

微创手术与普通开胸手术治疗食管癌的疗效和安全性的 Meta 分析

王志强, 张建华, 王 成, 李 斌, 苟云久

(兰州大学第二医院胸外科, 兰州 700030)

[摘要] 目的 探讨微创手术用于食管癌患者的临床疗效和安全性。方法 计算机检索 Cochrane 图书馆 (2012 年第 4 期)、PubMed、EMBASE、CBM、CNKI、VIP、万方 (截至 2012 年 12 月) 数据库。收集食管癌微创手术的随机对照试验, 采用 Cochrane 系统评价的方法, 提取数据并由 2 名评价者独立评价并交叉核对纳入研究的质量, 对同质研究采用 RevMan 5.0 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 7 个随机对照试验包括 431 例患者。Meta 分析结果显示: ①微创手术与开胸手术在术后生存率、复发率和术后死亡率方面并无差异; ②微创手术组的术中出血量明显低于普通开胸手术 [加权均数差 = -175.33 mL, 95% 可信区间 (-195.57, -155.09) mL]; ③微创手术组患者的手术时间与普通开胸手术无差异; ④微创手术组患者的住院时间明显短于普通开胸手术组 [加权均数差 = -9.14 天, 95% 可信区间 (-16.09, -2.19) 天]; ⑤虽然微创手术与普通开胸手术在胸部、消化道相关并发症以及肺水肿和肺栓塞方面两组之间的差异并无统计学意义, 但微创手术可以明显减少术后肺部感染、吻合口瘘以及声带麻痹的并发症, 而且术后肺功能明显优于普通开胸手术组。结论 微创手术组可以明显减少术中出血量, 缩短术后住院时间, 减少术后肺部感染及术后总并发症发生率, 促进术后肺功能的恢复; 但远期疗效仍需要大样本随机对照研究进一步探索。

[关键词] 食管癌; 微创外科; 随机对照试验; Meta 分析

[中图分类号] R735.1 [文献标识码] A DOI: 10.3969/j.issn.1671-5144.2013.05.011

Minimally Invasive Surgery Compared with Traditional Surgery for Esophageal Cancer: A Meta Analysis

WANG Zhi-qiang, ZHANG Jian-hua, WANG Cheng, LI Bin, GOU Yun-jiu

(Thoracic Surgery, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China)

Abstract: Objectives To evaluate the clinical efficacy and safety of minimally invasive surgery for esophageal cancer. **Methods** We searched the electronic bibliographic databases, including The Cochrane Library, PubMed, EMBASE, CBM, CNKI, VIP and Wanfang databases to assemble the randomized controlled trials (RCTs) of minimally invasive surgery for esophageal cancer. The deadline of the retrieval time was December 2012. Data were extracted and evaluated by two reviewers independently with a designed extraction form. The RevMan 5.0 software was used for meta-analysis on homogeneous studies. **Results** 7 clinical trials involving 431 patients were included. The results of meta-analysis showed: ① There was no significant difference between the two groups in the respect of survival rate, recurrence rate and mortality after surgery; ② Minimally invasive surgery could reduce intraoperative bloodloss [WMD = -175.33 mL, 95% CI (-195.57, -155.09) mL]; ③ There was no significant difference between the two groups in the respect of operating time; ④ Minimally invasive surgery could shorten hospital stay [WMD = -9.14 days, 95% CI (-16.09, -2.19) days]; ⑤ Minimally invasive surgery could reduce the rate of pulmonary infection, anastomotic leakage and vocal cord paralysis; And lung function in minimally invasive surgery was better than traditional thoracotomy. **Conclusion** Evidences showed that minimally invasive surgery could decrease intraoperative bloodloss, the time of postoperative stay, the rate of pulmonary infection, anastomotic leakage and vocal cord paralysis. Further RCT is still needed to evaluate the long-term clinical efficacy of minimally invasive surgery.

