

· Meta 分析 ·

直肠癌腹腔镜手术长期疗效并不优于开腹手术:近10年经典随机对照试验的荟萃分析

彭雪婷¹, 朱 琨², 闫 融², 李 康^{2*}¹西安交通大学医学部, 陕西 西安 710061; ²西安交通大学第一附属医院肿瘤外科, 陕西 西安 710061

[摘要] 目的:对近10年已发表的高质量经典随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)进行腹腔镜手术与开腹手术治疗直肠癌的Meta分析。方法:利用电子数据库和手工检索等方法检索Pubmed、Embase、Web of Science、OVID、CNKI、万方数据库及Cochrane Library 2007年1月1日—2018年11月1日的相关研究RCT文献,对所有符合条件的文献进行Jadad质量评分。采用固定效应模型和随机效应模型对直肠癌腹腔镜手术与开腹手术的手术情况及疗效指标进行Meta分析。结果:符合入选标准的RCT文献有14篇共计3 288例患者,腹腔镜手术组与开腹手术组分别为1 779例和1 509例。Meta分析结果显示,直肠癌腹腔镜手术相较于开腹手术的手术时间更长(MD=40.04, 95%CI: 24.07~56.01, $P < 0.05$),术中出血量更少(MD=-98.48, 95%CI: -148.72~-48.25, $P < 0.05$),术中输血率更低(OR=0.30, 95%CI: 0.16~0.55, $P < 0.05$),术后肠功能恢复时间更短(MD=-0.68, 95%CI: -0.98~-0.38, $P < 0.05$),术后住院时间更短(MD=-1.08, 95%CI: -1.49~-0.66, $P < 0.05$),术后发病率更低(OR=0.67, 95%CI: 0.46~0.97, $P < 0.05$),术后切口感染发生率更低(OR=0.52, 95%CI: 0.36~0.77, $P < 0.05$)。但在肿瘤距近切和远切缘距离、淋巴结检出数量、环周切缘阳性率、术后二次手术发生率、术后并发症(肠梗阻、腹部感染、肺部感染、吻合口瘘、吻合口出血、吻合口狭窄)、术后局部复发率、术后3年生存率、术后5年生存率和术后5年无病生存率方面均未见统计学差异。结论:直肠癌腹腔镜手术对比开腹手术,手术时间更长,术中出血量更少,术中输血率更低,术后肠功能恢复时间更短,术后切口感染发生率更低,但在淋巴结获取数目、环周切缘阳性率、局部复发率、3年生存率、5年生存率等长期预后等指标上无差异。

[关键词] 直肠癌;腹腔镜手术;开腹手术;Meta分析**[中图分类号]** R657**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2019)06-932-09

doi: 10.7655/NYDXBNS20190629

Laparoscopic surgery for rectal cancer is not superior to open surgery in long-term efficacy: a Meta-analysis of classic randomized controlled trials in the last 10 years

Peng Xueting¹, Zhu Kun², Yan Rong², Li Kang^{2*}¹Health Science Center, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061; ²Department of Surgical Oncology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

[Abstract] **Objective:** To present a meta-analysis of high-quality published and classic randomized controlled trials (RCTs) in the past decade in comparison to laparoscopic surgery (LS) and open surgery (OS) for rectal cancer. **Methods:** Electronic literature search was performed on PubMed, EMBASE, Web of Science, OVID, CNKI, Wanfang Data and Cochrane Library from January 1, 2007 to November 1, 2018. All eligible RCTs were evaluated based on the Jadad score. We used the fixed effect model (FE) and the random effect model (RE) to analyze this cohort. **Results:** Among all the 14 included studies, a total of 3 288 cases were reported, including 1 779 patients in the LS group and 1 509 patients in the OS group. The results of the Meta-analysis demonstrated the operative time of the LS group was obviously longer than that of the OS group (MD=40.04, 95%CI [24.07, 56.01], $P < 0.05$), LS was associated with less blood loss (MD=-98.48, 95%CI [-148.72, -48.25], $P < 0.05$), fewer blood transfusions (OR=0.30, 95%CI [0.16, 0.55], $P < 0.05$), shorter bowel function recovery times (MD=-0.68, 95%CI [-0.98, -0.38], $P < 0.05$), shorter postoperative hospital stays (MD=-1.08, 95%CI [-1.49, -0.66], $P < 0.05$), fewer postoperative complications (OR=0.67, 95%CI [0.46, 0.97], $P < 0.05$) and fewer wound

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81370069)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: healthlee@gmail.com

infections(OR=0.52,95%CI[0.36,0.77], $P < 0.05$). However, no significant differences between the LS and OS groups were proximal resection margin, radial distal margin, the number of harvested lymph nodes, positive circumferential resection margin (CRM), reoperation, other postoperative complications(ileus, abdominal infection, lung infection, anastomotic fistula, anastomosis bleeding and anastomosis stenosis), local recurrence, 3-year overall survival, 5-year overall survival or 5-year disease-free survival. **Conclusion:** There are no significant differences between LS and OS in terms of the number of harvested lymph nodes, positive CRM, local recurrence or overall survival. More, LS for rectal cancer appears to be safer in blood loss, blood transfusions, bowel function recovery times and wound infections in comparison to OS.

