,胃癌规范化外科治疗应用阶段,1 962例);第3时期段组(2013—2016年,胃癌规范化外科治疗策略优化与多学科治疗体系应用阶段,1 587例)。比较分析3组患者之间临床、病理及预后的差异。随访预后信息更新截止至2020年1月1日。全组病例最终随访率88.9%(4 016/4 516),中位随访时间51.58个月。生存曲线采用Kaplan-Meier法进行绘制,log-rank检验进行生存曲线间的比较。采用Cox比例风险模型进行单因素生存分析及多因素生存分析。**结果** 第1、第2和第3时期段组D₂/D₂+淋巴结清扫比例分别为14.4%(139/967)、47.2%(927/1 962)和75.4%(1 197/1 587),3组比较,差异有统计学意义($\chi^2=907.210, P<0.001$);近端胃切除比例分别为19.8%(191/967)、16.6%(325/1 962)和8.2%(130/1 587),差异也有统计学意义($\chi^2=100.020, P<0.001$);中位术中出血量分别为300 ml、100 ml和100 ml,差异同样具有统计学意义($H=1 126.500, P<0.001$)。同时还发现,中位淋巴结清扫数目第1、第2和第3时期段组分别为14枚、26枚及30枚,3组呈显著增加趋势($H=987.100, P<0.001$)。生存分析显示,第1、第2和第3时期段组患者预期术后5年总体生存率分别为55.3%、55.2%和62.8%,且第3时期段组与第1时期段组的差异有统计学意义($P=0.004$)。多因素生存分析结果显示,治疗时期段(第3时期段组比第1时期段组, $HR=0.820, 95\%CI: 0.708\sim0.950, P=0.008$)、接受术后辅助治疗($HR=0.696, 95\%CI: 0.631\sim0.768, P<0.001$)以及非上部肿瘤($HR=0.884, 95\%CI: 0.804\sim0.973, P=0.011$)是影响患者预后的积极因素,而患者发病年龄 ≥ 65 岁($HR=1.189, 95\%CI: 1.084\sim1.303, P<0.001$)、姑息性手术切除($HR=1.538, 95\%CI: 1.333\sim1.776, P<0.001$)、肿瘤长径 ≥ 5 cm($HR=1.377, 95\%CI: 1.239\sim1.529, P<0.001$)、肿瘤大体分型为Ⅲ~Ⅳ型($HR=1.165, 95\%CI: 1.063\sim1.277, P<0.001$)及肿瘤TNM分期Ⅱ~Ⅳ期(Ⅱ/Ⅰ: $HR=1.801, 95\%CI: 1.500\sim2.162, P<0.001$;Ⅲ/Ⅰ: $HR=3.588, 95\%CI: 3.028\sim4.251, P<0.001$;Ⅳ/Ⅰ: $HR=6.114, 95\%CI: 4.973\sim7.516, P<0.001$)为预后独立危险因素。**结论** 通过规范化外科手术治疗技术的实施以及多学科诊疗模式的开展,提高了胃癌外科诊疗质量,改善了胃癌患者的治疗预后。

【关键词】 胃肿瘤; 规范化外科治疗; 淋巴结清扫; 多学科诊疗

基金项目: 四川省天府万人计划天府名医项目(TJZ201906);四川省学术带头人培养基金([2017]919);华西医院学科卓越发展1.3.5工程(ZY2017304)

DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200224-00086

Effect of standardized surgical treatment and multidisciplinary treatment strategy on the prognosis of gastric cancer patients: report of a single-center cohort study

Zhang Weihang¹, Yang Kun¹, Chen Xinzhu¹, Liu Kai¹, Chen Xiaolong¹, Zhao Linyong¹, Zhang Bo¹, Chen Zhixin¹, Chen Jiaping¹, Zhou Zongguang², Hu Jiankun¹

¹Department of Gastrointestinal Surgery, Laboratory of Gastric Cancer, West China Hospital, Chengdu 610041, China; ²Department of Gastrointestinal Surgery, Laboratory of Digestive Surgery, West China Hospital, Chengdu 610041, China