Key words: esophageal cancer; minimally invasive surgery; randomized controlled trial; meta-analysis

[作者简介] 王志强 (1979-), 男, 甘肃定西人, 医学硕士, 主治医师, 主要研究方向为普胸外科疾病的微创治疗。

食管癌是我国常见的恶性肿瘤之一,根治术仍是其治疗的有效方法之一。大部分患者仍采用开胸开腹手术进行食管部分切除、胃重建术,手术创伤大,并发症多,术后患者生活质量下降^[1-2]。许多临床研究发现食管癌患者术后呼吸功能明显降低^[3],而且并发症较多,临床工作者不断寻求如何在保证手术质量的前提下降低手术对肺功能的影响,减少并发症的方法。目前胸腔镜手术作为微创外科的主要术式,其发展为食管癌根治术提供了一个新的选择,与传统开胸手术相比,微创手术能降低术后切口疼痛等并发症的发生率,患者痛苦少、恢复快^[4]。有文献报道,微创手术在减少开胸手术创伤、减少心肺功能损伤、保护患者肺功能方面有良好的作用^[5]。在国内胸腔镜下辅助小切口手术治疗食管癌取得了较好的效果,渐渐盛行,而在国外对食管癌的治疗方式选择的差异却很大^[6-7]。

虽然微创手术治疗食管癌日益受到国内外医学界的重视,也开展了大量的研究,然而并不是所有研究结果都相同。因此,有必要采用 Cochrane 系统评价的方法对胸腔镜手术治疗食管癌在临床应用中的效果和安全性进行客观评价,以期为临床使用提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 研究类型

随机对照试验及半随机对照试验。

1.2 研究对象

纳入标准:病理或细胞学检查确诊为食管癌患者,患者食管癌病变部位、病理类型、TNM 分期不限。

排除标准:①伴有严重内科疾患或感染;②同时患第 2 种恶性肿瘤。

1.3 干预措施

微创手术(包括胸腔镜手术和胸腹腔镜联合手术) vs. 普通开胸手术。

1.4 结局指标

主要测量指标:生存率、术后复发率、术后死亡率。

次要测量指标:术中出血量、手术时间、术后住院时间、吻合口瘘、肺部并发症等并发症的发生率以及肺功能。

1.5 检索策略

以食管癌(esophageal cancer)、微创手术(minimally invasive surgery)和开胸手术(thoracotomy)

等检索词分别以主题词和自由词全面检索 Cochrane 图书馆(2012 年第 4 期)、PubMed 及 EMBASE,同时检索中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库。检索时间截止于 2012 年 12 月。并用 Google 等搜索引擎在互联网上查找相关文献,追查已纳入文献的参考文献。

1.6 文献筛选

两位研究者独立阅读所获文献题目和摘要,在排除明显不符合纳入标准的试验后,对可能符合纳入标准的试验阅读全文,以确定是否真正符合纳入标准。两位研究者交叉核对纳入试验的结果,对有分歧而难以确定的试验由第三位研究者决定其是否纳入。缺乏的资料通过电话或信件与作者联系予以补充。

1.7 方法学质量评价和资料提取

所纳入的文献均采用 Cochrane Handbook 5.0.1 评价标准^[8],对其随机方法、分配隐藏、盲法、意向性治疗分析及随访、选择性报告研究结果、偏倚来源六方面进行质量评价。

1.8 统计分析

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.0 进行 Meta 分析。计数资料采用比值比(odds ratio, OR)为疗效分析统计量,计量资料采用加权均数差(weighted mean difference, WMD)或标准化均数差(standard mean difference, SMD)。各效应量均以 95% 可信区间(confidence interval, CI)表示。各纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验。当各研究间有统计学同质性($P > 0.1$, $P < 50\%$),采用固定效应模型;反之,采用随机效应模型。

2 结果

2.1 检索结果

初检文献 113 篇。阅读标题、摘要,排除 81 篇文献,最终纳入 7 个符合纳入标准的关于微创手术对比开胸手术治疗食管癌的随机对照试验,包括 431 例患者。纳入研究的一般特征见表 1。

2.2 方法学质量评价

纳入的 7 个随机对照试验中,仅 2 个研究报道了具体的随机方法^[9,12],1 个研究采用密闭信封进行随机,另 1 个研究则采用计算机产生随机数字表进行随机,其余研究没有报道具体的随机方法,仅有 1 个研究提到了充分的分配隐藏^[12],其余研究均未提及分配隐藏和盲法,见表 2。