[Key words] rectal cancer; laparoscopic surgery; open surgery; Meta-analysis

[J Nanjing Med Univ, 2019, 39(06):932-940]

随着人们饮食结构的调整和生活环境的改善,直肠癌已成为一种常见疾病。据全国肿瘤登记中心发布的最新数据显示,全国结直肠癌发病数居全国恶性肿瘤发病第3位,死亡数居全国恶性肿瘤死亡第5位^[1]。随着“精准化、功能化、微创化”结直肠外科的发展,直肠癌腹腔镜技术在结直肠外科的应用越来越广泛^[2],但由于直肠解剖位置的特殊性,腹腔镜手术技术难度较大,手术效果目前尚未有统一的观点。焦点主要集中在肿瘤切除的彻底性、复发率、长期生存率及术后生活质量。

近年来,已有荟萃分析显示腹腔镜手术与开腹手术对直肠癌短期疗效如并发症、死亡率的差异不明显^[3-4],但直肠癌腹腔镜手术的长期疗效仍需要进一步单独评估^[5]。在已发表的相关Meta分析文献中,可能存在发表偏倚、未纳入文章原始数据、发表时间在2010年之前等问题。本研究将系统性对近10年已发表的高质量经典随机对照试验进行对比分析,评价腹腔镜手术(laparoscopic surgery, LS)和开腹手术(open surgery, OS)治疗直肠癌的差异,从而为临床合理选择术式提供参考。

1 资料和方法

1.1 检索策略

为确定直肠癌腹腔镜手术与开腹手术相关文献,在以下数据库检索:PubMed、EMBASE、Cochrane Library、CNKI和万方数据库,检索日期为2007年1月1日—2018年11月1日。中文检索词包括“直肠癌”、“腹腔镜手术”、“开腹手术”、“疗效”等;英文检索词包括“rectal cancer”、“rectal carcinoma”、“rectal tumour”、“laparoscopic”、“open surgery”等。检索策略采用主题词与自由词结合的方式,并手工查找已纳入的参考文献,以获得以上检索未发现的相关信息。入选文章及系统评价的参考文献均做二次检索。

纳入文献标准:研究对象为确诊为直肠癌且可手术治疗患者;干预措施为实验组和对照组分别采取腹腔镜手术和开腹手术;为随机对照试验(randomized controlled trial, RCT);主要结局指标至少包括以下1种:手术时间、出血量、肿瘤距近端切缘距离、肿瘤距远端切缘距离、淋巴结检出数量、术后肠功能恢复时间、住院时间、术中输血率、环周切缘阳性率、术后并发症(包括肠梗阻、切口感染、腹部感染、肺部感染、吻合口瘘、吻合口出血、吻合口狭窄)发生率、二次手术发生率、术后局部复发率、术后3年生存率、术后5年生存率。排除标准:非随机对照试验文献;研究设计不合理或数据不可靠;对比结直肠癌腹腔镜及开腹手术的文献,但直肠癌数据未单独列出;文献数据不可提取或全文不可获得者;动物实验或细胞学实验。由2名评价员独立筛选检索到的文献,决定是否纳入。如意见不统一,由双方讨论决定。

1.2 文献质量评价方法

对纳入文献的方法学评价采用Jadad质量评分及Cochrane偏倚风险评估^[6]。主要分为随机序列的产生、分配隐藏、数据完整性及是否选择报告结果。结果分为“高风险”、“低风险”或“不清楚”。由2名评价员独立从文献中按照设计好的表格提取资料。对符合纳入标准的试验提取资料并填写表格,缺乏的资料通过与临床试验的负责人联系予以补充。主要内容包括一般资料:文章题目、作者、发表日期、研究设计类型、文献来源等;研究特征:研究对象的一般情况、基础资料及干预措施等;结局指标:术后肠功能恢复时间、术后并发症发生率(包括肠梗阻、吻合口瘘、吻合口出血、吻合口狭窄、切口感染等)、术后局部复发率、术后3年生存率、术后5年生存率。

1.3 统计学方法

计数资料采用相对危险度(rate ratio, RR)或比

值比(odds ratio, OR)分析统计,计量资料则采取均数差(mean difference, MD)或标准化均数差(standardized mean difference, SMD)分析统计。显著性水准设为 $\alpha=0.05$,取95%可信区间(confidence interval, 95%CI)。统计学异质性检验采用 I^2 检验评估,当纳入文献不存在异质性时($P > 0.05, I^2 < 50%$),采用固定效应模型,当 $P \leq 0.05, I^2 \geq 50%$ 时,采用随机效应模型。所有的统计分析在 Review Manager (version 5.2)软件下完成。

2 结果

2.1 纳入文献

通过关键词检索出1 102篇;通过Endnote系统去重后数量802篇,通过阅读标题及摘要排除内容与本研究不相关560篇,排除2007年前研究160篇,排除回顾性研究、Meta分析60篇,全文阅读18篇,通过文中参考文献人工检索4篇,共筛选出22篇文献进行全文精读,之后8篇文章被剔除,原因如下:1篇未单独列出直肠癌数据;1篇包含研究者数量太少,可能会具有更高的风险偏倚;2篇来自同一样本,去掉重复的1篇;5篇无相关评价指标。最终纳入荟萃分析共14篇文献^[7-20]。

纳入文献的基础资料包括样本类型、样本量、性别比例、年龄、体重指数(body mass index, BMI)、肿瘤病理分期、肿瘤距肛门距离、随访时间等。病例总数为3 288例,腹腔镜手术组(LS组)与开腹手术组(OS组)分别为1 779例和1 509例。平均随访

时间21.0~74.8个月(表1、2)。

2.2 纳入研究质量评估

纳入文献的方法学评价采用Jadad质量评分及Cochrane偏倚风险评估。通过Jadad质量评分,14篇文献评分均 ≥ 3 分。通过Cochrane偏倚风险评估,13篇文献经评估偏倚风险低,1篇文献经评估为中度偏倚(图1)。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 手术情况比较

