·论著·

腹腔镜与开腹手术治疗胃来源且长径大于2 cm的胃肠间质瘤多中心倾向评分匹配法疗效比较

扫码阅读电子版

吴欣[1] 孙林德[2] 汪明[3] 张鹏[4] 阳泽龙[2] 梁寒[5] 陶凯雄[4] 曹晖[3] 徐文通[1]

[1]解放军总医院第一医学中心普通外科,北京 100853;[2]解放军总医院普通外科医学部,北京 100853;[3]上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科 200127;[4]华中科技大学同济医学院附属协和医院普通外科,武汉 430022;[5]天津医科大学肿瘤医院胃肠肿瘤外科 300060

吴欣、孙林德、汪明、张鹏、杨泽龙对本文有同等贡献

通信作者:梁寒,Email:tjlianghan@126.com;陶凯雄,Email:tao_kaixiong@163.com;曹晖,Email:caohuishcn@hotmail.com;徐文通,Email:xuwentong@medmail.com.cn

【摘要】 目的 对比腹腔镜与开腹手术治疗胃来源的胃肠间质瘤(GIST)的临床疗效。**方法** 采用多中心回顾性队列研究方法。病例纳入标准:直径>2 cm的原发性胃GIST;接受开腹或腹腔镜手术治疗;经术后病理确诊且无远处转移;未接受术前靶向药物治疗。收集2010年1月1日至2017年5月1日期间,解放军总医院(320例)、上海交通大学医学院附属仁济医院(284例)、华中科技大学同济医学院附属协和医院(175例)及天津医科大学肿瘤医院(78例)共计857例患者的临床病理资料,其中444例行开腹手术(开腹组),413例行腹腔镜手术(腔镜组)。应用倾向性评分匹配的最近邻匹配法对开腹组与腔镜组的肿瘤部位和肿瘤大小进行1∶1匹配,卡钳值为0.04;采用t检验、χ^2检验或Wilcoxon秩和检验比较两组患者短期疗效,采用Kaplan-Meier曲线和log rank检验比较长期预后。**结果** 倾向评分匹配后,两组分别纳入293例患者,两组患者性别、年龄、肿瘤部位、肿瘤长径以及改良美国国立卫生研究院(NIH)分级等一般资料比较,差异均无统计学意义(均P>0.05)。与开腹组相比,腔镜组术中出血量少者比例高[<100 ml比例:52.9%(155/293)比36.2%(106/293),Z=−12.857,P<0.001],术后进食时间[(4.0±0.2) d比(5.3±0.9) d,t=1.505,P=0.003]和引流管拔除时间较早[(4.8±1.0) d比(6.5±1.0) d,t=1.847,P=0.008],术后住院时间较短[(8.6±0.3) d比(10.5±0.3) d,t=4.235,P<0.001]。按照解剖部位进行亚组分析:(1)胃贲门部及幽门部:两组围手术期指标差异均无统计学意义(均P>0.05)。(2)胃底部:腔镜组较开腹组术后进食时间早[(4.0±0.2)d比(4.5±0.2)d,t=0.512,P=0.038]、引流管拔除时间[(5.1±0.4) d比(6.4±0.6) d,t=0.517,P=0.044]和术后住院时间[(8.0±0.5) d比(11.1±0.9) d,t=0.500,P=0.002]明显缩短,而其他围手术期指标差异无统计学意义(均P>0.05)。(3)胃小弯侧:腔镜组的术中出血量[<100 ml比例:58.1%(43/74)比33.7%(25/74),Z=7.632,P=0.034]、胃管拔出时间[(2.7±0.2) d比(3.2±0.3) d,t=0.503,P=0.007]、术后排气时间[(2.8±0.1) d比(3.4±0.2) d,t=0.532,P=0.030]、术后进食时间[(3.6±0.2) d比(4.3±0.2) d,t=0.508,P=0.020]、引流管拔除时间[(4.2±0.4) d比(5.7±0.5) d,t=0.508,P=0.020]及术后住院时间[(8.3±0.6) d比(10.7±0.3) d,t=0.502,P=0.006]均优于开腹组。(4)胃大弯侧:腔镜组术中出血量[<100 ml比例:52.7%(39/74)比36.5%(27/74),Z=7.681,P=0.032]、胃管拔出时间[(2.6±0.2) d比(3.6±0.2) d,t=0.501,P=0.001]、术后排气时间[(2.7±0.2) d比(3.4±0.2) d,t=0.501,P=0.016]、术后进食时间[(3.6±0.2) d比(4.7±0.2) d,t=0.500,P=0.001]、引流管拔除时间[(4.0±0.5) d比(5.9±0.4) d,t= 0.508,P=0.002]及术后住院时间[(7.5±0.3) d比(9.5±0.1) d,t= 0.500,P=0.001]均优于开腹组。按肿瘤大小进行亚组分析:(1)肿瘤长径2.0~5.0 cm组:腔镜组的排气时间[(2.9±0.1) d比(3.5±0.1) d,t=0.500,P=0.001]、术后进食时间[(4.5±0.1) d比(5.0±0.2) d,t=0.501,P=0.013]、引流管拔除时间[(4.8±0.3) d比(6.0±0.3) d,t=0.511,P=0.008]及术后住院时间[(8.1±0.4) d比(10.1±0.3) d,t=0.513,P=0.001]均优于开腹组。(2)肿瘤长径5.1~10.0 cm组:腔镜组术后进食时间[(4.0±0.2) d比(4.7±0.2) d,t=0.506,P=0.015]、引流管

