

胃癌根治术后并发症的危险因素及对预后的影响

汪兵, 赵海远, 陈方正, 赵军, 史良会, 张义胜

皖南医学院弋矶山医院胃肠外科三病区, 安徽 芜湖 241000

摘要: **目的** 探讨胃癌术后并发症并分析其危险因素以及对患者预后的影响。**方法** 回顾性分析 2008 年 1 月 1 日至 2011 年 12 月 31 日行限期胃癌根治术患者 332 例的临床资料, 根据 Clavien-Dindo 并发症评分系统对患者术后并发症进行分级统计。对影响术后并发症及患者预后的危险因素进行单因素和多因素分析。**结果** 332 例患者中有 69 例(75 例次)出现并发症, Clavien-Dindo 分级: I 级为 3 例次, II 级为 66 例次, III 级为 2 例次, IV 级为 3 例次, V 级即死亡为 1 例次。多因素分析发现, 年龄 > 65 岁 ($HR: 1.887, 95\% CI 1.311 \sim 2.794, P = 0.001$)、男性 ($HR: 1.574, 95\% CI 1.033 \sim 2.399, P = 0.035$)、全胃切除术 ($HR: 1.516, 95\% CI 1.026 \sim 2.240, P = 0.037$) 与胃癌术后并发症的发生相关。而 pT 3~4 ($HR: 2.233, 95\% CI 1.292 \sim 3.859, P = 0.004$)、pN 3~4 ($HR: 2.079, 95\% CI 1.444 \sim 2.993, P = 0.001$)、TNM III 期 ($HR: 2.817, 95\% CI 1.645 \sim 4.826, P = 0.001$) 以及术后发生并发症 ($HR: 1.798, 95\% CI 1.385 \sim 2.333, P = 0.001$) 是影响胃癌患者预后的独立危险因素。**结论** 高龄、男性以及接受全胃切除的胃癌患者术后发生并发症的概率较高, 而减少患者术后并发症有利于提高患者生存率。

关键词: 胃癌; 胃癌根治术; 并发症; 预后; 危险因素

中图分类号: R 735.2 R 619 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2019)07-0946-04

Risk factors of complications after radical gastrectomy and its impact on prognosis

WANG Bing, ZHAO Hai-yuan, CHEN Fang-zheng, ZHAO Jun, SHI Liang-hui, ZHANG Yi-sheng

Third Ward of Gastrointestinal Surgery, Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Wuhu, Anhui 241000, China

Corresponding author: ZHANG Yi-sheng, E-mail: 19608630@qq.com

Abstract: Objective To investigate the complications after the radical gastrectomy, and to analyze its risk factors and impact on prognosis. **Methods** The clinical data of 332 patients received radical gastrectomy with limited duration from January 1, 2008 to December 31, 2011 were retrospective analyzed. According to Clavien-Dindo Complication Score System, the postoperative complications were classified and counted. Univariate and multivariate analysis of risk factors affecting postoperative complications and prognosis was performed. **Results** Complications occurred in 69 of 332 patients (75 times). Clavien-Dindo classification: 3 times in grade I, 66 times in grade II, 2 times in grade III, 3 times in grade IV, and 1 time in grade V (death). Multivariate analysis showed that age > 65 ($HR: 1.887, 95\% CI 1.311 - 2.794, P = 0.001$), male ($HR: 1.574, 95\% CI 1.033 - 2.399, P = 0.035$) and total gastrectomy ($HR: 1.516, 95\% CI 1.026 - 2.240, P = 0.037$) were associated with the occurrence of postoperative complications of gastric cancer. However, pT 3~4 ($HR: 2.233, 95\% CI 1.292 - 3.859, P = 0.004$), pN 3~4 ($HR: 2.079, 95\% CI 1.444 - 2.993, P = 0.001$), TNM stage III ($HR: 2.817, 95\% CI 1.645 - 4.826, P = 0.001$) and postoperative complications ($HR: 1.798, 95\% CI 1.385 - 2.333, P = 0.001$) were independent risk factors affecting the prognosis of patients with gastric cancer. **Conclusions** Older age, male and total gastrectomy may lead a higher incidence of complications in gastric cancer patients. Reducing postoperative complications can be beneficial to improve the survival rate of patients.