本研究所有Meta分析结果见表3,森林图见图2。11篇文献报道了手术时间的对比,各研究间存在统计学异质性($I^2=94%, P < 0.05$),采用随机效应模型。Meta结果提示,腹腔镜手术与开腹手术相比,腹腔镜手术时间更长(MD=40.04, 95%CI: 24.07~56.01, $P < 0.05$,图2A)。11篇文献报道了术中出血量的对比,各研究间存在统计学异质性($I^2=99%, P < 0.05$),采用随机效应模型。Meta结果提示,腹腔镜手术与开腹手术相比,腹腔镜手术术中出血量更少(MD=-98.48, 95%CI: -148.72~-48.25, $P < 0.05$,图2B)。3篇文献报道了术中输血率的对比,结果提示,腹腔镜手术与开腹手术相比,腹腔镜手术术中输血率更低(OR=0.30, 95%CI: 0.16~0.55, $P < 0.05$,图2C)。在肿瘤距近切缘距离和肿瘤距远切缘距离方面,腹腔镜手术与开腹手术差异无统计学意义(图2D、E)。在环周切缘阳性率方面,腹腔镜手术与开腹手术差异无统计学意义(图2F)。在淋巴结检出数量方面,腹腔镜手术与开腹手术差异无

表1 纳入研究样本基础资料
Table 1 Base data of included studies

作者	发表时间(年)	患者数		性别(男/女,例)		年龄(岁)		BMI(kg/m ²)	
		LS	OS	LS	OS	LS	OS	LS	OS
Braga等 ^[7]	2007	83	85	55/28	64/21	62.8 ± 12.6	65.3 ± 10.3	—	—
Mirza等 ^[8]	2008	54	38	—	—	—	—	—	—
Sung-Bum Kang等 ^[9]	2010	170	170	110/60	110/60	57.8 ± 11.1	59.1 ± 9.9	24.1 ± 3.2	24.1 ± 3.2
Veenhof等 ^[10]	2010	22	18	16/6	12/6	64(59~74)	67(59~74)	24	25
Li等 ^[11]	2011	113	123	67/46	70/53	56.1 ± 13.9	57.5 ± 14.0	22.2 ± 2.4	22.1 ± 2.3
Gong等 ^[12]	2012	67	71	38/29	40/31	58.4 ± 13.6	59.6 ± 9.4	23.6 ± 2.6	23.4 ± 1.8
邱枫等 ^[13]	2013	82	56	49/33	31/25	63.5	68.3	—	—
van der Pas等 ^[14]	2013	699	345	448/251	211/134	66.8 ± 10.5	65.8 ± 10.9	26.1 ± 4.5	26.5 ± 4.7
Jeong等 ^[15]	2014	170	170	110/60	110/60	57.8 ± 11.1	59.1 ± 9.9	24.08 ± 3.21	24.08 ± 3.20
Fujii等 ^[16]	2014	29	29	16/13	16/13	79.8 ± 3.6	80.1 ± 4.2	22.2 ± 3.0	21.9 ± 3.1
Zhou等 ^[17]	2015	152	254	95/57	151/103	59(24~90)	55(19~86)	22.7 ± 11.1	23.1 ± 9.5
刘英强等 ^[18]	2016	56	56	37/19	39/17	56 ± 12	55 ± 11	—	—
柯昌松等 ^[19]	2016	40	40	20/20	20/20	51.3 ± 1.2	51.3 ± 1.2	—	—
曹广等 ^[20]	2016	42	54	25/17	35/19	50.05 ± 4.09	51.5 ± 4.2	—	—

表2 纳入研究样本肿瘤学资料
Table 2 Oncology data of included studies

作者	手术方式	肿瘤距肛门距离(cm)	TNM病理分期(例)				随访时间(月)
			I	II	III	IV	
Braga 等 ^[7]	LS	9.1	25	16	31	11	53.6
	OS	8.6	24	19	29	13	53.6
Mirza 等 ^[8]	LS	—	18	17	19	—	40.0
	OS	—	10	13	15	—	58.0
Sung-Bum Kang 等 ^[9]	LS	5.6 ± 2.3	9	41	73	2	36.0
	OS	5.3 ± 2.5	6	40	96	3	36.0
Veenhof 等 ^[10]	LS	<12.0	—	—	—	—	—
	OS	<12.0	—	—	—	—	—
Li 等 ^[11]	LS	≤5.0(28.9%);5.1~10.0(71.1%)	24	29	60	—	74.8
	OS	≤5.0(30.9%);5.1~10.0(69.1%)	25	34	64	—	74.8
Gong 等 ^[12]	LS	—	7	46	14	—	21.0
	OS	—	9	49	13	—	21.0
邱枫等 ^[13]	LS	—	—	—	—	—	—
	OS	—	—	—	—	—	—
van der Pas 等 ^[14]	LS	≤5.0(27.3%);5.1~10.0(40.0%);10.1~15.0(32.7%)	231	180	233	4	—
	OS	≤5.0(56.7%);5.1~10.0(13.3%);10.1~15.0(30%)	107	91	125	0	—
Jeong 等 ^[15]	LS	≤3.0(40.6%);3.1~6.0(38.8%);6.1~9.0(20.6%)	25	74	31	40	36.0
	OS	≤3.0(38.2%);3.1~6.0(34.7%);6.1~9.0(27.1%)	35	89	24	22	36.0
Fujii 等 ^[16]	LS	<12.0	—	—	—	—	—
	OS	<12.0	—	—	—	—	—
Zhou 等 ^[17]	LS	≤5.0(34.9%);5.1~10.0(39.5%);10.1~15.0(25.6%)	—	78	74	—	63.0
	OS	≤5.0(37.0%);5.1~10.0(39.8%);10.1~15.0(23.2%)	—	115	139	—	65.0
刘英强等 ^[18]	LS	—	0	10	46	0	—
	OS	—	0	13	43	0	—
柯昌松等 ^[19]	LS	—	—	—	—	—	—
	OS	—	—	—	—	—	—
曹广等 ^[20]	LS	—	9	13	11	9	25.1
	OS	—	8	12	18	16	24.7