拔除时间[(4.6±0.4)d比(6.4±0.5)d,t=0.501,P=0.004]、术后住院时间[(8.2±0.3)d比(10.9±0.6)d,t=0.500,P=0.001]均优于开腹组。两组均无术中及术后并发症。腔镜组和开腹组5年无复发生存率分别为95.4%和91.6%(P=0.734),5年总体生存率分别为93.8%和90.8%(P=0.691),差异均无统计学意义。**结论** 在经验丰富的医疗中心,肿瘤>2 cm胃GIST腹腔镜手术安全、可行,疗效与开腹手术相当。对于非胃大弯侧及胃底体前壁、直径≤5 cm的GIST行腹腔镜手术可加快患者术后康复。

【关键词】 胃肠间质瘤; 腹腔镜手术; 开腹手术; 倾向性评分匹配; 临床疗效

基金项目:全军十二五课题面上项目(CWS11J103)

DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200616-00366

Efficacy comparison between laparoscopy and open surgery in the treatment of gastric gastrointestinal stromal tumors larger than 2 cm using multicenter propensity score matching method

Wu Xin[1], Sun Linde[2], Wang Ming[3], Zhang Peng[4], Yang Zelong[2], Liang Han[5], Tao Kaixiong[4], Cao Hui[3], Xu Wentong[1]

[1]Department of General Surgery, First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; [2]General Surgery Department of Medicine, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; [3]Department of Gastrointestinal Surgery, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China; [4]Union Hospital Tongji Medical College HuazhongUniversity of Science and Techinology, Wuhan, Hubei 430022, China; [5]Department of Gastrointestinal Oncological Surgery, Tianjin Cancer Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300060, China

Wu Xin, SunLinde ,Wang Ming ,Zhang Peng contributed equally to this artical

Corresponding authors: Liang Han, Email: tjlianghan@126.com; Tao Kaixiong, Email: tao_kaixiong@163.com; Cao Hui, Email: caohuishcn@ hotmail.com; Xu Wentong, Email: xuwentong@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To compare the efficacy between laparoscopy and open surgery for gastric gastrointestinal stromal tumor (GIST) larger than 2 cm. **Methods** A multicenter retrospective cohort study was performed. Inclusion criteria: long diameter of primary gastric GIST > 2 cm; undergoing laparoscopy or open surgery; diagnosis confirmed by postoperative pathology without distant metastasis; without preoperative targeted therapy. Clinicopathological data of 857 gastric GIST patients, including 320 in PLA General Hospital, 284 in Shanghai Renji Hospital, 175 in Wuhan Union Hospital and 78 in Tianjin Cancer Hospital, from January 2010 to May 2017 were retrospectively collected. There were 418 males and 439 females, mainly aged between 50 and 70 years old. Among 857 patients, 413 were in the laparoscopy group and 444 in the open group. The nearest neighbor matching of propensity score matching method was conducted with 1:1 matching based on tumor location and size between laparoscopy and open group to obtain samples of covariate equilibrium, and the caliper value was 0.04. The t test, χ^2 test and Wilcoxon rank test were used to compare short-term efficacy, and the Kaplan-Meier curve and log rank test were applied to compare long-term outcomes between the two groups. **Results** After propensity score matching, laparoscopy group and open group both enrolled 293 cases. The baseline data, including age, gender, tumor location, tumor long diameter, NIH classification, etc. were not significantly different between the two groups (all P>0.05). Compared with the open group, the laparoscopy group had less intraoperative blood loss [<100 ml: 2.9% (155/293) vs. 36.2% (106/293), Z=−12.857, P<0.001], shorter time to postoperative feeding [(4.0±0.2) days vs. (5.3±0.9) days, t=1.505, P=0.003] and to the removal of drainage tube [(4.8±1.0) days vs. (6.5±1.0) days, t=1.847, P=0.008], and shorter postoperative hospital stay [(8.6±0.3) days vs. (10.5±0.3) days, t=4.235, P<0.001]. Subgroups analysis according to anatomical location: (1) Gastric cardia and pylorus: there were no statistically significant differences in perioperative parameters between the two groups (all P>0.05). (2) Stomach base: feeding time after surgery [(4.0±0.2) days vs. (4.5±0.2) days, t=0.512, P=0.038], drainage tube removal time [(5.1±0.4) days vs. (6.4±0.6) days, t=0.517, P=0.044], postoperative hospital stay [(8.0±0.5) days vs. (11.1±0.9) days, t=0.500, P=0.002] were all significantly shorter in the laparoscopy group as compared to the open group, while the differences in other perioperative parameters were not statistically significant (all P>0.05). (3) Lesser curvature of the stomach:

the laparoscopy group had less intraoperative blood loss [<100 ml ratio: 58.1% (43/74) vs. 33.7% (25/74), Z=7.632, P=0.034], shorter gastric tube removal time [(2.7±0.2) days vs. (3.2±0.3) days, t=0.503, P=0.007], earlier postoperative passage of gas [(2.8 ± 0.1) days vs. (3.4 ± 0.2) days, t=0.532, P=0.030], earlier postoperative feeding [(3.6±0.2) days vs. (4.3±0.2) days, t=0.508, P=0.020], shorter drainage tube removal time [(4.2±0.4) days vs. (5.7±0.5) days, t=0.508, P=0.020] and postoperative hospital stay [(8.3±0.6) days vs. (10.7±0.3) days, t=0.502, P=0.006] as compared to the open group. (4) Great curvature of the stomach: the laparoscopy group presented less intraoperative blood loss [<100 ml ratio: 52.7% (39/74) vs. 36.5% (27/74), Z=7.681, P=0.032], earlier gastric tube removal [(2.6 ± 0.2) days vs. (3.6 ± 0.2) days, t=0.501, P=0.001], earlier postoperative passage of gas [(2.7 ± 0.2) days vs. (3.4 ± 0.2) days, t=0.501, P=0.016], earlier postoperative feeding [(3.6±0.2) days vs. (4.7±0.2) days, t=0.500, P=0.001], shorter drainage tube removal time [(4.0±0.5) days to (5.9±0.4) days, t=0.508, P=0.002] and postoperative hospital stay [(7.5±0.3) days to (9.5±0.1) days, t=0.500, P=0.001] than the open group. Subgroup analysis according to tumor size: (1) Tumor long diameter 2.0-5.0 cm: the laparoscopy group had earlier passage of gas [(2.9±0.1) days vs. (3.5±0.1) days, t=0.500, P=0.001], earlier postoperative feeding [(4.5 ± 0.1) days vs. (5.0 ± 0.2) days, t=0.501, P=0.013], shorter drainage tube removal time [(4.8±0.3) days vs. (6.0±0.3) days, t=0.511, P=0.008] and postoperative hospital stay [(8.1 ± 0.4) days to (10.1 ± 0.3) days, t=0.513, P=0.001] than the open group. (2) Tumor long diameter 5.1-10.0 cm: in the laparoscopic group, postoperative feeding time [(4.0±0.2) days vs. (4.7±0.2) days, t=0.506, P=0.015], drainage tube removal time [(4.6 ± 0.4) days vs. (6.4 ± 0.5)) days, t=0.501, P=0.004], postoperative hospital stay [(8.2±0.3) days vs. (10.9±0.6) days, t=0.500, P=0.001] were all shorter than those in the open group. No intraoperative and postoperative complications were observed in each group. The 5-year recurrence-free survival rates of the laparoscopy group and the open group were 95.4% and 91.6%, respectively (P=0.734), and the 5-year overall survival rates were 93.8% and 90.8% (P=0.691), respectively, and the differences were not statistically significant. **Conclusions** In experienced medical centers, laparoscopic surgery for gastric GIST larger than 2 cm is safe and feasible, and can achieve comparable efficacy with open surgery. For gastric GISTs which do not locate in the greater curvature and the anterior wall of the stomach, and whose long diameter is ≤5 cm, laparoscopic surgery does not increase the risk of recurrence and metastasis, and can accelerate postoperative recovery.

【Key words】 Gastrointestinal stromal tumor; Laparoscopic surgery; Open surgery; Propensity score matching; Clinical curative effect

Fund program: General Projects of the 12th Five Year Plan of the PLA (CWS11J103)

DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200616-00366

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是消化道最常见的间叶源性的肿瘤,可发生于消化道的任何部位,但最多发生于胃(60%~70%)[1]。目前,外科手术切除仍是针对肿瘤长径≥2 cm原发局限性胃GIST最有效、最直接、最主要的治疗方法,完整肿瘤切除并保证镜下切缘阴性是治疗GIST的金标准。1992年,Lukaszczyk和Preletz[2]首次报道了应用腹腔镜手术治疗胃GIST,伴随腹腔镜手术为代表的微创外科技术在临床的普遍开展,腹腔镜手术也逐渐成为治疗胃GIST的常用手段[3]。近年,中国胃肠间质瘤诊断治疗共识(2017年版)针对腹腔镜手术的适应证,也从早期的不常规推荐、逐渐放宽到在有经验的医疗中心可以根据肿瘤部位和大小考虑行腹腔镜切除,主要推荐对于胃大弯侧及胃底体前壁直径≤5 cm的病灶可以考虑腹腔镜手术[4]。目前国内外较多回顾研究也显示,腹腔镜手术应用于胃GIST治疗较开腹手术具有出血少、加速术后恢复等短期疗效优势[3-6]。但国内目前尚缺乏多中心大数据下腹腔镜对比开腹手术治疗胃GIST的疗效评价。

我们的前期研究结果证实,影响胃GIST患者的预后因素主要包括肿瘤发生部位和肿瘤大小等,而性别、年龄、手术切缘等对预后生存率影响无明显差异[5]。本研究通过收集解放军总医院、上海交通大学医学院附属仁济医院、华中科技大学同济医学院附属协和医院以及天津医科大学肿瘤医院4家国内高水平GIST诊疗中心的胃GIST患者临床病理资料,按照肿瘤部位及肿瘤大小进行倾向性评分匹配,比较长径>2 cm胃GIST行腹腔镜和开腹手术的疗效及安全性,为胃GIST手术方式的选择提供高级别循证医学证据。

资料与方法

一、研究对象

采用回顾性队列研究方法。病例纳入标准：(1)经术后病理明确诊断为胃GIST，且无远处转移；(2)原发性胃GIST，且直径>2 cm；(3)接受外科手术(开腹或腹腔镜)治疗的GIST，且未接受术前靶向药物治疗；(4)无严重心脑血管等基础疾病；(5)无合并第二原发恶性肿瘤；病例排除标准：(1)GIST非胃来源；(2)肿瘤经内镜切除；(3)基本资料、病理信息、手术信息以及随访信息不完整，存在明显信息缺失。

