

- acids, genomic instability, Darwinian selection, and colon carcinogenesis[J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2008, 1: 19-47.
- [15] Peng S, Huo X, Rezaei D, et al. In Barrett's esophagus patients and Barrett's cell lines, ursodeoxycholic acid increases antioxidant expression and prevents DNA damage by bile acids[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2014, 307(2):G129-139.
- [16] Noffsinger AE. Serrated polyps and colorectal cancer: new pathway to malignancy[J]. *Annu Rev Pathol*, 2009, 4: 343-364.
- [17] Ignacio BJ, Olmo N, Pérez-Ramos P, et al. Deoxycholic and chenodeoxycholic bile acids induce apoptosis via oxidative stress in human colon adenocarcinoma cells[J]. *Apoptosis*, 2011, 16(10):1054-1067.
- [18] Payne CM, Crowleyskillcorn C, Bernstein C, et al. Molecular and cellular pathways associated with chromosome 1p deletions during colon carcinogenesis[J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2011, 4(2):75-119.
- [19] Zhao W, Yang Y, Zhang YX, et al. Fluoride-containing podophyllum derivatives exhibit antitumor activities through enhancing mitochondrial apoptosis pathway by increasing the expression of caspase-9 in HeLa cells[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:17175.
- [20] 孙丽红. 饮食因素与大肠癌关系的研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2010, 18(19):2033-2037.
- [21] Azeem S, Gillani SW, Siddiqui A, et al. Diet and Colorectal Cancer Risk in Asia—a Systematic Review[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(13):5389-5396.
- [22] Aggarwal A, Höbaus J, Tennakoon S, et al. Active vitamin D potentiates the anti-neoplastic effects of calcium in the colon: A cross talk through the calcium-sensing receptor[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2016, 155(Pt B): 231-238.
- [23] Park Y, Kim J. Association of Dietary Vitamin D and Calcium With Genetic Polymorphisms in Colorectal Neoplasia[J]. *J Cancer Prev*, 2015, 20(2):97-105.
- [24] Li DY. Nutritional Genomics: The impact of dietary regulation of gene function on human disease[J]. *Nutr Clin Pract*, 2013, 28(3):409.
- [25] Okazaki Y, Utama Z, Suidasari S, et al. Consumption of vitamin B(6) reduces fecal ratio of lithocholic acid to deoxycholic acid, a risk factor for colon cancer, in rats fed a high-fat diet. [J]. *J Nutr Sci Vitaminol*, 2012, 58(5):366-370.

(收稿日期:2017-02-22 修回日期:2017-04-10)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.22.041

## 达芬奇机器人在胃癌外科治疗中的研究进展

陶小亮<sup>1</sup>综述,姜淮芑<sup>2△</sup>审校

(1. 西南医科大学附属第一医院胃肠外科,四川泸州 646000; 2. 四川绵阳四〇四医院胃肠外科,四川绵阳 621000)

[关键词] 胃肿瘤;微创;机器人

[中图分类号] R735.2;R656.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)22-3144-04

2012年,全球约93.4万例新发胃癌病例和72.3万例胃癌死亡病例,发病率位居第五位,病死率跃居第三位<sup>[1]</sup>。2015年我国胃癌约有67.91万例新发病例和49.8万例死亡病例,发病率和病死率都居第二位<sup>[2]</sup>。到目前为止,外科手术是唯一有可能治愈胃癌的手段。近年来,随着科技进步,微创手术的发展已经能够加快胃癌患者的康复<sup>[3]</sup>。在经过20年腹腔镜技术在早期胃癌治疗中应用的探索后,达芬奇机器人手术系统是微创领域中的又一进步,相对于开腹、腹腔镜胃癌手术而言存在着许多优点。研究表明,由具有丰富经验的腹腔镜操作技术的医师操作机器人系统行胃癌手术是安全可行的<sup>[4-6]</sup>。尽管与腹腔镜胃癌手术相比有许多优势,但现在并没有像人们期待的那样广泛用于临床,因为还有许多问题亟待解决。目前机器人胃癌手术存在一些如适应证范围,淋巴结清扫程度,远期疗效循证医学研究不足、费用高等问题需要进一步探索与解决。