统计学意义(图2G)。

2.3.2 术后恢复情况比较

6篇文献报道了术后肠功能恢复时间的对比,各研究间存在统计学异质性($I^2=98\%$, $P < 0.05$),采用随机效应模型。Meta 结果提示,腹腔镜手术与开腹手术相比,腹腔镜手术术后肠功能恢复时间更短(MD=-0.68, 95% CI: -0.98~-0.38, $P < 0.05$, 图3A)。6篇文献报道了术后住院时间的对比,各研究间存在统计学异质性($I^2=81\%$, $P < 0.05$),采用随机效应模型。Meta 结果提示,腹腔镜手术与开腹手术相比,腹腔镜手术住院时间更短(MD=-1.08, 95% CI: -1.49~-0.66, $P < 0.05$, 图3B)。

2.3.3 术后短期疗效比较

11篇文献报道了术后并发症率的对比,各研究

间存在统计学异质性($I^2=61\%$, $P < 0.05$),采用随机效应模型。Meta 结果提示,腹腔镜手术与开腹手术相比,腹腔镜手术术后并发症率更低(OR=0.67, 95% CI: 0.46~0.97, $P < 0.05$, 图4A)。在术后二次手术发生率方面,腹腔镜手术与开腹手术相比差异无统计学意义(OR=1.05, 95% CI: 0.74~1.48, $P > 0.05$)。本研究通过比较分析,纳入术后并发症7种,分别为肠梗阻、切口感染、腹部感染、肺部感染、吻合口瘘、吻合口出血、吻合口狭窄。其中11篇文献报道了术后切口感染发生率的对比,结果提示,腹腔镜手术与开腹手术相比,腹腔镜手术术后切口感染发生率更小(OR=0.52, 95% CI: 0.36~0.77, $P < 0.05$, 图4B)。在术后肠梗阻(OR=0.85, 95% CI: 0.58~1.25, $P > 0.05$)、腹部感染(OR=1.73, 95% CI:



图1 RCT文献Cochrane风险偏倚评估

Figure 1 Cochrane risk of bias assessment tool for RCTs

0.61~4.92, $P > 0.05$)和肺部感染发生率(OR=0.78, 95%CI:0.48~1.27, $P > 0.05$)方面,两组差异无统计学意义。在术后吻合口瘘(OR=1.13, 95%CI:0.79~1.62, $P > 0.05$)、吻合口出血(OR=0.41, 95%CI:0.16~1.03, $P > 0.05$)和吻合口狭窄发生率上(OR=2.13, 95%CI:0.29~15.75, $P > 0.05$),两组差异也无统计学意义。

2.3.4 术后长期疗效比较

8篇文献报道了术后局部复发率的对比, Meta结果提示,腹腔镜手术与开腹手术术后局部复发率差异无统计学意义(OR=0.93, 95%CI:0.69~1.26, $P > 0.05$,图5A)。3篇文献报道了术后3年生存率对比, Meta结果提示腹腔镜手术与开腹手术术后3年生存率差异无统计学意义(RR=1.04, 95%CI:0.99~1.10, $P > 0.05$,图5B)。在术后5年生存率和术后5年无病生存率方面,两组差异无统计学意义(RR=1.02, 95%CI:0.92~1.13, $P > 0.05$ 和RR=1.02, 95%CI:0.88~1.19, $P > 0.05$,图5C、D)。