Key words: Gastric cancer; Radical gastrectomy; Complication; Prognosis; Risk factor

胃癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一, 据 2016 年 3 月《CA-Cancer J Clin》杂志发表的癌症数据显示, 胃癌在中国的发病率及死亡率均居所有恶性肿瘤

的第二位^[1]。胃切除加 D2 淋巴结清扫术是根治胃癌的标准术式, 但其术后并发症仍较高^[2]。有文献报道, 胃癌术后并发症不仅会延长住院时间、增加住

院费用、降低术后生活质量,甚至影响患者的远期预后^[3-4]。但大部分研究中术后并发症并无统一标准,因此也无法对并发症造成的影响及原因进行精确的统计及分析。故本研究应用术后并发症标准化分级系统 Clavien-Dindo 法^[5]对胃癌术后并发症进行分级统计,并分析影响术后并发症的危险因素及术后并发症对患者预后的影响,从而为个体化制定胃癌患者术后随访策略提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集皖南医学院第一附属医院 2008 年 1 月 1 日至 2011 年 12 月 31 日行胃癌根治术的 332 例胃癌患者的临床资料,其中男性 218 例,女性 114 例。纳入标准:(1)组织病理学证实为胃腺癌;(2)接受胃癌根治术加 D2 淋巴结清扫;(3)术前影像学检查无远处转移或腹膜种植转移;(4)术后病理证明为 R0 切除且淋巴结清扫数目 ≥ 15 个;(5)临床病理及随访资料完整;(6)接受手术前签署知情同意书。排除标准:(1)术中发现有远处转移或腹膜转移;(2)手术方式为姑息切除的胃癌患者。

1.2 主要并发症诊断标准 根据 Clavien-Dindo 法^[5]定义术后并发症:I 级,任何偏离正常的术后恢复过程,没有生命危险,不需要药物、介入治疗,但允许对症处理,如解热、镇痛、止吐、利尿、调节电解质、物理治疗;II 级,需要药物治疗,包括输血和全肠外营养;III 级,需要手术、内镜、影像学介入治疗,并根据是否需要全身麻醉分为 III a 级(不需要)和 III b 级(需要);IV 级,威胁生命的并发症需要重症监护病房(ICU)管理;V 级,死亡。

1.3 临床资料及随访 临床资料包括年龄、性别、体质指数(BMI)、美国麻醉协会(ASA)分级、术中输血、是否使用腹腔镜、胃切除范围等。胃癌标本的病理分期根据国际抗癌联盟/美国癌症联合会(UICC/AJCC)第 7 版 TNM 分期系统胃癌分期标准^[6-7]。随访主要采用门诊复查、电话及微信相结合的方式,末次随访时间为 2018 年 11 月 11 日。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。通过 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法评估胃癌根治术患者围手术期并发症发生与患者临床病理特征之间的关系;采用 Cox 回归进行预后因素分析;Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,采用 Log-rank 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌根治术后并发症的 Clavien-Dindo 法分级

332 例研究对象中,发生术后并发症的患者为 69 例 75 例次(因部分患者可发生一种以上并发症,故并发症实际发生例次多于患者例数):I 级为 3 例次,II 级为 66 例次,III 级为 2 例次,IV 级为 3 例次,V 级即死亡为 1 例次。

2.2 胃癌术后并发症的危险因素分析 单因素分析示,年龄 > 65 岁($P = 0.001$)、男性($P = 0.035$)、全胃切除术($P = 0.019$)与胃癌术后并发症的发生相关,而两组患者在 BMI、ASA 分级、pT 分期、pN 分期、TNM 分期、手术时间、估计失血量、术中是否输血、是否应用腹腔镜方面比较无统计学差异(P 均 > 0.05)。见表 1。多因素分析进一步证明,年龄 > 65 岁($HR: 1.887, 95\% CI 1.311 \sim 2.794, P = 0.001$)、男性($HR: 1.574, 95\% CI 1.033 \sim 2.399, P = 0.035$)、全胃切除术($HR: 1.516, 95\% CI 1.026 \sim 2.240, P = 0.037$)是影响胃癌术后并发症发生的独立危险因素。见表 2。