Zhang Weihai and Yang Kun contributed equally to the article

Corresponding author: Hu Jiankun, Email: hujkvch@126.com

【Abstract】 Objective To explore the effect of standardized surgical treatment and multidisciplinary treatment strategy on the treatment outcomes of gastric cancer patients. **Methods** A single-center cohort study was carried out. Clinicopathological and long-term follow up data of primary gastric cancer patients were retrieved from the database of Surgical Gastric Cancer Patient Registry (SGCPR) in West China Hospital of Sichuan University. Finally, 4516 gastric cancer patients were included and were divided into three groups according to time periods (period 1 group: exploration stage of standardized surgical treatment, 2000 to 2006, 967 cases; period 2 group: application stage of standardized surgical treatment, 2007 to 2012, 1962 cases; period 3 group: optimization stage of standardized surgical treatment and application stage of multidisciplinary treatment strategy, 2013 to 2016, 1587 cases). Differences in clinical data, pathologic features, and prognosis were compared among 3 period groups. Follow-up information was updated to January 1, 2020. The overall follow-up rate was 88.9% (4016/4516) and median follow-up duration was 51.58 months. Survival curve was drawn by Kaplan-Meire method and compared with log-rank test. Univariate and multivariate analyses were performed by Cox proportional hazards model. **Results** There were significant differences among period 1, period 2 and period 3 groups in the rates of D2/D2+ lymphadenectomy [14.4%(139/967) vs. 47.2%(927/1962) vs. 75.4%(1197/1587), $\chi^2=907.210$, $P<0.001$], in the ratio of proximal gastrectomy [19.8%(191/967) vs. 16.6%(325/1962) vs. 8.2%(130/1587), $\chi^2=100.020$, $P<0.001$], and in the median intraoperative blood loss (300 ml vs. 100 ml vs. 100 ml, $H=1126.500$, $P<0.001$). Besides, the increasing trend and significant difference were also observed in the median number of examined lymph nodes among period 1, period 2 and period 3 groups (14 vs. 26 vs. 30, $H=987.100$, $P<0.001$). Survival analysis showed that the 5-year overall survival rate was 55.3% in period 1, 55.2% in period 2 and 62.8% in period 3, and significant difference existed between period 3 and period 1 ($P=0.004$). The Cox proportional hazards model analysis showed that treatment period (period 3, HR=0.820, 95%CI: 0.708 to 0.950, $P=0.008$), postoperative chemotherapy (HR=0.696, 95%CI: 0.631 to 0.768, $P<0.001$) and mid-low gastric cancer (HR=0.884, 95%CI: 0.804 to 0.973, $P=0.011$) were good prognostic factors. Whereas old age (≥ 65 years, HR=1.189, 95%CI: 1.084 to 1.303, $P<0.001$), palliative resection (R1/R2, HR=1.538, 95%CI: 1.333 to 1.776, $P<0.001$), large tumor size (≥ 5 cm, HR=1.377, 95%CI: 1.239 to 1.529, $P<0.001$), macroscopic type III to IV (HR=1.165, 95%CI: 1.063 to 1.277, $P<0.001$) and TNM stage II to IV (II/I: HR=1.801, 95%CI: 1.500~2.162, $P<0.001$; III/I: HR=3.588, 95%CI: 3.028~4.251, $P<0.001$; IV / I: HR=6.114, 95%CI: 4.973~7.516, $P<0.001$) were independent prognostic risk factors. **Conclusion** Through the implementation of standardized surgical treatment technology and multidisciplinary treatment model, the quality of surgery treatment and overall survival increase, and prognosis of gastric cancer patients has been improved.

【Key words】 Stomach neoplasms; Standardized surgical treatment; Lymphadenectomy; Multidisciplinary treatment

Fund program: Ten Thousand Talent Program of Sichuan Province (TJZ201906); Fund for Fostering Academic and Technical Leaders of Sichuan Province ([2017]919); 1.3.5 Project for Disciplines of Excellence, West China Hospital, Sichuan University (ZY2017304)

DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200224-00086

胃癌是我国消化系统常见恶性肿瘤之一,依据中国国家癌症研究中心报告,其发病率及死亡率均居恶性肿瘤疾病谱的第3位^[1]。作为一种异质性较大的恶性肿瘤,影响胃癌患者预后的危险因素多种多样,肿瘤部位、大体分型、肿瘤分期以及化疗敏感性均是可能影响患者预后的因素^[2-3]。目前,以根治

性外科手术为主的围手术期综合治疗是胃癌的主要治疗手段^[4];而根治性外科手术的核心为D₂区域淋巴结清扫^[5-6]。围绕胃癌淋巴结清扫策略与淋巴结清扫技术的话题,始终是胃癌外科学界争论的焦点。通过包括规范化淋巴结清扫技术在内的规范化外科手术实施以提高进展期胃癌患者的预后,一

直是胃癌外科医师的不懈追求。近年来,随着基因组学、分子生物学等技术的发展,靶向药物以及免疫治疗的围手术期综合应用,也显著提高了胃癌患者的整体疗效。目前,基于多学科团队的整体治疗模式,已经在胃癌治疗领域得到广泛的开展与应用^[7]。本队列研究拟通过自四川大学华西医院胃癌病例登记数据库中收集的 2000—2016 年间行外科手术切除的胃癌病例资料,依据本中心胃癌治疗模式的变迁进行分组,结合临床病理特征及预后数据进行系统分析,总结在不同时期、不同治疗模式下胃癌患者的治疗结局。

资料与方法

一、研究对象

本研究为单中心队列研究。自四川大学华西医院胃癌病例登记数据库中,选取 2000 年 1 月 1 日至 2016 年 12 月 31 日期间经病理诊断为原发性胃腺癌、且行外科手术切除的病例。为避免混杂因素影响,排除残胃癌、接受术前化疗以及随访期间非手术原因死亡的病例。最终纳入胃癌病例 4 516 例。

四川大学华西医院胃癌病例登记数据库的建立已通过四川大学华西医院生物医学伦理委员会审批(2014 年 215 号)。在 2014 年以前胃癌病例登记数据库为回顾性登记,自 2014 年起,所有登记数据库均为前瞻性登记。本研究所有纳入分析病例资料在统计分析之前均进行匿名处理。