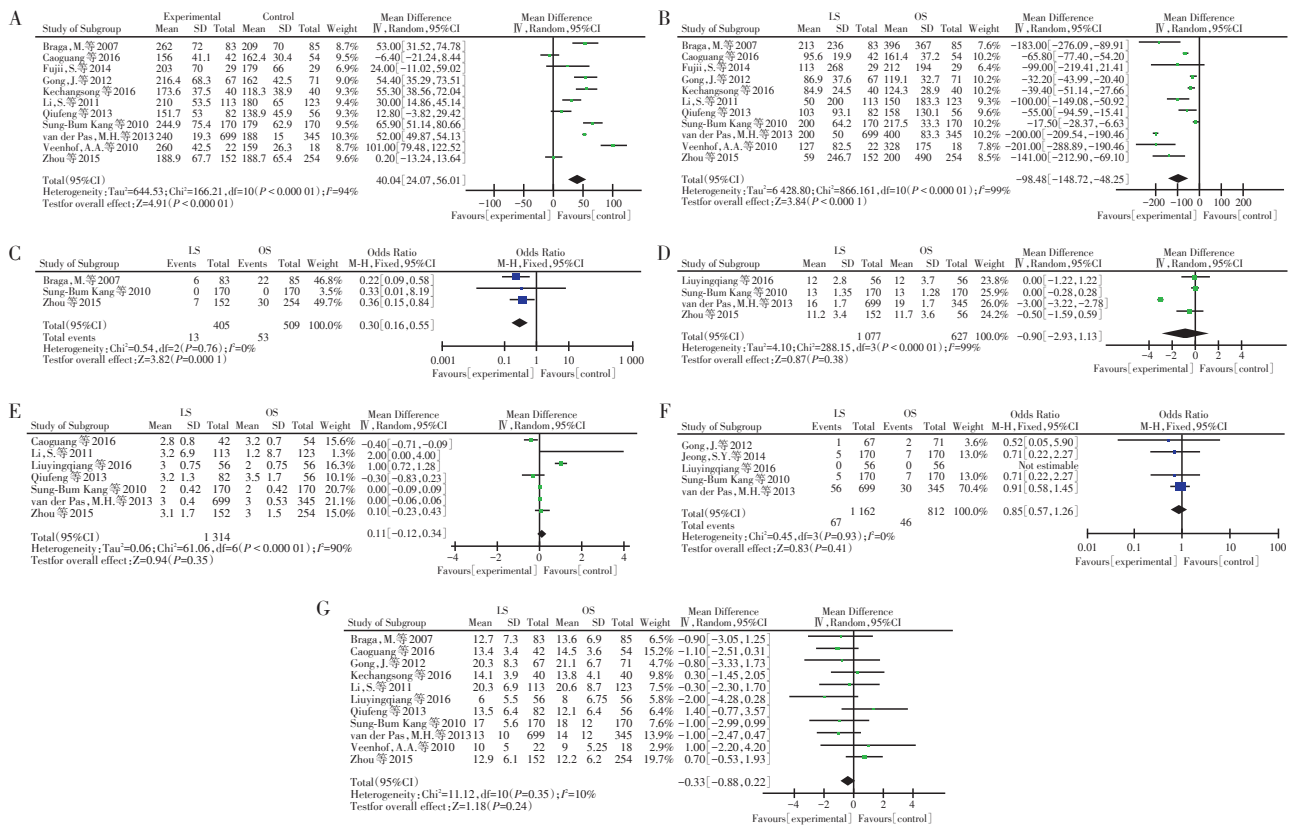
2.4 发表偏倚性

纳入10篇以上研究的漏斗图能直观反映原始

表3 直肠癌腹腔镜手术与开腹手术Meta分析结果比较

Table 3 Results of a meta-analysis comparing laparoscopic with open surgery for rectal cancer

结果	RCT文献(篇)	患者数量(例, LS/OS)	统计模型	OR/MD/RR(95%CI)	HG, P值/I ² 值(%)	P值
手术时间	11	1 499/1 245	R	40.04(24.07~56.01)	<0.000 01/94	<0.000 01
出血量	11	1 499/1 245	R	-98.48(-148.72~-48.25)	<0.000 01/99	0.000 01
术中输血率	3	405/509	F	0.30(0.16~0.55)	0.76/0	0.000 1
肿瘤距近切缘距离	4	1 077/627	R	-0.90(-2.93~1.13)	<0.000 01/99	0.38
肿瘤距远切缘距离	7	1 314/1 058	R	0.11(-0.12~0.34)	<0.000 01/90	0.35
环周切缘阳性率	5	1 162/812	F	0.85(0.57~1.26)	0.93/0	0.41
淋巴结检出数量	11	1 526/1 272	F	-0.33(-0.88~0.22)	0.35/10	0.24
术后肠功能恢复时间	6	1 174/936	R	-0.68(-0.98~-0.38)	<0.000 01/98	<0.000 1
术后住院时间	6	1 139/887	R	-1.08(-1.49~-0.66)	<0.000 1/81	<0.000 01
术后并发症率	11	1 513/1 247	R	0.67(0.46~0.97)	0.004/61	0.04
二次手术发生率	3	952/600	F	1.05(0.74~1.48)	0.60/0	0.79
术后并发症						
肠梗阻	10	1 433/1 205	F	0.85(0.58~1.25)	0.55/0	0.41
切口感染	11	1 385/1 131	F	0.52(0.36~0.77)	0.64/0	0.001
腹部感染	4	581/632	F	1.73(0.61~4.92)	0.36/7	0.30
肺部感染	8	1 176/908	F	0.78(0.48~1.27)	0.87/0	0.32
吻合口瘘	11	1 442/1 178	F	1.13(0.79~1.62)	0.74/0	0.49
吻合口出血	3	378/480	F	0.41(0.16~1.03)	0.80/0	0.06
吻合口狭窄	2	235/339	F	2.13(0.29~15.75)	0.46/0	0.46
术后局部复发率	8	1 380/1 140	F	0.93(0.69~1.26)	0.35/10	0.65
术后3年生存率	3	911/569	F	1.04(0.99~1.10)	0.55/0	0.13
术后5年生存率	3	348/462	F	1.02(0.92~1.13)	0.53/0	0.69
术后5年无病生存率	2	235/339	F	1.02(0.88~1.19)	0.67/0	0.80



A: 手术时间 B: 出血量 C: 术中输血量 D: 肿瘤距近切缘距离 E: 肿瘤距远切缘距离 F: 环周切缘阳性率 G: 淋巴结检出数量。
图2 腹腔镜手术组与开腹手术组手术一般情况比较的森林图

Figure 2 Forest plot of the general situation between laparoscopic surgery group and open surgery group

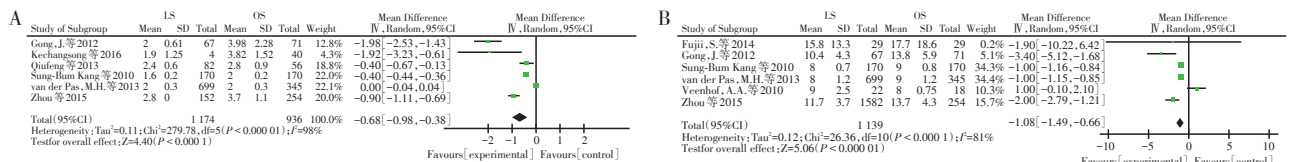


图3 腹腔镜手术组与开腹手术组术后肠功能恢复时间(A)手和术后住院时间(B)比较的森林图

Figure 3 Forest plot of bowel function recovery times (A) and postoperative hospital stays (B) between laparoscopic surgery group and open surgery group