2.3 影响胃癌术后患者预后的危险因素分析 入组的 332 例患者均有完整的随访资料,随访时间为 1 ~ 120 个月(中位随访时间为 45 个月)。单因素分析显

表 1 影响胃癌根治术后并发症的单因素分析 例(%)

因素		无并发症组 (n = 263)	有并发症组 (n = 69)	P 值
年龄(岁)	≤ 65	160(83.3)	31(16.2)	0.001
	> 65	103(73.0)	38(27.0)	
性别	女	96(83.8)	19(16.2)	0.035
	男	167(76.8)	50(23.2)	
BMI(kg/m ²)	≤ 25	226(79.7)	58(20.3)	0.447
	> 25	37(76.3)	11(23.7)	
ASA 分级	I	39(80.4)	10(19.6)	0.110
	II	219(79.6)	56(20.4)	
	III	5(58.8)	3(41.2)	
pT 分期	pT1	74(82.6)	15(17.4)	0.082
	pT2	28(86.4)	5(13.6)	
	pT3~4	161(76.6)	49(23.4)	
pN 分期	pN0	115(78.8)	31(21.0)	0.337
	pN1	36(81.8)	8(18.0)	
	pN2	45(73.8)	16(26.2)	
	pN3	67(82.0)	14(18.0)	
TNM 分期	I	88(82.2)	19(17.8)	0.401
	II	45(77.1)	14(22.9)	
	III	130(77.9)	36(22.1)	
手术时间(h)	≤ 3.5	132(81.0)	31(19.0)	0.263
	> 3.5	131(77.4)	38(22.6)	
估计失血量(ml)	≥ 150	36(76.3)	11(23.7)	0.467
	< 150	227(79.6)	58(20.4)	
术中输血	有	17(75.6)	5(24.4)	0.534
	无	246(79.4)	64(20.6)	
腹腔镜	有	60(84.5)	11(15.5)	0.078
	无	203(77.7)	58(22.2)	
胃切除范围	部分	180(81.8)	40(18.2)	0.019
	全部	83(74.0)	29(26.0)	

表 2 影响胃癌根治术后并发症的多因素分析

因素	HR	95% CI	P 值
年龄 >65 岁	1.887	1.311 ~ 2.794	0.001
男性	1.574	1.033 ~ 2.399	0.035
全胃切除	1.516	1.026 ~ 2.240	0.037

表 3 影响胃癌根治术患者预后的单因素分析 (n = 332)

因素	例数	5 年生存率 (%)	P 值
年龄 (岁)	≤65	191	58.6
	>65	141	54.4
性别	女	114	57.0
	男	218	56.6
BMI (kg/m ²)	≤25	283	56.2
	>25	49	60.8
ASA 分级	I、II	323	57.4
	III	9	35.3
			0.020
pT 分期	pT1	89	88.2
	pT2	33	87.9
	pT3 ~ 4	210	38.7
pN 分期	pN0	145	88.0
	pN1	45	52.8
	pN2	61	27.9
	pN3	81	25.5
TNM 分期	I	107	91.6
	II	59	72.9
	III	166	28.7
手术时间 (h)	≤3.5	170	55.9
	>3.5	162	58.5
预计失血量 (ml)	≥150	285	57.0
	<150	47	55.9
术中输血	有	22	51.2
	无	310	60.2
腹腔镜	有	71	66.9
	无	261	54.1
胃切除范围	部分	220	61.8
	全部	112	47.1
并发症	有	69	43.5
	无	263	64.3

表 4 影响胃癌根治术患者预后的多因素分析

因素	HR	95% CI	P 值
pT 分期 pT3 ~ 4 期	2.233	1.292 ~ 3.859	0.004
pN 分期 pN3 ~ 4 期	2.079	1.444 ~ 2.993	0.001
TNM 分期 III 期	2.817	1.645 ~ 4.826	0.001
有并发症	1.798	1.385 ~ 2.333	0.001