根据上述标准，回顾性收集2010年1月1日至2017年5月1日期间，于解放军总医院(320例)、上海交通大学医学院附属仁济医院(284例)、华中科技大学同济医学院附属协和医院(175例)以及天津医科大学肿瘤医院(78例)共计857例接受开腹或腹腔镜手术治疗的胃GIST患者的临床病理资料，其中行开腹手术444例(开腹组)，行腹腔镜手术413例(腔镜组)。全组患者低危404例，中危261例，高危192例；全组有440例(51.3%)行基因突变检测，其中*C-Kit*外显子9突变5例(1.1%)，外显子11突变334例(75.9%)，外显子13突变5例(1.1%)，外显子17突变1例(0.2%)；*PDGFRA*外显子12突变7例(1.6%)，外显子18突变30例(6.8%)，58例(13.2%)患者在*C-Kit*及*PDGFRA*常规检测位点均未发现突变。

二、数据分析指标

1.基本临床病理资料：包括性别、年龄、肿瘤部位、肿瘤最大直径、肿瘤切缘、CD117、Dog-1、CD34、Ki-67、核分裂像以及依据2008版改良美国国立卫生研究院(National Institutes of Health，NIH)分级[4]后的危险度分级情况、辅助治疗相关情况等。

2.围手术期相关指标：(1)手术相关信息：包括手术范围(楔形切除、远端胃切除、近端胃切除、全胃切除)、手术方式(腹腔镜手术、开腹手术)、联合脏器切除情况、术中并发症情况、手术时间、术中出血量等。(2)短期疗效指标：胃管拔除时间、术后排气时间、饮食恢复时间、引流管拔除时间、术后住院时间、住院费用等；其中手术时间定义为麻醉诱导后至切口缝合完成所用时间，术中并发症根据Clavien-Dindo分级[7]进行评估。

3.长期疗效指标：无复发生存期(relapse-free survival，RFS)定义为患者接受手术治疗至肿瘤首次复发或转移。总体生存期(overall survival，OS)定义为患者接受手术治疗至死亡。

三、术后随访方法

根据患者危险度分级，一般术后2年内，每3个月复查1次；术后3~5年每6个月复查1次；5年之后每年复查1次。每3~6个月通过电话、门诊及网络平台对患者进行随访，末次随访日期为2020年4月30日。随访内容包括患者的生存及复发状况、术后复查结果、接受靶向药物辅助治疗及不良反应发生情况等。

四、统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行统计学分析。符合正态分布的定量资料采用$\bar{x}\pm s$表示，组间比较采用t检验。无序分类资料以例(%)表示，选择χ^2检验或Fisher精确概率检验，有序计数资料采用Mann Whiteny U秩和检验。倾向性评分匹配法由Stata 14.0软件完成，选用最近邻匹配法对肿瘤部位和肿瘤大小进行1∶1匹配，卡钳值为0.04。以标准化差异检验匹配后变量的平衡性，标准化差异<10%为平衡性较好。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线，生存率组间采用log-rank检验，采用life table计算累计生存率。以$P<0.05$为差异具有统计学意义。

结　果

一、两组患者的基线特征比较

匹配前两组患者肿瘤最大径、肿瘤位置、改良NIH分级差异有统计学意义(均$P<0.05$)。匹配后两组分别纳入293例患者，两组一般资料差异均无统计学意义。见表1。

二、匹配后两组围手术期情况的比较

与开腹组相比，腔镜组在术中出血量较少，术后进食时间和引流管拔除时间较早，术后住院时间较短，差异均有统计学意义(均$P<0.05$)。见表2。

三、匹配后亚组围手术期指标的比较

1.按照解剖部位进行亚组分析：(1)胃贲门部及幽门部：腔镜组与开腹组的围手术期指标的差异均无统计学意义(均$P>0.05$)；(2)胃底部：腔镜组在术后进食时间、引流管拔除时间以及术后住院时间上，明显短于开腹组，差异均有统计学意义(均$P<0.05$)，而在其他围手术期指标上，差异均无统计学意义(均$P>0.05$)；(3)胃小弯侧、大弯侧：腔镜组在术中出血量、胃管拔除时间、排气时间、术后进食时间、引流管拔除时间及术后住院时间均优于开腹

表1 倾向评分匹配前后腔镜组和开腹组胃来源胃肠间质瘤患者基线临床资料的比较[例(%)]