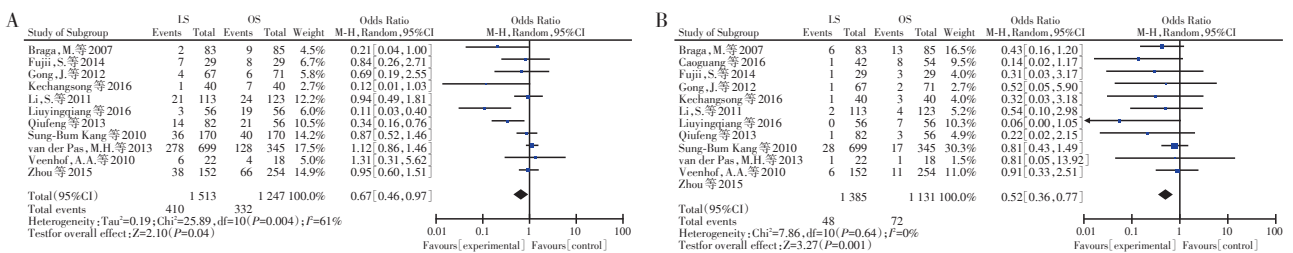


图4 腹腔镜手术组与开腹手术组术后并发症率(A)及切口感染(B)比较的森林图

Figure 4 Forest plot of postoperative complications (A) and wound infections (B) between laparoscopic surgery group and open surgery group

研究效应量的估计值与其样本含量的关系。当存在发表偏倚时,漏斗图表现为不对称分布。本文选取纳入10篇及以上研究的指标,包括手术时间、术

后并发症率、淋巴结检出数量、肠梗阻、切口感染和吻合口瘘进行漏斗图绘制。图中各项研究95%的纳入样本在漏斗图的可信区间内,提示此6项研究

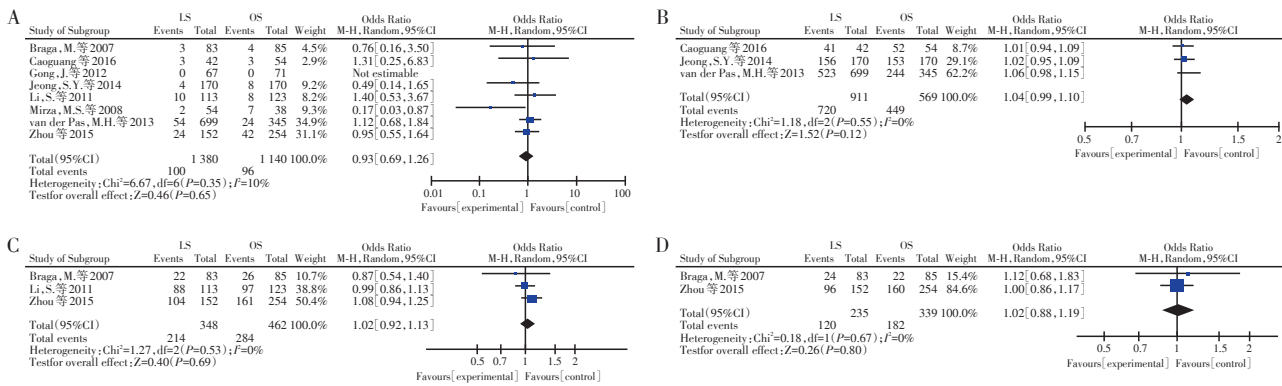
中纳入的样本不存在异质性。除“手术时间”漏斗图中包含一个小样本研究,其余漏斗图中大样本研究集中分布于图形上方,小样本研究集中于图形下方,且大致呈均匀对称分布,提示纳入研究样本不存在发表偏倚或存在发表偏倚的可能性小。纳入研究的发表性偏倚以漏斗图表示(图6)。

3 讨论

腹腔镜手术在结直肠良性疾病上的应用已经得到公认,但在结直肠癌方面的疗效等有待探讨。本研究纳入2007年1月1日—2018年11月1日期间14篇RCT文献。14篇文献经Jadad质量评分均≥3分。参照Cochrane偏倚风险评估,13篇文献低偏倚风险,1篇文献中度偏倚风险。纳入研究病例总数为3 288例,腹腔镜手术组与开腹手术组分别为1 779例和1 509例。平均随访时间21.0~74.8个月。