二、治疗策略及其分组

本研究纳入病例均于四川大学华西医院胃肠外科中心进行手术治疗。本研究病例纳入周期较长,在此期间内,规范化外科手术与 D₂淋巴结清扫技术的普及、腹腔镜胃癌根治术技术的应用以及围手术期多学科联合治疗策略的推广,均在不同时间段在本中心胃癌外科治疗中进行探索与开展。在 2000 年初,本中心开展了包括腹主动脉旁淋巴结、肝总动脉旁淋巴结以及脾门淋巴结等在内的一系列胃癌淋巴结转移规律与清扫策略的研究,并进行了胃上部肿瘤切除方式选择等胃癌规范化治疗相关研究与探索^[8-9]。在 2006 年下半年开始,结合前期探索与实践,院内推广规范化胃癌外科手术治疗,并且在此期间进行了腹腔镜胃癌根治术的初步探索^[10]。在 2007—2012 年间,在推进规范化胃癌外科手术治疗的同时,结合临床实践经验进一步探索并系统总结包括胃癌各组淋巴结转移规律、外科手术切除方式、入路选择

等外科手术策略^[11-14]。自 2008 年建立多学科诊疗团队,胃肠外科联合肿瘤科、影像科、病理科等科室先后建立并规范术前影像学分期报告标准、术后结构化报告标准以及围手术期辅助治疗绿色通道,并于 2012 年将胃癌多学科讨论制度化、常态化。故本研究将所有病例依据时间阶段进行分组,第 1 时期段组(2000—2006 年,胃癌规范化外科治疗探索阶段),967 例;第 2 时期段组(2007—2012 年,胃癌规范化外科治疗应用阶段),1 962 例;第 3 时期段组(2013—2016 年,胃癌规范化外科治疗策略优化与多学科治疗体系应用阶段),1 587 例。

三、临床病理特征分析方法

本研究纳入分析的临床病理特征包括患者一般信息、手术相关信息、肿瘤病理信息以及术后信息。

手术相关信息:手术方式(开腹手术、腹腔镜手术)、手术根治度(R₀切除、R₁切除和 R₂切除)、淋巴结清扫范围(D₁、D₁+, D₂和 D₂+淋巴结清扫)、手术切除方式(远端胃切除、近端胃切除及全胃切除术)、手术时间以及出血量。其中淋巴结清扫范围依据术后病理所报告的各组淋巴结清扫状态,结合日本胃癌治疗指南(第四版)英文版整理^[5]。

肿瘤病理学信息:肿瘤部位(上部、中部、下部以及全胃)、肿瘤长径、肿瘤大体分型、肿瘤分化程度、转移和清扫淋巴结数目以及术后病理分期。依据美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)与国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)的癌症分期手册(胃癌第八版)与日本胃癌处理规约进行评估^[15]。

术后信息:术后并发症、术后辅助化疗以及术后住院天数。

四、术后随访方法

本研究所涉及病例的随访信息均提取自四川大学华西医院胃癌病例登记数据库。胃癌病例登记数据库自 2007 年起建立定期随访机制,对于所有于四川大学华西医院胃肠外科治疗的胃癌患者,依据肿瘤分期建议患者于术后 3 年内至少每半年进行一次随访,术后第 4 年及以后至少每年进行一次随访。随访内容包括病史采集、体格检查、肿瘤标记物检测、胃镜以及胸部及腹部 CT 检查。主要随访方式为门诊随访,将电话以及社交网络平台(微信及 QQ)作为提醒患者定期随访复查的补充手段。本研究术后随访信息截止并更新至 2020 年 1 月 1 日。

五、统计学方法

研究采用 R 软件(版本号:3.5.2)进行统计分析。不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验。计数资料采用例(%)进行统计描述,组间比较采用 χ^2 检验进行检验。生存曲线采用 Kaplan-Meier 法进行绘制,采用 log-rank 检验进行生存曲线间的统计比较。采用 Cox 比例风险模型进行单因素生存分析及多因素生存分析,单因素生存分析中 $P < 0.10$ 的变量纳入多因素分析中,单因素及多因素生存分析结果采用风险比(hazard ratio, HR)、95%CI 以及 P 值进行描述。双侧 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

结 果

一、3 组患者手术治疗相关信息的比较

对纳入研究的 4 516 例患者进行手术相关资料比较发现,3 个时期段组接受手术切除患者的手术根治度比较,差异无统计学意义($P = 0.614$);但手术方式、D₂/D₂+ 淋巴结清扫以及手术切除方式的比例组间比较,差异存在统计学意义(均 $P < 0.001$)。3 个时期段组手术时间及术中出血量比较,差异也有统计学意义(均 $P < 0.001$)。见表 1。

二、3 组患者肿瘤病理信息的比较

在术后病理信息比较中,3 个时期段组的术后

病理 T 分期差异有统计学意义($P < 0.001$),T₁ 期胃癌(T₁ 期)比例分别为 13.9%、17.5% 及 20.5%,逐渐升高;而 T_{4a} 期比例分别为 61.0%、44.6% 及 36.1%,逐渐降低。同样,IV 期胃癌病例比例在第 1、第 2 和第 3 时期段组分别为 13.1%、10.5% 和 6.6%,也逐渐降低($P < 0.001$)。第 1、第 2 和第 3 时期段组淋巴结清扫数目分别为 14(8~21)枚、26(18~35)枚和 30(21~40)枚,呈显著增加趋势($P < 0.001$)。见表 2。