变量	倾向评分匹配前				倾向评分匹配后			
	开腹组(444例)	腔镜组(413例)	统计值	*P*值	开腹组(293例)	腔镜组(293例)	统计值	*P*值
性别			χ^2=0.932	0.334			χ^2=1.538	0.215
男	209(47.1)	209(50.6)			133(45.4)	149(50.9)		
女	235(52.9)	204(49.4)			160(54.6)	144(49.1)		
年龄(岁)			χ^2=6.960	0.138			χ^2=5.300	0.258
<50	103(23.2)	74(17.9)			63(21.5)	55(18.8)		
50~59	138(31.1)	138(33.4)			74(25.3)	99(33.8)		
60~69	138(31.1)	135(32.7)			99(33.8)	85(29.0)		
≥70	65(146)	66(15.9)			57(19.5)	54(18.4)		
肿瘤最大径(cm)			χ^2=110.000	<0.001			–	–
≤5	186(41.9)	306(74.1)			186(63.5)	186(63.5)		
6~10	174(39.2)	98(23.7)			98(33.4)	98(33.4)		
≥10	84(18.9)	9(2.2)			9(3.1)	9(3.1)		
肿瘤位置			χ^2=11.050	0.026			–	–
贲门部	52(11.7)	45(10.9)			45(15.4)	45(15.4)		
胃底	96(21.6)	115(27.8)			65(22.2)	65(22.2)		
胃小弯	130(29.3)	116(28.1)			74(25.3)	74(25.3)		
胃大弯	110(24.8)	85(20.6)			74(25.3)	74(25.3)		
胃窦及幽门	56(12.6)	52(12.6)			35(11.9)	35(11.9)		
改良NIH分级[a]			χ^2=95.630	<0.001			χ^2=3.010	0.221
低危	143(32.2)	261(63.2)			141(48.1)	155(52.9)		
中危	150(33.8)	111(26.9)			89(30.4)	91(31.1)		
高危	151(34.0)	41(9.9)			63(21.5)	47(16.0)		

注:[a]NIH为美国国立卫生研究院

表2 开腹组与腔镜组胃来源胃肠间质瘤患者围手术期情况的比较

变量	开腹组(293例)	腔镜组(293例)	统计值	*P*值
术中出血量[例(%)]			*Z*=−12.857	<0.001
<100 ml	106(36.2)	155(52.9)		
100~500 ml	172(58.7)	124(42.3)		
>500 ml	15(5.1)	14(4.8)		
手术时间(min,$\bar{x}\pm s$)	121.4±3.5	122.7±3.7	*t*=0.255	0.798
胃管拔出时间(d,$\bar{x}\pm s$)	4.4±1.0	3.1±0.2	*t*=1.447	0.149
排气时间(d,$\bar{x}\pm s$)	4.7±1.0	4.1±1.0	*t*=1.762	0.079
术后进食时间(d,$\bar{x}\pm s$)	5.3±0.9	4.0±0.2	*t*=1.505	0.003
引流管拔除时间(d,$\bar{x}\pm s$)	6.5±1.0	4.8±1.0	*t*=1.847	0.008
术后住院时间(d,$\bar{x}\pm s$)	10.5±0.3	8.6±0.3	*t*=4.235	<0.001
住院费用(万元,$\bar{x}\pm s$)	6.0±0.2	5.9±0.2	*t*=0.305	0.761

组,差异均有统计学意义(均*P*<0.05),两组手术时间的差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表3。

2.按照肿瘤大小进行亚组分析:(1)肿瘤长径2.0~5.0 cm组:腔镜组在排气时间、术后进食时间、引流管拔除时间及术后住院时间上均优于开腹组,差异均有统计学意义(均*P*<0.05);(2)肿瘤长径5.1~10.0 cm组:腔镜组在术后进食时间、引流管拔除时间、术后住院时间均优于开腹组,差异均有统计学意义(均*P*<0.05)。见表3。

四、手术安全性分析

倾向评分匹配后,两组均无术中及术后并发症。

五、预后分析

全组患者中位随访时间为61(5~124)个月。腹腔镜组1、3、5年RFS分别为98.1%、95.7%和95.4%,开腹组分别为98.3%、92.7%和91.6%,两组比较,差异无统计学意义(*P*=0.734)。腹腔镜组1、3、5年OS分别为98.7%、97.8%和93.8%,开腹组分别为98.9%、94.9%和90.8%,两组比较,差异也无统计学意义(*P*=0.691)。

讨 论

目前,外科手术切除仍是GIST最主要和最有效的治疗方法[6]。手术原则包括肿瘤的完整切除和手术切缘阴性,并避免肿瘤破裂。而腹腔镜手术是否

表3 倾向评分匹配后开腹组与腔镜组胃来源胃肠间质瘤患者不同解剖部位和肿瘤大小亚组围手术期指标的比较

变量	肿瘤位于贲门部				肿瘤位于胃底部			
	开腹组(45例)	腔镜组(45例)	统计值	P值	开腹组(65例)	腔镜组(65例)	统计值	P值
术中出血量[例(%)]			Z=5.689	0.186			Z=6.154	0.082
<100 ml	21(46.6)	21(46.6)			22(33.8)	37(53.8)		
100~500 ml	20(44.4)	22(48.9)			39(60.0)	23(35.4)		
>500 ml	4(8.9)	2(4.4)			4(6.2)	5(7.7)		
手术时间(min,$\bar{x}\pm s$)	161.8±12.2	174.0±13.3	t=0.690	0.500	130.7±6.8	131.6±6.9	t=0.820	0.923
胃管拔出时间(d,$\bar{x}\pm s$)	3.9±0.4	4.3±0.5	t=0.700	0.528	3.2±0.2	3.1±0.2	t=0.732	0.621
排气时间(d,$\bar{x}\pm s$)	3.9±0.3	3.7±0.4	t=0.753	0.689	3.2±0.2	3.0±0.2	t=0.714	0.567
术后进食时间(d,$\bar{x}\pm s$)	5.4±0.5	5.2±0.4	t=0.771	0.749	4.5±0.2	4.0±0.2	t=0.512	0.038
引流管拔除时间(d,$\bar{x}\pm s$)	7.3±0.7	7.3±0.9	t=0.835	0.984	6.4±0.6	5.1±0.4	t=0.517	0.044
术后住院时间(d,$\bar{x}\pm s$)	11.5±0.6	10.1±1.2	t=0.620	0.330	11.1±0.9	8.0±0.5	t=0.500	0.002
住院费用(万元,$\bar{x}\pm s$)	8.2±1.0	8.5±1.2	t=0.805	0.871	5.9±0.3	5.5±0.3	t=0.617	0.299