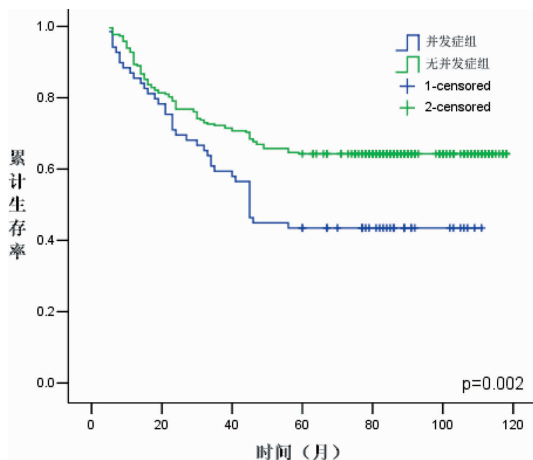


图 1 332 例胃癌根治术后有并发症与无并发症患者生存率的比较

示,ASA 分级、pT 分期、pN 分期、TNM 分期、术中输血、腹腔镜应用、全胃切除、术后发生并发症与患者预后相关($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表 3。多因素分析显示,pT 分期 pT3 ~ 4 ($HR: 2.233, 95\% CI 1.292 \sim 3.859, P = 0.004$),pN 分期 pN3 ~ 4 ($HR: 2.079, 95\% CI 1.444 \sim 2.993, P = 0.001$),TNM III 期($HR: 2.817, 95\% CI 1.645 \sim 4.826, P = 0.001$)以及术后发生并发症($HR: 1.798, 95\% CI 1.385 \sim 2.333, P = 0.001$)是影响胃癌患者预后的独立危险因素。见表 4。并发症组与无并发症组患者的 5 年生存率分别为 43.5% 和 64.3%,两组比较差异有统计学意义($P = 0.002$)。见图 1。

3 讨论

作为全球胃癌的高发国家,中国每年有近 40 万胃癌病例,且死亡病例也占全球近一半^[8]。胃癌术后并发症是临床上需要时刻关注的问题,因为术后并发症不仅可以影响患者的术后恢复、造成患者死亡、增加医疗负担,甚至可以对患者的长期预后造成影响。因此深入分析造成胃癌术后并发症的原因并探讨并发症对患者预后的影响是当前临床的研究热点。本研究根据国际上通用的 Clavien-Dindo 法对胃癌术后并发症进行标准化分级及统计,不仅可以避免因并发症统计标准不同造成各中心汇报率的差异,而且可以提高各中心数据质量以期利于未来进行横向对比研究,从而推动胃癌术后并发症的标准化统计。

纳入本研究的患者总计 332 例,其中 69 例患者发生胃癌术后并发症,发生率为 20.8%,基本与文献报道相符^[9-10]。本研究显示,年龄 > 65 岁、男性、接受全胃切除术的胃癌患者术后并发症发生风险较高。而 ASA 分级、pT 分期、pN 分期、TNM 分期、术中输血、应用腹腔镜、胃切除范围以及术后并发症可能影响胃癌患者预后,但多因素分析表明只有 pT 分期、pN 分期、TNM 分期及术后并发症是预后的独立影响因素。

随着我国人口老龄化的加剧,高龄胃癌患者逐渐增多。高龄患者通常伴随着慢性器质性疾病,对手术创伤耐受性差,修复能力弱,因此发生术后并发症概率较高;且高龄患者一旦出现并发症,更容易造成死亡^[11]。Yu 等^[12]分析了 1 184 例行胃癌根治术的进展期胃癌患者发现,年龄大于 65 岁与术后并发症密切相关,本研究结果与其相符。这提示高龄患者应进行充分的术前准备,包括控制慢性疾病、改善营养。除高龄外,男性胃癌患者也是术后并发症的高危因素之一,这可能是男女性激素水平差异导致的,但有待

更大的样本量进行验证。本研究中另一个独立危险因素为全胃切除,这可能与手术范围大、手术时间长以及消化道结构及环境改变明显有关;其次,全胃切除过程中可对膈肌造成牵拉,引起肺组织反应性水肿,加之术后患者因疼痛咳痰能力差,术后肺炎发生率也较高^[13]。但是由于回顾性研究方法的局限性,以上危险因素仍需要多中心、前瞻性、大数据研究加以验证。