3.1 手术一般情况比较

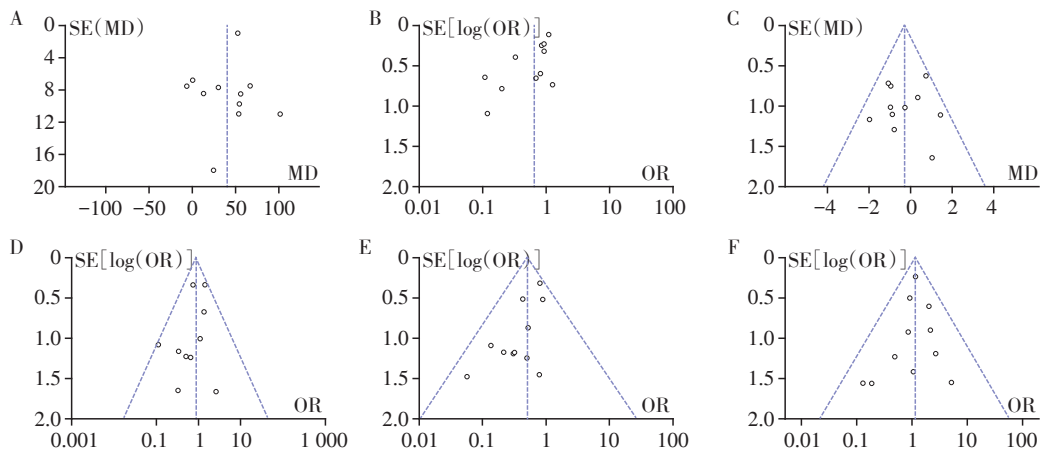
Meta分析结果显示,在手术情况方面,虽然腹腔镜手术在手术时间上长于开腹手术,但在术中出血量及术中输血率方面均低于开腹手术组,差异有统计学意义(P 均 <0.05)。在肿瘤距近切缘距离、肿瘤距远切缘距离、环周切缘阳性率和淋巴结检出数量上二者差异无统计学意义(P 均 >0.05)。但手术时间偏倚较大,存在异质性($I^2=94\%$, $P<0.05$),且与外科医生技能熟练程度、手术环境、病情复杂程度均有一定联系,且随着外科医生技能的进步,在一定程度上缩短腹腔镜手术时间。从术中失血及输血情况来看,腹腔镜手术能明显减少术中失血,但在出血量方面存在异质性($I^2=99\%$, $P<0.05$),考虑与本研究尚未纳入术中出血量过多和中转开腹手术的病例有关,同时也与失血量的统计方式及术中是否使用抗凝药物等有很大程度的关联。有研



A: 术后局部复发率; B: 术后3年生存率; C: 术后5年生存率; D: 术后5年无病生存率。

图5 腹腔镜手术组与开腹手术组手术长期疗效比较的森林图

Figure 5 Forest plot of long-term effects after surgery between laparoscopic surgery group and open surgery group



A: 手术时间; B: 术后并发症率; C: 淋巴结检出数量; D: 肠梗阻; E: 切口感染; F: 吻合口瘘。

图6 发表偏倚的漏斗图

Figure 6 Funnel figure of publication bias

究表明,在结直肠癌手术中,失血量超过800 mL会增加术中并发肠梗阻的可能性,从而导致肿瘤复发而增加手术风险(HR=10.52, 95%CI: 1.36~81.51),但对总体生存期不产生影响^[21]。且术中输血有发生过敏反应等不良反应的可能性,腹腔镜手术在减少术中出血量,减少术中输血率方面明显优于开腹手术。

直肠癌术中淋巴结检出数量、淋巴结术后病理分期对评价患者临床分期及评估预后有重要作用。有研究显示,淋巴结检出阳性数能反映手术的根治性,并且与患者预后相关^[22]。在本研究中,腹腔镜手术和开腹手术在淋巴结检出数量上差异无统计学意义($P > 0.05$)。肿瘤距近切缘距离与肿瘤距远切缘距离能反映肿瘤切除范围,是提高肿瘤患者生活质量与生存率的重要因素,特别是直肠远切缘切除不充分是直肠癌术后局部复发的重要原因之一^[23]。本研究显示腹腔镜手术与开腹手术治疗直肠癌在肿瘤距近切缘距离、肿瘤距远切缘距离方面差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

环周切缘(circumferential resection margin, CRM)是指将整个直肠肿瘤和直肠系膜沿冠状面连续切片,观察肿瘤浸润最深处与直肠系膜切除边界间的最短距离,当该距离小于1 mm时,认为环周切缘阳性^[24]。CRM目前被认为是衡量直肠全系膜切除术是否完整的最好病理学指标,即使在术后进行辅助性放化疗,CRM也是参与肿瘤局部复发、远处转移的重要因素。在1986年到1997年之间的一个回顾性研究显示,84%CRM阴性的直肠癌患者在5年无局部复发,而只有38%CRM阳性的患者在5年无局部复发^[25]。本研究显示腹腔镜手术与开腹手术治疗直肠癌在环周切缘阳性率方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3.2 术后疗效

在术后恢复情况方面,腹腔镜手术的术后肠功能恢复时间、住院时间均少于开腹手术组,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。肠功能恢复时间缩短有助于患者早日进食,加快患者术后恢复,缩短住院时间,减少了发生术后并发症的机会。在术后短期疗效上,腹腔镜手术组术后并发症率更低($P < 0.05$),术后并发症中切口感染发生率低于开腹手术组($P < 0.05$),腹腔镜手术切口长度小于开腹手术,减少了术后切口感染的风险。但在二次手术发生率、其他并发症(肠梗阻、腹部感染、肺部感染、吻合口瘘、吻合口出血、吻合口狭窄)发生率上,两者差

异无统计学意义(P 均 > 0.05)。

相比于短期疗效,肿瘤长期疗效如复发、转移、生存才是关注的焦点,降低复发转移率、改善预后以及提高患者生活质量是直肠癌手术的最终目的,因此,术后5年总体生存率和无疾病生存期是最直接也是最应关注的指标。本研究中腹腔镜手术和开腹手术在术后局部复发率、术后3年生存率、术后5年生存率、术后5年无病生存率方面,差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。且近几年发表的关于直肠癌腹腔镜及开腹手术预后的Meta分析也提示,两者在3年和5年无病生存率与总体生存率上差异无统计学意义^[26-27]。