### 1 达芬奇机器人系统的发展史及特点

在2000年7月,美国食品药品监督管理局(FDA)批准Intuitive Surgical公司研发的机器人系统应用于临床试验。在2002年,Hashizume等<sup>[7]</sup>第一次在全球报道了应用达芬奇机器人治疗胃癌,并取得了良好的临床效果。我国起步较晚,在

2010年,余佩武等<sup>[8]</sup>在国内成功开展达芬奇机器人辅助胃癌根治术。目前国内多家医院安装了机器人手术系统并成功开展了机器人胃癌手术。相对于腹腔镜来说由于其高清三维手术视野、手术器械的动作拥有7个自由度、消除手震颤、符合人体工学原理、学习曲线短等优势,使该微创手段逐渐被人们所接受。很多学者认为,达芬奇机器人系统能够推动微创外科的进展,并且能够弥补传统腹腔镜手术存在的缺点<sup>[9-10]</sup>,如二维手术视野、医师体位不适、反向操作、易颤抖等。但该系统也存在如触觉反馈体系的缺陷,购置、维护费用高,系统技术复杂性等不足。

### 2 达芬奇机器人胃癌手术的适应证

胃癌手术的方式包括传统的开腹手术、内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)、内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)、单孔或多孔腹腔镜及3D腹腔镜手术、机器人手术等。达芬奇机器人手术系统在早期胃癌的治疗中是安全、可靠的,这一点已经被证实,并被大多数学者广泛认同,但适用范围能否扩大到进展期胃癌患者却一直困扰着人们。到目前为止,学者们做了许多关于胃癌的不同手术方式的非随机对照研究,部分研究见表1。

表 1 胃癌的不同手术方式的部分非随机对照研究情况

作者	发表时间	手术方式	分期	出血量 (mL)	清扫淋巴结数目(枚)	住院时间 (d)	并发症 (%)	病死率 (%)
Woo 等 <sup>[11]</sup>	2011	RvsL	827 例Ia 或Ib, R:236 例;L:591 例	I>R,147.9 >91.6,ss	R>L,39 >37.4	R>L,7.7 >7.0,ss	I>R,13.7 >11.0	L>R,0.4 >0.3
Kim 等 <sup>[12]</sup>	2014	RvsL	R:145 例I,27 例II和III; L:422 例I,59 例II和III	I>R,134.9 >59.8,ss	R>L,37.3 >36.8	R>L,7.1 >6.7	L<R,5.2 <4.2	L>R,0.6 >0
Junfeng 等 <sup>[13]</sup>	2014	RvsL	R:29 例I,36 例II,55 例III; L:115 例I,98 例II,181 例III	I>R,137.6 >118.3,ss	R>L,34.6 >32.7,ss	L>R,7.9 >7.8	L<R,5.8 <4.3	R>L,32.2 >30.1
Procopiuc 等 <sup>[14]</sup>	2016	RvsO	R:9 例II,9 例III; O:15 例II,14 例III	O>R,564.62 >208.26,ss	O>R,25.0 >22.0	O>R,11.0 >8.1,ss	O>R,27.6 >22.2	O=R,0=0

R:达芬奇机器人胃癌根治术组;L:腹腔镜胃癌根治术组;O:开腹胃癌根治术组;ss:差异有统计学意义

表 2 达芬奇机器人淋巴结清扫的部分研究情况

作者	发表时间(年)	手术方式(n)	手术时间(min)	出血量(mL)	淋巴结清扫数目(枚)
Kim 等 <sup>[21]</sup>	2012	R vs. L, 20 vs. 40, 36 vs. 86, 4 vs. 542	R>L>O,226>176>158,ss	O>L>R,182.0>112.0>85.0	O>R>L,40.5>40.2>37.6,ss
Junfeng 等 <sup>[13]</sup>	2014	R vs. L, 120 vs. 394	R>L,234.8>221.3,ss	L>R,137.6>118.3,ss	R>L,34.6>32.7,ss
Noshiro 等 <sup>[22]</sup>	2014	R vs. L, 21>160	R>L,439.0>315,ss	R>L,115.0>96.0	R>L,44.0>40.0