变量	肿瘤位于胃小弯				肿瘤位于胃大弯			
	开腹组(74例)	腔镜组(74例)	统计值	P值	开腹组(74例)	腔镜组(74例)	统计值	P值
术中出血量[例(%)]			Z=7.632	0.034			Z=7.681	0.032
<100 ml	25(33.7)	43(58.1)			27(36.5)	39(52.7)		
100~500 ml	46(62.2)	29(39.2)			43(58.1)	30(40.5)		
>500 ml	3(4.1)	2(2.7)			4(5.4)	5(6.7)		
手术时间(min,$\bar{x}\pm s$)	114.6±5.6	118.8±6.1	t=0.720	0.613	115.9±7.2	112.0±6.4	t=0.710	0.688
胃管拔出时间(d,$\bar{x}\pm s$)	3.2±0.3	2.7±0.2	t=0.503	0.007	3.6±0.2	2.6±0.2	t=0.501	0.001
排气时间(d,$\bar{x}\pm s$)	3.4±0.2	2.8±0.1	t=0.532	0.030	3.4±0.2	2.7±0.2	t=0.501	0.016
术后进食时间(d,$\bar{x}\pm s$)	4.3±0.2	3.6±0.2	t=0.508	0.020	4.7±0.2	3.6±0.2	t=0.500	0.001
引流管拔除时间(d,$\bar{x}\pm s$)	5.7±0.5	4.2±0.4	t=0.508	0.020	5.9±0.4	4.0±0.5	t=0.508	0.002
术后住院时间(d,$\bar{x}\pm s$)	10.7±0.3	8.3±0.6	t=0.502	0.006	9.5±0.1	7.5±0.3	t=0.500	0.001
住院费用(万元,$\bar{x}\pm s$)	4.8±0.2	5.8±0.3	t=0.501	0.017	5.5±0.3	5.6±0.2	t=0.720	0.642

变量	肿瘤位于幽门部				肿瘤长径2.0~5.0 cm				肿瘤长径5.1~10.0 cm			
	开腹组(35例)	腔镜组(35例)	统计值	P值	开腹组(186例)	腔镜组(186例)	统计值	P值	开腹组(98例)	腔镜组(98例)	统计值	P值
术中出血量[例(%)]			Z=−6.923	0.387			Z=−15.462	0.853			Z=4.863	0.413
<100 ml	11(31.4)	15(42.9)			76(40.8)	90(48.3)			32(32.6)	45(45.9)		
100~500 ml	24(68.6)	19(54.3)			104(55.9)	88(47.3)			61(62.2)	51(52.0)		
>500 ml	0	1(2.8)			6(3.2)	8(4.3)			5(5.1)	2(2.0)		
手术时间(min,$\bar{x}\pm s$)	108.2±9.0	117.6±8.7	t=0.672	0.452	117.5±4.3	118.5±4.2	t=0.802	0.875	134.9±6.0	134.7±6.1	t=0.837	0.984
胃管拔出时间(d,$\bar{x}\pm s$)	3.7±1.0	3.5±0.4	t=0.821	0.894	3.5±0.1	3.1±0.2	t=0.541	0.103	3.4±0.3	3.0±0.2	t=0.573	0.185
排气时间(d,$\bar{x}\pm s$)	3.1±0.3	3.3±0.2	t=0.745	0.665	3.5±0.1	2.9±0.1	t=0.500	0.001	3.1±0.2	2.9±0.2	t=0.652	0.393
术后进食时间(d,$\bar{x}\pm s$)	5.0±0.9	4.9±0.4	t=0.815	0.853	5.0±0.2	4.5±0.1	t=0.501	0.013	4.7±0.2	4.0±0.2	t=0.506	0.015
引流管拔除时间(d,$\bar{x}\pm s$)	5.5±1.1	6.2±0.6	t=0.726	0.567	6.0±0.3	4.8±0.3	t=0.511	0.008	6.4±0.5	4.6±0.4	t=0.501	0.004
术后住院时间(d,$\bar{x}\pm s$)	9.0±1.4	9.8±0.4	t=0.726	0.567	10.1±0.3	8.1±0.4	t=0.513	0.001	10.9±0.6	8.2±0.3	t=0.500	0.001
住院费用(万元,$\bar{x}\pm s$)	6.0±0.4	5.9±0.4	t=0.815	0.857	5.8±0.3	5.8±0.3	t=0.852	0.902	5.8±0.3	6.0±0.2	t=0.689	0.532

适合胃GIST的治疗,其争论的核心是能否完整切除肿瘤,同时避免肿瘤破裂造成腹腔播散转移。因为胃GIST的肿瘤血供丰富、组织质软易破裂,尤其当肿瘤较大时,肿瘤包膜张力较大,若对其肿瘤特性不了解,容易增加腹腔镜下损伤瘤体造成医源性肿瘤破裂、播散的风险,从而严重影响患者的预后。因此,早期的诊疗指南不推荐常规采用腹腔镜手术,或仅建议在有经验的医疗中心,根据肿瘤部位和大小考虑进行腹腔镜切除[6]。而随着腹腔镜设备和腹腔镜技术的不断发展,推动了腹腔镜手术在临床的广泛应用。同时由于胃GIST多呈外生膨胀性生长,而非弥漫浸润性生长,因此并不需过多地切