三、3 组患者术后情况比较

全组病例术后总体并发症发生率为 15.2%(681/4 516),其中第 3 时期段组术后并发症发生率为 21.1%,显著高于第 2 时期段组(13.5%)及第 1 时期段组(8.4%)($P < 0.001$)。三组间总住院时间差异无统计学意义($P = 0.529$),但术后住院时间差异有统计学意义($P < 0.001$)。第 3 时期段组患者接受术后辅助化疗比例为 75.1%,明显高于第 2 时期段组(34.4%)及第 1 时期段组(14.9%),差异有统计学意义($P < 0.001$)。见表 2。

四、3 组患者生存信息的比较及预后分析

全组病例最终随访率 88.9%(4 016/4 516),中位随访时间 51.58($P_{25} \sim P_{75}$: 24.42~88.9)月。第 1、第 2 和第 3 时期段组患者预期术后 5 年总体生存率分别为 55.3%、55.2% 和 62.8%;3 组患者间差异有统计学意义($P < 0.001$),其中第 3 时期段组 5 年总体生存率

表 1 2000—2006 年、2007—2012 年和 2013—2016 年 3 个时期段组胃癌患者一般资料和手术相关资料的比较

临床病理特征	第 1 时期段组(967 例) 2000—2006 年	第 2 时期段组(1 962 例) 2007—2012 年	第 3 时期段组(1 587 例) 2013—2016 年	统计值	P 值
年龄[岁, $M(P_{25} \sim P_{75})$]	57(49~65)	59(50~66)	59(50~66)	$H = 79.721$	0.137
性别[例(%)]				$\chi^2 = 1.545$	0.462
女	274(28.3)	574(29.3)	485(30.6)		
男	693(71.7)	1 388(70.7)	1 102(69.4)		
手术方式[例(%)]				$\chi^2 = 120.690$	<0.001
开腹手术	957(98.9)	1 703(86.8)	1 372(86.5)		
腹腔镜手术	10(1.1)	259(13.2)	215(13.5)		
手术根治度[例(%)]				$\chi^2 = 0.976$	0.614
R ₀ 切除	884(91.4)	1 809(92.2)	1 450(91.4)		
R ₁ 和 R ₂ 切除	83(8.6)	153(7.8)	137(8.6)		
淋巴结清扫[例(%)]				$\chi^2 = 907.210$	<0.001
D ₁ 和 D ₁ +	828(85.6)	1 035(52.8)	390(24.6)		
D ₂ 和 D ₂ +	139(14.4)	927(47.2)	1 197(75.4)		
手术切除方式[例(%)]				$\chi^2 = 100.020$	<0.001
远端胃切除	581(60.1)	1 076(54.8)	979(61.7)		
全胃切除	195(20.2)	561(28.6)	478(30.1)		
近端胃切除	191(19.8)	325(16.6)	130(8.2)		
手术时间[$\min$, $M(P_{25} \sim P_{75})$]	205(175~240)	240(210~270)	235(210~270)	$H = 374.250$	<0.001
术中出血量[ml , $M(P_{25} \sim P_{75})$]	300(200~300)	100(100~200)	100(80~150)	$H = 1 126.500$	<0.001

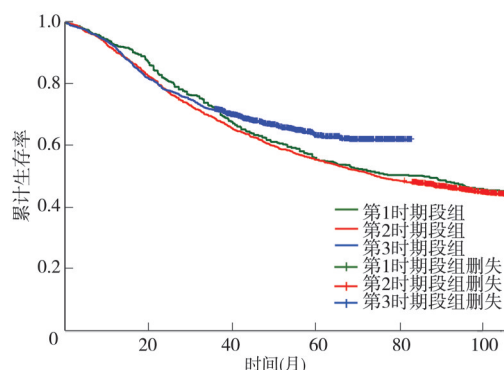
表2 2000—2006年、2007—2012年和2013—2016年3个时期段组胃癌患者肿瘤病理及术后情况的比较