R:达芬奇机器人胃癌根治术组;L:腹腔镜胃癌根治术组;O:开腹胃癌根治术组;ss:差异有统计学意义

从表 1 的数据可以看出,微创手术方式能够减少术中出血,缩短患者住院时间,加快患者康复;对于胃癌的治疗来说,达芬奇机器人胃癌根治术与传统的腹腔镜胃癌根治术在淋巴结清扫程度、住院时间、术后并发症发生率、病死率上大致相似。目前大量回顾性分析认为,机器人胃癌手术的适应证同传统的腹腔镜胃癌手术适应证相似,即早期胃癌<sup>[15]</sup>。国内外学者认为机器人胃癌手术的适应证为: I a 期需行缩小淋巴结清扫(D1 或 D1+)及某些可以根治 I b 和 II a 期行 D2 淋巴结清扫。还有一些特殊的情况也是机器人胃癌手术的适应证:传统的腹腔镜胃癌手术难以完成一些相对复杂和困难的情况,例如,进展期胃癌的 D2 淋巴结清扫、胃全切件或不伴脏器的切除、功能保留性胃癌根治术等<sup>[10,16]</sup>。而我国的《机器人胃癌手术专家共识 2015 版》<sup>[17]</sup>中明确指出机器人胃癌手术适应证是:(1)胃癌肿瘤浸润深度小于或等于 T4a 期;(2)胃癌术前、术中分期为 I、II 期者;(3)对于胃癌手术经验丰富、机器人操作熟练的医师,可用于分期为 III 期者。

达芬奇机器人系统仅仅止步于早期胃癌的治疗是暂时的,关于微创手术方在进展期胃癌中作用的多中心随机对照试验正在研究中,如 KLASS-02-QC<sup>[18]</sup>、KLASS-02<sup>[19]</sup>等。随着该系统的革新,病例、经验的累积,相信未来局部进展期胃癌也可以成为机器人胃癌手术的适应证,能够让更多的胃癌患者受益。因此,有关机器人系统能否用于进展期胃癌的治疗还需要进一步循证医学方面的研究证据提供支持。

3 达芬奇机器人胃癌手术的淋巴结清扫效果

对胃癌侵犯淋巴结规范、合理、彻底清扫是影响患者长期生存期的一个重要因素之一,能够帮助分期及改善预后<sup>[20]</sup>。达芬奇机器人胃癌根治术中淋巴结清扫的安全性、精确性、彻底性一直是学者们的讨论热点和焦点。胃周围的淋巴结清扫是难点和重点,由于传统的腹腔镜自身的限制,D2 淋巴结清扫难度大。因此,很多学者对达芬奇机器人淋巴结清扫情况做了许多相关研究,部分研究见表 2。

2016 年,刘国晓等<sup>[23]</sup>的一篇 Meta 分析显示:机器人组手术时间更长[WMD(95%CI):49.68(35.54~63.82),P=0.000],但术中失血更少[WMD(95%CI):-26.1(-42.90~-9.31),P=0.002]。在远端胃癌切除术和早期胃癌的 Meta

分析结果中,机器人手术清扫淋巴结数目比腹腔镜手术多[远端胃癌,WMD(95%CI):2.23(0.33~4.13),P=0.021;早期胃癌,WMD(95%CI):2.58(1.05~4.12),P=0.001]。

由上述文献可知,达芬奇机器人系统应用于胃癌治疗中,虽然手术时间相对较长,但手术过程中出血较少,受累淋巴结清扫的数量与开腹组相似,却多于腹腔镜组。并且在传统的腹腔镜下清扫某些重要血管或器官周围的区域淋巴结困难时,达芬奇机器人能够利用其优势很好地完成受累淋巴结的清扫,提高 R0 切除率<sup>[10,24]</sup>。