除肿瘤边缘正常的组织;且因其很少发生淋巴结转移,故国内外指南均不推荐常规行淋巴结清扫[1,4,6]。正是上述这种独特的生物学特性,为胃GIST行腹腔镜手术治疗提供了生物解剖学基础。1992年,Lukaszczyk和Preletz[2]首次报道了应用腹腔镜手术治疗胃GIST;随后又有多项临床研究证实了腹腔镜胃GIST手术的安全性与可行性[8-12]。近年来,国内的指南也对GIST腹腔镜治疗的适应证逐步放宽[4]。因此,腹腔镜手术在GIST中的应用越来越普遍。

肿瘤的大小与解剖部位往往是制定手术策略、选择手术方式的主要因素。本次研究将肿瘤部位和肿瘤大小做为主要的条件进行倾向性评分匹配研究。结果显示,肿瘤位于胃底、小弯、大弯侧等部位时,行腹腔镜手术较开腹手术更能在围手术期中获益(均$P<0.05$);而肿瘤位于贲门部及胃窦幽门部时,腹腔镜手术与开腹手术在围手术期指标上差异无明显统计学意义($P>0.05$),我们考虑可能与贲门部、胃窦幽门部匹配入组的样本量较少有关。但陶凯雄教授和钱锋教授团队分别报道其单中心对胃解剖困难部位GIST行腹腔镜手术是安全性可行的,并可加快患者术后康复[13-14]。本组肿瘤长径≤5 cm的患者,腔镜组在排气时间、术后进食时间、引流管拔除时间以及术后住院时间等方面均优于开腹组,差异具有统计学意义(均$P<0.05$);该结果与国外其他文献报道结果相似[8,15]。本组肿瘤长径>5且≤10 cm的患者,腹腔镜组在术后进食时间、引流管拔除时间及术后住院时间方面均优于开腹组,差异具有统计学意义(均$P<0.05$),该结果与国内其他中心相似[16-17]。国外Kim等[18]研究认为直径>5 cm的胃GIST行腹腔镜切除是安全可行的,其5年的OS和DFS与开腹手术无明显差异,因此在富有经验的中心,肿瘤位于贲门部和幽门部等解剖困难部位以及肿瘤直径>5 cm不再是限制选择腹腔镜手术的决定性因素。当然,在我们的研究中也有9例≥10 cm的胃GIST进行了腹腔镜切除,但因入组患者较少,无法进行有效统计学分析。虽然从纯手术技术操作角度来说,肿瘤过大已经不再是腹腔镜手术的绝对禁忌证,但对于长径≥10 cm的胃GIST,由于肿瘤体积大导致上腹部可操作空间变小,术中易出血破裂,造成医源性播散的可能性较大,我们还是建议选择开腹切除术或者行术前靶向药物治疗[3,19-20]。在本次回顾性研究中,腹腔镜手术对于非胃大弯侧及胃底体前壁直径≤5 cm的GIST行腹腔镜手术,并未增加其复发转移风险,并且可在一定程度上获益,但该结论仍需多中心、前瞻性研究数据去进一步证实。

在本次回顾性分析中,依据2008改良版的NIH分级[4]匹配后,腔镜组和开腹组中的低危患者分别占52.9%和48.1%,中危患者分别占31.1%和30.4%;高危患者分别占16.0%和21.5%;两组术后均无严重并发症发生,提示腹腔镜手术治疗胃GIST安全可行。腔镜组与开腹组第1、3、5年的RFS及OS差异均无统计学意义(均$P>0.05$)。这与2015年Piessen等[21]报道的纳入欧洲61家中心666例胃GIST的倾向性评分匹配法的研究结果相同。虽然本研究结果可以提示腹腔镜手术并未增加胃GIST复发转移的风险,疗效可靠,但也应考虑本研究入组患者以中低危为主,恶性程度低,且患者手术时正处于腹腔镜在国内GIST治疗中刚开展阶段。鉴于目前腹腔镜技术在胃肠外科的迅猛发展,国内胃GIST腹腔镜治疗的实际诊疗水平可能要优于本研究结果;同时,虽然采取了倾向性评分匹配法提高了两组患者疗效的可比性,明显降低了选择偏倚,但它只能对可观测的混杂因素进行平衡和控制,并不能控制不可观测的因素,仍可能存在影响两组患者术式选择和预后的潜在因素。

在本次回顾性分析中,匹配后两组患者以低中危患者为主(腔镜组246例,占84.0%;开腹组230例,占78.5%),同时因多中心数据汇总时患者术后服用伊马替尼资料不全,无法对此进行有效的数据分析,因此在患者预后分析时未纳入应用伊马替尼的比例,此为本次预后分析的不足之处。

综上所述,本研究结果表明,在经验丰富的医疗中心,腹腔镜手术在治疗>2 cm胃的胃肠间质瘤方面是安全可行的。但同时也因本研究为多中心回顾性研究分析,入组患者手术时间较早,且患者NIH分级多为低中危患者,同时也因部分信息缺失,导致此次报道未能涵盖目前外科治疗的全部信息,我们将在下一步的多中心、大样本研究中进一步补充完善。

贡献声明 吴欣、孙林德、汪明和阳泽龙负责文章设计、撰写和统计分析,孙林德、汪明和张鹏负责患者信息收集及数据整理,梁寒、陶凯雄、曹晖和徐文通负责论文写作指导以及基金支持等

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors - - definition, clinical, histological, immunohistochemical, and

molecular genetic features and differential diagnosis[J]. Virchows Arch, 2001,438(1):1-12. DOI:10.1007/s004280000338.