本研究纳入文献质量尚可,但依旧存在不能克服的发表偏倚,肿瘤位置及分期不同可能影响其手术方式选择等。目前还有正在进行关于腹腔镜手术和开腹手术治疗直肠癌的大规模、多中心随机对照临床研究,期待以后能将更多的研究纳入分析,得到更具说服力的结果。综上所述,本研究提示直肠癌腹腔镜手术对比开腹手术,手术时间更长,术中出血量更少,术中输血率更低,术后肠功能恢复时间更短,术后切口感染发生率更低,但在淋巴结获取数目、环周切缘阳性率、局部复发率、3年生存期、5年生存期等长期疗效上无差异。评估其肿瘤清除及长期肿瘤学疗效仍需更多大宗病例、更严格的RCT研究。

[参考文献]

- [1] 陈万青,李 贺,孙可欣,等. 2014年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中华肿瘤杂志,2018,40(1):5-13
- [2] 贝迪恺,李 军,张苏展. 精确评估分层:结直肠癌外科的发展方向[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2016,36(3):269-273
- [3] Lin Z, Jiang ZL, Chen DY, et al. Short- and long-term outcomes of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2018, 97(50): e13704
- [4] Wu B, Wang W, Hao G, et al. Effect of cancer characteristics and oncological outcomes associated with laparoscopic colorectal resection converted to open surgery: a meta-analysis[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2018, 97(50): e13317
- [5] 杜斌斌,张维胜,杨熊飞,等. 直肠癌腹腔镜手术与开腹手术的疗效比较[J]. 中国肛肠病杂志,2014,34(4):15-17
- [6] Da Costa BR, Beckett B, Diaz A, et al. Effect of standardized training on the reliability of the Cochrane risk of bias

- assessment tool: a prospective study[J]. *Syst Rev*, 2017, 6(1):44
- [7] Braga M, Frasson M, Vignali A, et al. Laparoscopic resection in rectal cancer patients: outcome and cost-benefit analysis[J]. *Dis Colon Rectum*, 2007, 50(4):464-471
- [8] Mirza MS, Longman RJ, Farrokhyar F, et al. Long-term outcomes for laparoscopic versus open resection of non-metastatic colorectal cancer[J]. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2008, 18(5):679-685
- [9] Kang SB, Park JW, Jeong SY, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an open-label randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(7):637-645
- [10] Veenhof AA, Sietses C, von Blomberg BM, et al. The surgical stress response and postoperative immune function after laparoscopic or conventional total mesorectal excision in rectal cancer: a randomized trial[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2011, 26(1):53-59
- [11] Li S, Chi P, Lin H, et al. Long-term outcomes of laparoscopic surgery versus open resection for middle and lower rectal cancer: an NTCLES study[J]. *Surg Endosc*, 2011, 25(10):3175-3182
- [12] Gong J, Shi DB, Li XX, et al. Short-term outcomes of laparoscopic total mesorectal excision compared to open surgery[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(48):7308-7313
- [13] 邱枫, 王今. 腹腔镜与开腹直肠癌手术近期疗效对比[J]. *首都医科大学学报*, 2013, 34(5):689-692
- [14] van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(3):210-218
- [15] Jeong SY, Park JW, Nam BH, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7):767-774
- [16] Fujii S, Ishibe A, Ota M, et al. Short-term results of a randomized study between laparoscopic and open surgery in elderly colorectal cancer patients[J]. *Surg Endosc*, 2014, 28(2):466-476
- [17] Zhou ZX, Zhao LY, Lin T, et al. Long-term oncologic outcomes of laparoscopic vs open surgery for stages II and III rectal cancer: A retrospective cohort study [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(18):5505-5512
- [18] 刘英强, 陈淅涓, 姬社青, 等. 腹腔镜与传统开放手术联合新辅助化疗治疗中低位局部进展期直肠癌的安全性及并发症的比较[J]. *中华实验外科杂志*, 2016, 33(10):2395-2397
- [19] 柯昌松, 向波, 王斌, 等. 腹腔镜手术和传统开腹TME手术在直肠癌患者中的疗效对比观察[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2016, 21(6):880-882
- [20] 曹广, 梁杰雄, 王晓东. 腹腔镜与开腹直肠癌根治术的疗效比较[J]. *中国微创外科杂志*, 2016, 16(7):581-585
- [21] Egenvall M, Morner M, Pahlman L, et al. Degree of blood loss during surgery for rectal cancer: a population-based epidemiologic study of surgical complications and survival [J]. *Colorectal Dis*, 2014, 16(9):696-702
- [22] 郑玮, 张林, 武云龙, 等. N2b期结直肠癌淋巴结转移指标与患者预后的关系[J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(9):679-683
- [23] Kim YW, Kim NK, Min BS, et al. Factors associated with anastomotic recurrence after total mesorectal excision in rectal cancer patients[J]. *J Surg Oncol*, 2009, 99(1):58-64
- [24] 杨国山, 颜朝阳, 任宏凯, 等. 直肠癌腹腔镜手术与开腹手术疗效比较的 Meta 分析[J]. *临床和实验医学杂志*, 2015(16):1367-1372
- [25] Mukkai KD, Wise PE. Importance of surgical margins in rectal cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2016, 113(3):323-332
- [26] Pedziwiatr M, Malczak P, Mizera M, et al. There is no difference in outcome between laparoscopic and open surgery for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis on short- and long-term oncologic outcomes [J]. *Tech Coloproctol*, 2017, 21(8):595-604
- [27] Martinez-Perez A, Carra MC, Brunetti F, et al. Pathologic outcomes of laparoscopic vs open mesorectal excision for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Surg*, 2017, 152(4):e165665

[收稿日期] 2018-12-17