临床病理特征	第1时期段组(967例) 2000—2006年	第2时期段组(1 962例) 2007—2012年	第3时期段组(1 587例) 2013—2016年	统计值	P值
肿瘤部位[例(%)]				$\chi^2=15.955$	0.014
上	247(25.5)	564(28.7)	386(24.3)		
中	95(9.8)	219(11.2)	170(10.7)		
下	607(62.8)	1 131(57.6)	981(61.8)		
全胃	18(1.9)	48(2.4)	50(3.2)		
肿瘤长径[cm, $M(P_{25} \sim P_{75})$]	5(4~6)	5(3~7)	5(4~6)	$H=81.883$	<0.001
肿瘤大体分型[例(%)]				$\chi^2=50.808$	<0.001
0	134(13.9)	343(17.5)	326(20.5)		
I	22(2.3)	50(2.5)	37(2.3)		
II	444(45.9)	764(38.9)	523(33.0)		
III	292(30.2)	674(34.4)	578(36.6)		
IV	75(7.8)	131(6.7)	123(7.8)		
肿瘤分化程度[例(%)]				$\chi^2=7.999$	0.092
高分化	17(1.8)	25(1.3)	23(1.4)		
中分化	155(16.0)	355(18.1)	235(14.9)		
低分化/未分化	795(82.2)	1 582(80.6)	1 329(83.7)		
肿瘤T分期[例(%)]				$\chi^2=405.730$	<0.001
T ₁	134(13.9)	343(17.5)	326(20.5)		
T ₂	108(11.2)	249(12.7)	226(14.2)		
T ₃	18(1.9)	229(11.7)	387(24.4)		
T _{4a}	590(61.0)	875(44.6)	573(36.1)		
T _{4b}	117(12.1)	266(13.6)	75(4.7)		
肿瘤N分期[例(%)]				$\chi^2=46.323$	<0.001
N ₀	323(33.4)	593(30.2)	527(33.2)		
N ₁	188(19.4)	335(17.1)	230(14.5)		
N ₂	212(21.9)	337(17.2)	292(18.4)		
N _{3a}	168(17.4)	427(21.8)	330(20.8)		
N _{3b}	76(7.9)	270(13.8)	208(13.1)		
肿瘤M分期[例(%)]				$\chi^2=31.679$	<0.001
M ₀	840(86.9)	1 756(89.5)	1 482(93.4)		
M ₁	127(13.1)	206(10.5)	105(6.6)		
肿瘤TNM分期[例(%)]				$\chi^2=46.833$	<0.001
I	180(18.6)	418(21.3)	381(24.0)		
II	183(18.9)	393(20.0)	375(23.6)		
III	477(49.3)	945(48.2)	726(45.7)		
IV	127(13.1)	206(10.5)	105(6.6)		
淋巴结转移数[枚, $M(P_{25} \sim P_{75})$]	2(0~7)	3(0~10)	3(0~9)	$H=103.440$	<0.001
淋巴结清扫数[枚, $M(P_{25} \sim P_{75})$]	14(8~21)	26(18~35)	30(21~40)	$H=987.100$	<0.001
术后并发症[例(%)]	81(8.4)	265(13.5)	335(21.1)	$\chi^2=82.774$	<0.001
围手术期死亡[例(%)]	12(1.2)	10(0.5)	9(0.6)	$\chi^2=5.592$	0.061
总住院时间[d, $M(P_{25} \sim P_{75})$]	16(14~20)	17(15~20)	17(14~20)	$H=74.459$	0.529
术后住院时间[d, $M(P_{25} \sim P_{75})$]	10(8~12)	10(9~12)	10(9~12)	$H=163.030$	<0.001
术后辅助化疗[例(%)]	144(14.9)	674(34.4)	1 192(75.1)	$\chi^2=1 027.100$	<0.001

明显高于第1时期段组($P=0.004$),见图1。

采用Cox比例风险模型进行单因素及多因素生存分析校正混杂因素对预后的影响,寻找与患者预后相关的独立危险因素,结果显示,治疗时期为第3时期段、接受术后辅助治疗以及非上部肿

瘤是影响预后的积极因素;患者年龄(≥ 65 岁)、姑息性切除(R_1 和 R_2 切除)、肿瘤长径 ≥ 5 cm,大体分型(III~IV型)及肿瘤TNM分期(II~IV期)为预后独立危险因素(均 $P<0.05$)。见表3。选取接受根治性手术切除病例进行不同N分期亚组分析发现,对于病



注:第1时期段指2000—2006年,第2时期段指2007—2012年,第3时期段指2013—2016年

图1 第1、第2和第3时期段组胃癌患者术后总体生存曲线的比较

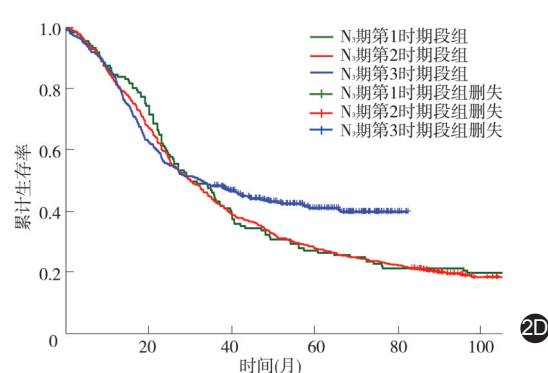
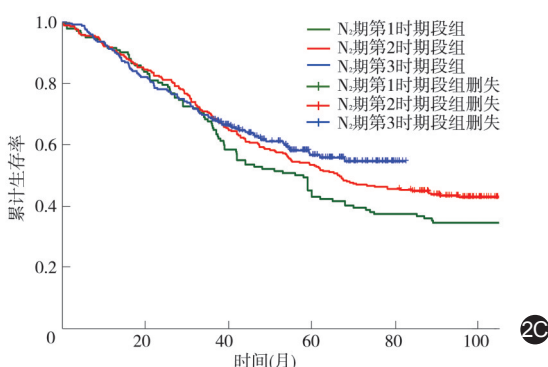
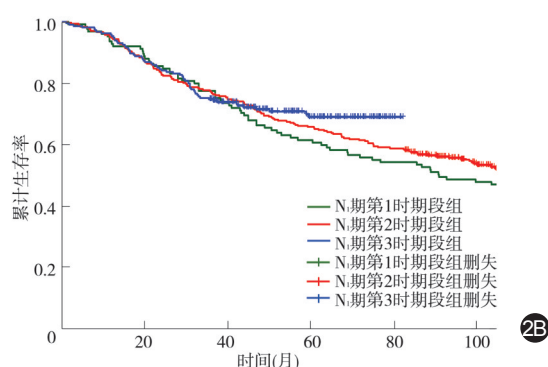
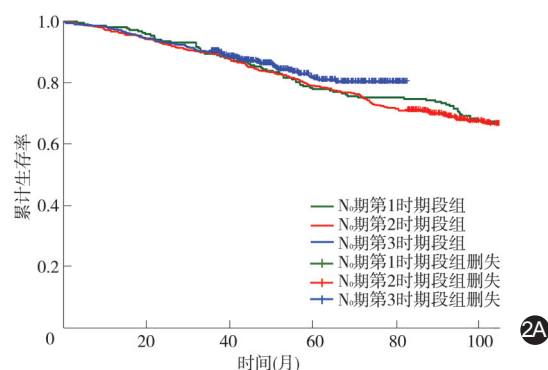
理N₂期,第3时期段组患者的预后均优于第1时期段组(N₀期: $P=0.300$;N₁期: $P=0.100$;N₂期: $P=0.020$;N₃期: $P=0.050$)。见图2。