[2] Lukaszczyk JJ, Preletz RJ. Laparoscopic resection of benign stromal tumor of the stomach[J]. J Laparoendosc Surg, 1992, 2(6):331-334. DOI:10.1089/lps.1992.2.331.

[3] 冯兴宇,黎人杰,张鹏,等.基于中国多中心数据的胃来源胃肠间质瘤外科治疗现状分析[J].中华胃肠外科杂志, 2016,19(11):1258-1264. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.11.012.

[4] 中国临床肿瘤学会胃肠间质瘤专家委员会.中国胃肠间质瘤诊断治疗共识(2017年版)[J/CD].肿瘤综合治疗电子杂志, 2018,4(1):31-43.

[5] 邹贵军,王迪,胡时栋,等.全腹腔镜与开腹手术治疗胃间质瘤的临床疗效对比[J].腹腔镜外科杂志, 2017,22(1):58-62. DOI:10.13499/j.cnki.fqjwkzz.2017.01.058.

[6] 中国胃肠道间质瘤专家组.中国胃肠道间质瘤诊断治疗共识(2008年版)[J].临床肿瘤学杂志, 2009,14(8):746-754. DOI:10.3969/j.issn.1009-0460.2009.08.021.

[7] Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey[J]. Ann Surg, 2004,240(2):205-213. DOI:10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.

[8] Karakousis GC, Singer S, Zheng J, et al. Laparoscopic versus open gastric resections for primary gastrointestinal stromal tumors (GISTs):a size-matched comparison[J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(6):1599-1605. DOI:10.1245/s10434-010-1517-y.

[9] Cai JQ, Chen K, Mou YP, et al. Laparoscopic versus open wedge resection for gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a single-center 8-year retrospective cohort study of 156 patients with long-term follow-up[J]. BMC Surg, 2015,15:58. DOI:10.1186/s12893-015-0040-2.

[10] Bischof DA, Pawlik TM. Open versus minimally invasive resection of gastric gist: a multi-institutional analysis of short- and long-term outcomes: a reply[J]. Ann Surg Oncol, 2017,24 (Suppl 3):626. DOI:10.1245/s10434-017-6224-5.

[11] Hsiao CY, Yang CY, Lai IR, et al. Laparoscopic resection for large gastric gastrointestinal stromal tumor (GIST): intermediate follow-up results[J]. Surg Endosc, 2015,29(4):868-873. DOI:10.1007/s00464-014-3742-0.

[12] 李子禹,邢兆东,王警,等.腹腔镜在胃间质瘤手术治疗中应用价值研究[J].中国实用外科杂志, 2015,35(4):426-429. DOI:10.754/CJPS.ISSN1005-2208.2015.04.22.

[13] 陶凯雄,万文泽,陈俊华,等.腹腔镜和开腹手术治疗胃解剖困难部位胃肠间质瘤效果比较的倾向性评分匹配研究[J].中华外科杂志,2019,57(8):585-590. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2019.08.005.

[14] 陈倩,刘佳佳,王婉东,等.胃不利部位胃肠间质瘤两种手术方式临床疗效对比研究[J].中华胃肠外科杂志,2019,22(5):451-456. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.05.011.

[15] Erko IP, Moloshok AA, Zotov VN. Surgical treatment of gastrointestinal stromal tumours[J]. Klin Khir, 2013,(10):18-20.

[16] Lin J, Huang C, Zheng C, et al. Laparoscopic versus open gastric resection for larger than 5 cm primary gastric gastrointestinal stromal tumors (GIST): a size-matched comparison[J]. Surg Endosc, 2014,28(9):2577-2583. DOI:10.1007/s00464-014-3506-x.

[17] 王进,贾宗良,樊林,等.腹腔镜胃间质瘤切除的可行性与安全性的肿瘤位置匹配对照研究[J].中国普通外科杂志, 2016,25(4):120-123. DOI:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.04.019.

[18] Kim KH, Kim MC, Jung GJ, et al. Long term survival results for gastric GIST: is laparoscopic surgery for large gastric GIST feasible?[J]. World J Surg Oncol, 2012,10:230. DOI:10.1186/1477-7819-10-230.

[19] European Sarcoma Network working Group. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2014,25 Suppl 3:iii21-iii26. DOI:10.1093/annonc/mdu255.

[20] 罗云,王崇树,魏寿江,等.巨大胃肠道间质瘤39例临床分析[J].中国普通外科杂志,2015,24(10):1383-1388. DOI:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.10.008.

[21] Piessen G, Lefèvre JH, Cabau M, et al. Laparoscopic versus open surgery for gastric gastrointestinal stromal tumors: what is the impact on postoperative outcome and oncologic results?[J]. Ann Surg, 2015,262(5):831-840. DOI:10.1097/SLA.0000000000001488.

(收稿日期:2020-06-16)

(本文编辑:王静)

本文引用格式

吴欣,孙林德,汪明,等.腹腔镜与开腹手术治疗胃来源且长径大于2 cm的胃肠间质瘤多中心倾向评分匹配法疗效比较[J].中华胃肠外科杂志, 2020,23(9):888-895. DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200616-00366.