胃癌 pT 分期、pN 分期、TNM 分期是目前公认的胃癌患者预后的独立影响因素^[14],本研究也得出类似结论。除了以上三个典型指标,有研究发现住院期间的术后并发症是影响胃癌根治术后患者 5 年生存率的独立危险因素^[15]。本研究也分析验证了这一结果。本研究中的术后并发症包括肺炎、腹腔感染、吻合口瘘、切口感染、腹腔脓肿、出血、肠梗阻、不明原因发热、心律失常、多器官功能衰竭等。若根据以上标准进行并发症统计,则会造成临床上因并发症定义不同或定义模糊导致并发症的报道率差异较大。Bruce 等^[16]对胃癌术后吻合口漏做系统综述时发现,既往文献对于吻合口漏的定义达 56 种,以至作者最后得出“不同数据之间不具备可比性”这一结论。故本研究按 Clavien-Dindo 分级法对胃癌术后并发症进行标准化统计,在一定程度上较客观的反映了并发症本身的严重程度。而且,该分类方法不仅有助于不同中心之间手术质量、围手术期管理等方面的横向比较,更有助于将国内的研究加入到国际临床研究中去。

总之,年龄 > 65 岁、男性、全胃切除术后胃癌患者存在更高的术后并发症发生概率,且术后并发症可对患者的长期预后造成不良影响。因此,积极术前评估、降低胃癌筛查年龄、提高手术质量、减少术后并发症是改善胃癌预后的有效措施。

参考文献

[1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115 - 132.

[2] Schmidt B and Yoon SS. D1 versus D2 lymphadenectomy for gastric cancer [J]. J Surg Oncol, 2013, 107(3): 259 - 264.

[3] Collins TC, Daley J, Henderson WH, et al. Risk factors for prolonged length of stay after major elective surgery [J]. Ann Surg, 1999, 230

(2): 251 - 259.

[4] Rizk NP, Bach PB, Schrag D, et al. The impact of complications on outcomes after resection for esophageal and gastroesophageal junction carcinoma [J]. J Am Coll Surg, 2004, 198(1): 42 - 50.

[5] Kim TH, Suh YS, Huh YJ, et al. The comprehensive complication index (CCI) is a more sensitive complication index than the conventional Clavien-Dindo classification in radical gastric cancer surgery [J]. Gastric Cancer, 2018, 21(1): 171 - 181.

[6] Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6 336 patients and results of a survey [J]. Ann Surg, 2004, 240(2): 205 - 213.

[7] Washington K. 7th edition of the AJCC cancer staging manual: stomach [J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(12): 3077 - 3079.

[8] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. Int J Cancer, 2015, 136(5): E359 - 386.

[9] 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) [J]. Ann Surg, 2010, 251(3): 417 - 420.

[10] Marrelli D, Pedrazzani C, Neri A, et al. Complications after extended (D2) and superextended (D3) lymphadenectomy for gastric cancer: analysis of potential risk factors [J]. Ann Surg Oncol, 2007, 14(1): 25 - 33.

[11] Inokuchi M, Kato K, Sugita H, et al. Impact of comorbidities on postoperative complications in patients undergoing laparoscopy-assisted gastrectomy for gastric cancer [J]. BMC Surg, 2014, 14: 97.

[12] 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.

[13] Tu RH, Lin JX, Li P, et al. Prognostic significance of postoperative pneumonia after curative resection for patients with gastric cancer [J]. Cancer Med, 2017, 6(12): 2757 - 2765.

[14] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition [J]. Gastric Cancer, 2011, 14(2): 101 - 112.

[15] Li QG, Li P, Tang D, et al. Impact of postoperative complications on long-term survival after radical resection for gastric cancer [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(25): 4060 - 4065.

[16] Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairy G, et al. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery [J]. Br J Surg, 2001, 88(9): 1157 - 1168.

收稿日期: 2019-01-02 修回日期: 2019-02-01 编辑: 王国品