讨 论

本研究基于四川大学华西医院胃肠外科胃癌专病数据库2000—2016年所登记的行胃癌外科手术切除病例资料,结合患者临床病理特征及预后数据进行分析,结果显示,规范化外科手术技术与多学科诊疗模式的应用与推广,明显改善了患者的远期生存结局。

本中心自1978年参加全国胃癌协作组第一次会议后,逐步启动了胃癌病例数据登记工作。在1988年进行胃癌纸质数据资料登记并启动随访工作,后于1994年对本中心所收治胃癌病例进行常规登记。随着电子计算机与信息化技术的发展,我们于2006年建立了胃癌电子登记数据库,并于2007年推进登记病例的主动规律随访。在2014年,为推动胃癌专病数据库质量,我们将病例回顾性登记转换为前瞻性,登记并申报伦理委员会审批。基于数据库建设,我们早期报道了1988—1993年间收治的胃癌病例总结分析,结果显示,当时胃癌根治性手术切除率仅72.2%,术后总体5年生存率仅47.23%^[16]。在本研究中,3个时期的胃癌手术根治率均高于90%,术后5年总体生存率分别为55.3%、55.2%和62.8%。由此可见,随着规范化外科手术的推广,手术根治率的提高,患者的预后也得到了明显的提升。

根治性外科手术切除联合区域淋巴结清扫,是胃癌外科治疗的关键,也是影响胃癌患者预后的关



注:第1时期段指2000—2006年,第2时期段指2007—2012年,第3时期段指2013—2016年

图2 第1、第2和第3时期段组不同病理N分期胃癌患者术后生存曲线的比较 2A.N₀期;2B.N₁期;2C.N₂期;2D.N₃期

键因素之一^[17]。在2000年初期,基于对日本胃癌处理规约的理解,我们开展了包括腹主动脉旁淋巴结

表 3 2000—2016 年胃癌患者预后的单因素及多因素生存分析

因素	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值
年龄(≥65 岁/<65 岁)	1.267(1.158~1.387)	<0.001	1.189(1.084~1.303)	<0.001
性别(女/男)	0.955(0.869~1.047)	0.326	0.991(0.902~1.089)	0.854
手术方式(腔镜/开腹)	0.698(0.599~0.814)	<0.001	0.970(0.825~1.142)	0.718
手术根治度(R ₁ 和 R ₂ /R ₀)	3.170(2.801~3.587)	<0.001	1.538(1.333~1.776)	<0.001
肿瘤部位(非上部/上部)	0.761(0.694~0.835)	<0.001	0.884(0.804~0.973)	0.011
淋巴结清扫策略(D ₂ 和 D ₂ +/D ₁ 和 D ₁ +))	0.862(0.791~0.938)	<0.001	1.013(0.920~1.115)	0.795
肿瘤长径(≥5 cm/<5 cm)	2.508(2.285~2.752)	<0.001	1.377(1.239~1.529)	<0.001
肿瘤分化程度(低-未分化/高-中分化)	1.541(1.365~1.741)	<0.001	1.120(0.987~1.271)	0.079
肿瘤大体分型(Ⅲ~Ⅳ型/0~Ⅱ型)	1.996(1.834~2.173)	<0.001	1.165(1.063~1.277)	<0.001
肿瘤 T 分期				
T ₂ /T ₁	1.974(1.597~2.440)	<0.001	—	—
T ₃ /T ₁	2.186(2.305~3.442)	<0.001	—	—
T ₄ /T ₁	4.789(4.047~5.667)	<0.001	—	—
肿瘤 N 分期				
N ₁ /N ₀	1.814(1.567~2.099)	<0.001	—	—
N ₂ /N ₀	2.355(2.053~2.701)	<0.001	—	—
N ₃ /N ₀	3.970(3.495~4.510)	<0.001	—	—
肿瘤 M 分期(M ₁ /M ₀)	3.399(3.025~3.820)	<0.001	—	—
肿瘤 TNM 分期				
Ⅱ/Ⅰ	2.046(1.716~2.439)	<0.001	1.801(1.500~2.162)	<0.001
Ⅲ/Ⅰ	4.716(4.056~5.482)	<0.001	3.588(3.028~4.251)	<0.001
Ⅳ/Ⅰ	9.942(8.330~11.866)	<0.001	6.114(4.973~7.516)	<0.001
术后辅助化疗(有/无)	0.766(0.703~0.836)	<0.001	0.696(0.631~0.768)	<0.001
治疗时期*				
第 2 时期段组/第 1 时期段组	0.984(0.881~1.098)	0.770	0.958(0.855~1.072)	0.454
第 3 时期段组/第 1 时期段组	0.826(0.729~0.937)	0.003	0.820(0.708~0.950)	0.008