4 达芬奇机器人胃癌治疗的疗效

现在,只有少数的医疗机构将达芬奇机器人系统应用在胃癌的治疗上,原因在于该治疗手段的远期疗效还没有被澄清<sup>[25]</sup>。有关报道达芬奇机器人胃癌根治术的肿瘤学随访的研究也比较少。到目前为止,少有比较开腹组与机器人组远期疗效的随机对照研究。

2014 年,Son 等<sup>[10]</sup>回顾性分析的所有胃中上部癌患者行保脾的全胃切除并行 D2 淋巴结清扫,传统腹腔镜组 58 例,机器人组 51 例,其中位随访期为 70 个月,5 年总生存率分别为 91.1%和 89.5%,差异无统计学意义。Coratti 等<sup>[26]</sup>报道的 98 例达芬奇机器人辅助胃癌根治术后的长期肿瘤学结果,5 年总生存率为 73.3%,其中 I a 期、I b 期、II 期、III 期的 5 年总生存率分别为 100%、84.6%、76.9%、21.5%,IV 期患者术后 8 个月死亡,结果显示与传统开腹手术及腹腔镜手术相当。

达芬奇机器人辅助胃癌手术的短期疗效已经得到了证实和肯定,从上述文献也可得知。由于机器人外科应用于临床时间短,开展的单位也少,手术费用高等,所以进行该技术治疗的病例也少,学者们强调的大量随机对照试验就难以实施。即使如此,仍然需要长时间的随访及大宗病例的多中心临床与传统腹腔镜及开腹胃癌手术的前瞻性随机对照研究才能得出结论。

5 达芬奇机器人胃癌治疗费用问题

目前,达芬奇机器人手术系统设备购买费用及维护费用都比较昂贵,患者所承担的医疗费用也较高。2016 年,韩国的 Kim 等<sup>[27]</sup>发表了一篇对比性文章,其中提到机器人胃癌根治术需要花费 13 432 美元,远远高于腹腔镜胃癌根治术组花费的 8 090 美元。因此,该项技术的普及还面临很大的问题。为

了阐明该先进手术系统的好处,应该对该系统进行成本效益分析。但国内外有关这方面的研究比较少,因此进行相关的对比分析也比较困难<sup>[28]</sup>。国内外研究人员正在进行各种新的手术机器人及其辅助设备、耗材研制,我国也有多家单位正在加紧研制具有自主知识产权的各种手术机器人。相信未来,由于行业竞争将会创造出更多具有高性价比的机器人系统,最终惠及普通百姓<sup>[29]</sup>。

## 6 结 语

微创外科是治疗肿瘤未来的发展趋势。达芬奇机器人系统应用于胃癌的治疗,促进了胃癌微创外科的发展,也符合现代“精准操作”的理念,减小创伤并且获得更好的疗效。如今,已证实机器人胃癌手术是安全可行的,能够彻底地清扫更多的受累淋巴结,短期疗效已得到证实。因此,相信该微创手段在未来极有可能替代腹腔镜胃癌手术。尽管如此,其真正的好处现仍不清楚,需要大量具有说服力的前瞻性随机对照研究、长期的随访来评价达芬奇机器人治疗胃癌的临床疗效及远期肿瘤学结果。