表 1 纳入研究一般特征

研究项目	病例数 (M 组/O 组)	性别比例(男/女)		年龄(岁, M 组/O 组)	干预措施		主要测量指标
		M 组	O 组		M 组	O 组	
Nakatsuchi ^[9]	14/22	14/0	20/2	(61.8±8.4)/ (58.9±9.3)	胸腔镜 手术	普通开胸 手术	手术时间、术中出血量、术后引流时间、术后住院日、并发症等
Ide ^[10]	15/15	不清楚		不清楚	胸腔镜 手术	普通开胸 手术	手术时间、术中出血量、胸管引流时间、引流时间、术后住院时间、并发症等
Schoppmann ^[11]	31/31	25/6	21/10	61.5(35.7~74.8)/ 58.6(33.7~76.8)	胸/腹腔 镜手术	普通开胸 手术	手术时间、术中出血量、术后引流时间、术后引流时间、术后住院日、并发症等
Biere ^[12]	59/56	43/16	46/10	62(34~75)/ 62(42~75)	胸/腹腔 镜手术	普通开胸 手术	手术时间、术中出血量、术后引流时间、术后引流时间、术后住院日、并发症等
张华 ^[13]	28/28	20/8	18/10	(44±21)/(45±20)	胸腔镜 手术	普通开胸 手术	患者满意度、并发症等
楼杨勇 ^[15]	32/32	39/25		62±3	胸腔镜 手术	普通开胸 手术	手术时间、术中出血量、引流时间及肺功能等
宁玉林 ^[14]	34/34	21/13	22/12	(34~73)/(36~70)	胸腔镜 手术	普通开胸 手术	胸部手术时间、胸部失血量、肺功能等

M: minimally invasive surgery, 微创手术; O: open surgery, 开胸手术。

表 2 纳入研究质量评价

研究项目	随机及其方法	分配隐藏	盲法	失访/退出	意向性治疗分析	质量分级
Nakatsuchi ^[9]	密闭信封	不清楚	不清楚	无	未描述	B
Ide ^[10]	不清楚	不清楚	不清楚	无	未描述	B
Schoppmann ^[11]	半随机	不充分	不清楚	无	未描述	C
Biere ^[12]	计算机	充分	不清楚	无	未描述	A
张华 ^[13]	不清楚	不清楚	不清楚	无	未描述	B
楼杨勇 ^[15]	不清楚	不清楚	不清楚	无	未描述	B
宁玉林 ^[14]	不清楚	不清楚	不清楚	无	未描述	B

2.3 统计分析结果

2.3.1 术后生存率

仅 1 个研究报告了食管癌术后生存率, 普通开胸手术与微创手术在术后 1、2、3 年总的生存率和无病生存率方面差异均没有统计学意义。

2.3.2 术后复发率

2 个研究报告了食管癌术后复发率^[11,15], 异质性检验结果为 ($P=0.83, I^2=0\%$), 故采用固定效应模型。Meta 分析结果: $OR=0.55, 95\% CI (0.23, 1.34)$, 提示微创手术组与普通开胸手术在食管癌术后复发率方面差异无统计学意义, 见图 1。