注:因 T 分期、N 分期、M 分期与 TNM 分期存在混杂,仅将 TNM 分期纳入多因素分析中;*治疗时期:第 1 时期段组(2000—2006 年),第 2 时期段组(2007—2012 年),第 3 时期段组(2013—2016 年)

清扫、保留脾脏的脾门淋巴结清扫、胰头后方淋巴结清扫以及肠系膜上静脉周围淋巴结清扫等区域淋巴结清扫方式和转移规律的探索性研究^[8-9]。并在随后的临床实践中,践行规范化淋巴结清扫策略。在本研究分析中,我们基于病理报告中对各组淋巴结检出与否,严格按照第四版日本胃癌治疗指南中对于 D₁、D₁+, D₂及 D₂+淋巴结清扫的规定,将所有病例淋巴结清扫情况进行重新界定,发现在 2000—2006 年间符合 D₂淋巴结清扫的病例数仅占 14.4%。随着规范化手术治疗的推广, D₂淋巴结清扫完成率逐步上升至 2007—2012 年间的 47.2% 及 2013—2016 年间的 75.4%。同时,我们还注意到,随着 D₂比例的增加,淋巴结清扫数目在这 3 个阶段也呈显著增加趋势。一方面,这是由于随着临床实践,术者对于淋巴结清扫标准的重新认识以及外科手术技术与策略的革新所致;另一方面,术后规范化、标准化淋巴结分拣与标准化病理报告也对淋巴

结清扫数目的增加做出了贡献。合理的手术切除方式也是规范化外科治疗的一个重要环节。在本研究中,随着时间的变化,近端胃切除比例逐渐降低,到 2013—2016 年间仅 8.2% 的病例接受了近端胃切除。这是由于依据日本胃癌治疗指南的规定,对于进展期胃上部肿瘤需要进行全胃切除加 D₂淋巴结清扫。

研究还发现,在这 3 个时间阶段内,手术时间逐渐增加,而术中出血量却呈逐渐降低趋势。我们认为,这是由于规范化手术技术的应用,术中游离清扫程序操作的增加,延长了手术时间;而得益于基于解剖间隙精细化的手术操作,术中出血量呈明显下降趋势。然而有趣的是,术后并发症发生的比例却由 8.4% 增加至 21.1%。我们推测,术后并发症发生比例的增加可能是由于数据库的规范登记,特别是前瞻性登记后,使得过去一些漏记的并发症得以完整记录。

目前,胃癌的治疗策略是以外科手术为主、包括术前新辅助化疗和术后辅助放化疗在内的综合整体治疗。基于多学科团队为患者制定整体治疗策略,是目前胃癌的最佳治疗选择^[7]。为规范并合理制定胃癌患者的整体治疗策略,2008 年我们联合胃肠外科、肿瘤科、消化内科、影像科、病理科、营养科及医学检验科等成立了胃癌多学科治疗团队。在多学科团队成立早期,我们开展团队内部临床及科研合作,如:推动胃癌术前影像学分期标准及术后病理报告标准的制定,建立胃癌术后辅助治疗转诊快速流程,对于疑难、复杂病例进行多学科讨论以制定整体治疗方案,以及胃癌数据库共建共享等。特别是在 2012 年以后,基于多学科治疗模式的推广,本中心开通了每周固定的胃癌多学科治疗门诊与讨论,将胃癌多学科诊疗模式进一步推进。得益于多学科诊疗模式的推进,加强了外科与肿瘤内科的沟通与协作,本中心胃癌患者接受术后辅助化疗的比例已由过去的 14.9% 上升至 75.1%。此外,自 2016 年 9 月开始,我们对于初诊临床评估为进展期胃癌的患者,常规推荐进行诊断性腹腔镜探查以及术前新辅助化疗^[18]。目前已累计实施新辅助化疗后胃癌外科手术患者 200 余例。相信新辅助化疗治疗模式等治疗措施的应用,对提高胃癌患者术后的 5 年生存率会有所帮助。