## 参考文献

- [1] 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.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115-132.
- [3] Son T, Hyung WJ. Robotic gastrectomy for gastric cancer [J]. *J Surg Oncol*, 2015, 112(3):271-278.
- [4] Kim MC, Heo GU, Jung GJ. Robotic gastrectomy for gastric cancer; surgical techniques and clinical merits [J]. *Surg Endosc*, 2010, 24(3):610-615.
- [5] Woo Y, Hyung WJ, Pak KH, et al. Robotic gastrectomy as an oncologically sound alternative to laparoscopic resections for the treatment of early-stage gastric cancers [J]. *Arch Surg*, 2011, 146(9):1086-1092.
- [6] Tsuda S, Oleynikov D, Gould J, et al. SAGES TAVAC safety and effectiveness analysis; da Vinci® Surgical System(Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA) [J]. *Surg Endosc*, 2015, 29(10):2873-2884.
- [7] Hashizume M, Shimada M, Tomikawa M, et al. Early experiences of endoscopic procedures in general surgery assisted by a computer-enhanced surgical system [J]. *Surg Endosc*, 2002, 16(8):1187-1191.
- [8] 余佩武, 钱锋, 曾冬竹, 等. 应用达芬奇机器人手术系统治疗胃癌 [J]. *中华消化外科杂志*, 2010, 9(2):114-115.
- [9] Isogaki J, Haruta S, Man-i M, et al. Robot-assisted surgery for gastric cancer; experience at our institute [J]. *Pathobiology*, 2011, 78(6):328-333.
- [10] Son T, Lee JH, Kim YM, et al. Robotic spleen-preserving total gastrectomy for gastric cancer: comparison with conventional laparoscopic procedure [J]. *Surg Endosc*, 2014, 28(9):2606-2615.
- [11] Woo Y, Hyung WJ, Pak KH, et al. Robotic gastrectomy as an oncologically sound alternative to laparoscopic resections for the treatment of early-stage gastric cancers [J]. *Arch Surg*, 2011, 146(9):1086-1092.
- [12] Kim HI, Park MS, Song KJ, et al. Rapid and safe learning of robotic gastrectomy for gastric cancer; multidimensional analysis in a comparison with laparoscopic gastrectomy [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2014, 40(10):1346-1354.
- [13] Junfeng Z, Yan S, Bo T, et al. Robotic gastrectomy versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: comparison of surgical performance and short-term outcomes [J]. *Surg Endosc*, 2014, 28(6):1779-1787.
- [14] Procopiuc L, Tudor S, Manuc M, et al. Open vs robotic radical gastrectomy for locally advanced gastric cancer [J]. *Int J Med Robot*, 2016, 12(3):502-508.
- [15] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3) [J]. *Gastric Cancer*, 2011, 14(2):113-123.
- [16] Uyama I, Kanaya S, Ishida Y, et al. Novel integrated robotic approach for suprapancreatic D2 nodal dissection for treating gastric cancer; technique and initial experience [J]. *World J Surg*, 2012, 36(2):331-337.
- [17] 中国研究型医院学会机器人与腹腔镜外科专业委员会. 机器人胃癌手术专家共识(2015版) [J]. *中华消化外科杂志*, 2016, 15(1):7-11.
- [18] Kim HI, Hur H, Kim Y N, et al. Standardization of D2 lymphadenectomy and surgical quality control (KLASS-02-QC): a prospective, observational, multicenter study [NCT01283893] [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14(1):209.
- [19] Hur H, Lee HY, Lee HJ, et al. Efficacy of laparoscopic subtotal gastrectomy with D2 lymphadenectomy for locally advanced gastric cancer; the protocol of the KLASS-02 multicenter randomized controlled clinical trial [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15(1):355.
- [20] Liu C, Lu Y, Jun Z, et al. Impact of total retrieved lymph nodes on staging and survival of patients with gastric cancer invading the subserosa [J]. *Surg Oncol*, 2009, 18(4):379-384.
- [21] Kim KM, An JY, Kim HI, et al. Major early complications following open, laparoscopic and robotic gastrectomy [J]. *Br J Surg*, 2012, 99(12):1681-1687.
- [22] Noshiro H, Ikeda O, Urata M. Robotically-enhanced surgical anatomy enables surgeons to perform distal gastrectomy for gastric cancer using electric cautery devices alone [J]. *Surg Endosc*, 2014, 28(4):1180-1187.
- [23] 刘国晓, 申伟松, 陈凇, 等. 机器人与腹腔镜胃癌手术临床疗效对比的 Meta 分析 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2016, 19(3):328-333.
- [24] Marano A, Hyung WJ. Robotic gastrectomy; the current state of the art [J]. *J Gastric Cancer*, 2012, 12(2):63-72.
- [25] Obama K, Sakai Y. Current status of robotic gastrectomy for gastric cancer [J]. *Surg Today*, 2016, 46(5):528-534.
- [26] Coratti A, Fernandes E, Lombardi A, et al. Robot-assisted surgery for gastric carcinoma: Five years follow-up and beyond; A single western center experience and long-term oncological outcomes [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2015, 41(8):1106-1113.