在预后生存分析中我们发现,在 3 个治疗时间段中,患者生存结局存在明显差异。通过多因素回归模型分析校正肿瘤长径、肿瘤分化程度及肿瘤分期等临床病理因素后,与第 1 时期段组(2000—2006 年)相比,第 3 时期段组是与患者预后显著相关的积极因素。而在 N 分期亚组分析中我们发现,病理 N₂ 期病例中第 3 时期段组的预后显著优于第 1 时期段组。可见,随着规范化外科治疗的整体推进,规范化淋巴结清扫能使患者获得更多生存获益。故重视淋巴结清扫的规范化和彻底性,在当前对提高胃癌患者的预后仍具有重要意义。

综上,规范化外科手术技术的实施以及多学科综合诊疗模式的应用,提高了胃癌外科诊疗质量,改善了胃癌患者的治疗预后。我们建议在临床实践过程中,一方面,需要基于精准临床分期,制定以外科手术为主,联合术前与术后放化疗的整体治疗方案;另一方面,在手术实施过程中,除需要选择合适的手术方式外,还需要特别注意精准、规范地清扫淋巴结。

参 考 文 献

- [1] Chen W, Sun K, Zheng R, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2014[J]. Chin J Cancer Res, 2018,30(1):1-12. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2018.01.01.
- [2] Woo Y, Goldner B, Son T, et al. Western validation of a novel gastric cancer prognosis prediction model in us gastric cancer patients[J]. J Am Coll Surg, 2018,226(3):252-258. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.12.016.
- [3] Shu Y, Zhang W, Hou Q, et al. Prognostic significance of frequent CLDN18- ARHGAP26/6 fusion in gastric signet-ring cell cancer [J]. Nat Commun, 2018,9(1):2447. DOI:10.1038/s41467-018-04907-0.
- [4] Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, et al. Gastric Cancer, Version 3.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2016,14(10):1286-1312. DOI: 10.6004/jncn.2016.0137.
- [5] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4) [J]. Gastric Cancer, 2017,20(1):1-19. DOI:10.1007/s10120-016-0622-4.
- [6] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3) [J]. Gastric Cancer, 2011,14(2):113-123. DOI:10.1007/s10120-011-0042-4.
- [7] 胡建昆,陈心足. 胃癌多学科协作诊疗模式现状[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2012,19(1):7-9. DOI:CNKI:SUN:ZPWL.0.2012-01-002.
- [8] Hu JK, Yang K, Zhang B, et al. D2 plus para - aortic lymphadenectomy versus standardized D2 lymphadenectomy in gastric cancer surgery [J]. Surg Today, 2009,39(3):207-213. DOI:10.1007/s00595-008-3856-x.
- [9] 胡建昆,陈志新,张波,等. 胃癌根治术中 No.8 淋巴结清扫的意义和技巧[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2007,14(5):560-563. DOI:10.3969/j.issn.1007-9424.2007.05.018.
- [10] Zhao LY, Zhang WH, Sun Y, et al. Learning curve for gastric cancer patients with laparoscopy-assisted distal gastrectomy: 6-year experience from a single institution in western China [J]. Medicine (Baltimore), 2016,95(37):e4875. DOI:10.1097/MD.0000000000004875.
- [11] Zhang WH, Song XH, Chen XZ, et al. Characteristics and survival outcomes related to the infra-pyloric lymph node status of gastric cancer patients [J]. World J Surg Oncol, 2018,16(1):116. DOI:10.1186/s12957-018-1412-8.
- [12] Chen HN, Chen XZ, Zhang WH, et al. Necessity of harvesting at least 25 lymph nodes in patients with stage N2-N3 resectable gastric cancer: a 10-year, single-institution cohort study [J]. Medicine (Baltimore), 2015,94(10):e620. DOI:10.1097/MD.0000000000000620.
- [13] Chen XL, Yang K, Zhang WH, et al. Metastasis, risk factors and prognostic significance of splenic hilar lymph nodes in gastric adenocarcinoma [J]. PLoS One, 2014,9(6):e99650. DOI: 10.1371/journal.pone.0099650.
- [14] Zhang WH, Chen XZ, Yang K, et al. Bursectomy and non-bursectomy D2 gastrectomy for advanced gastric cancer, initial experience from a single institution in China [J]. World J Surg Oncol, 2015,13:332. DOI:10.1186/s12957-015-0744-x.

- [15] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition[J]. Gastric Cancer, 2011, 14(2):101-112. DOI:10.1007/s10120-011-0041-5.
- [16] 胡建昆,陈佳平,陈志新,等.胃癌外科切除治疗(附428例报告)[J].四川大学学报(医学版),2003,34(4):771-773. DOI:10.3969/j.issn.1672-173X.2003.04.054.
- [17] Zhang WH, Chen XZ, Liu K, et al. Outcomes of surgical treatment for gastric cancer patients: 11-year experience of a Chinese high-volume hospital[J]. Med Oncol, 2014, 31(9):150. DOI:10.1007/s12032-014-0150-1.

- [18] 陈心足,刘凯,张维汉,等.胃癌腹腔镜探查“华西四步法”的操作流程[J].中华胃肠外科杂志,2018,21(5):497-497. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.05.102.

(收稿日期:2020-02-19)

(本文编辑:卜建红)

本文引用格式

张维汉,杨昆,陈心足,等.规范化外科手术与多学科综合治疗对胃癌患者预后的影响:一项单中心队列研究报告[J].中华胃肠外科杂志,2020,23(4):396-404. DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200224-00086.