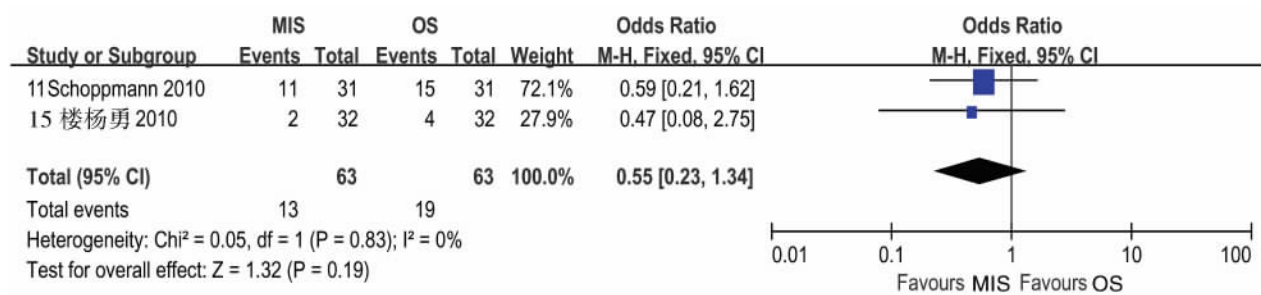


图 1 食管癌术后复发率比较的森林图

2.3.3 术后死亡率

2 个研究报告了食管癌术后死亡率^[11,12], 异质性检验结果为 ($P=0.6, I^2=0\%$), 故采用固定效应模

型。Meta 分析结果: $OR=0.52, 95\%CI(0.52, 5.88)$, 提示微创手术组与普通开胸手术在食管癌术后死亡率方面差异无统计学意义, 见图 2。

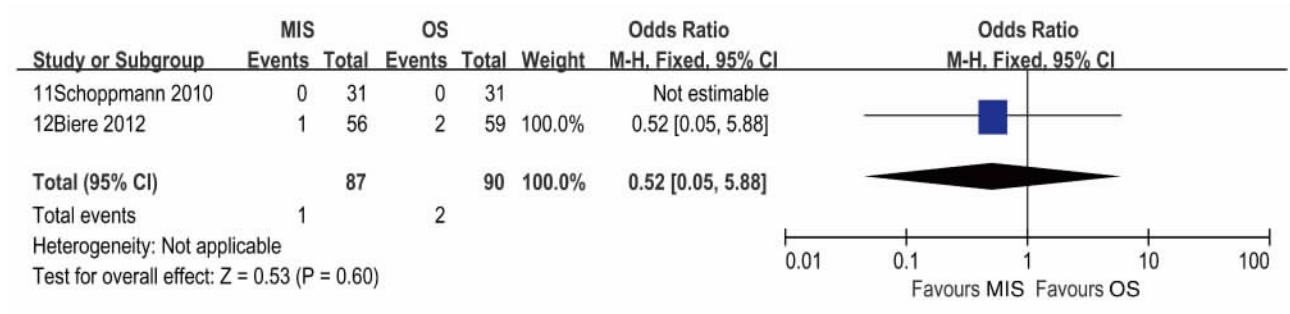


图 2 食管癌术后死亡率比较的森林图

2.3.4 术中出血量

4 个研究报告了微创手术和普通开胸手术中的出血量^[10,12,14-15], 1 个研究结果不完整^[12], 不能进行合并分析, 其余 3 个研究异质性检验结果为 ($P=$

$0.51, I^2=0\%$), 故采用固定效应模型。Meta 分析结果: $WMD=-175.33 \text{ mL}, 95\%CI(-195.57, -155.09) \text{ mL}$, 提示微创手术组患者的手术中出血量明显低于普通开胸手术, 见图 3。

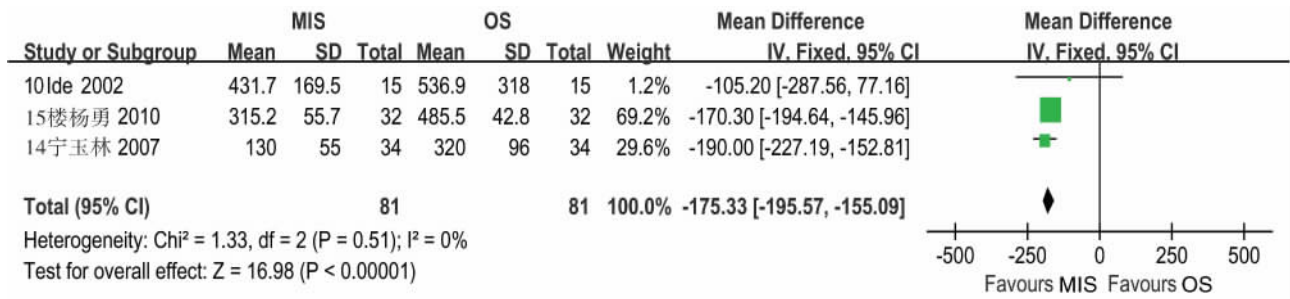


图 3 术中出血量比较的森林图

2.3.5 手术时间

2 个研究报告了微创手术和普通开胸手术的手术时间^[10,15], 异质性检验结果为 ($P<0.000 01, I^2=95\%$), 故采用随机效应模型。Meta 分析结果:

$WMD=-70.43 \text{ 分钟}, 95\%CI(-166.33, 25.47) \text{ 分钟}$, 提示微创手术和普通开胸手术的手术时间差异无统计学意义, 见图 4。

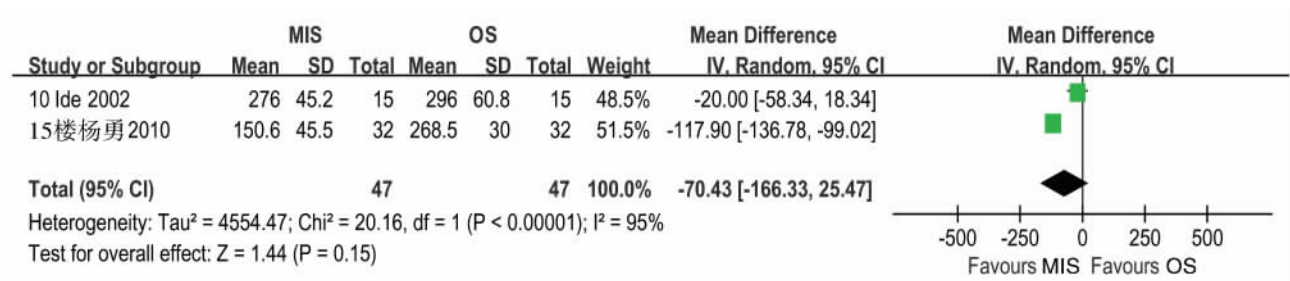


图 4 手术时间比较的森林图

2.3.6 术后住院时间

2 个研究报告了食管癌术后住院时间^[10,15], 异质性检验结果为 ($P=0.003, I^2=89\%$), 故采用随机

效应模型。Meta 分析结果: $WMD = -9.14 \text{ 天}, 95\%CI(-16.09, -2.19) \text{ 天}$, 提示微创手术组患者的住院时间明显短于普通开胸手术组, 见图 5。

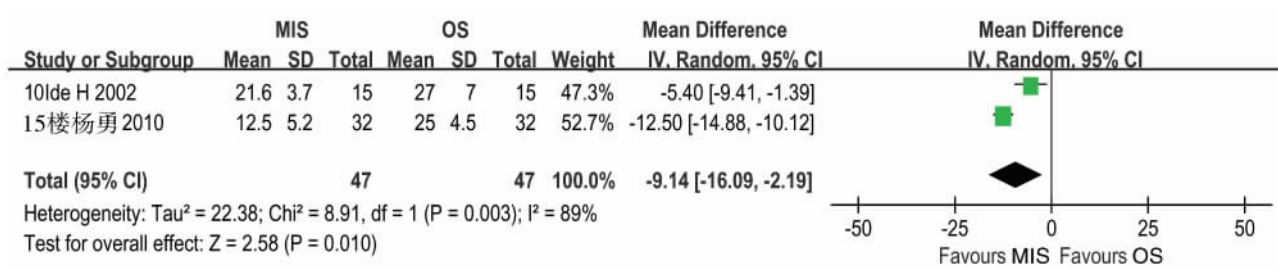


图 5 食管癌术后住院时间

2.3.7 术后并发症

3 个研究报告了微创手术和普通开胸手术后吻合口瘘的发生率^[11-13], 异质性检验结果为 ($P=0.31$, $I^2=15\%$), 故采用固定效应模型。Meta 分析结果: $OR=0.27$, 95%CI (0.11, 0.70), 提示微创手术组患者手术后吻合口瘘的发生率明显低于普通开胸手术组。4 个研究报告了微创手术和普通开胸手术后包括乳糜胸和脓胸等的胸部并发症的发生率^[11-13, 15], 异质性检验结果为 ($P=0.90$, $I^2=0\%$), 故采用固定效应模型。Meta 分析结果: $OR=0.50$, 95%CI (0.19, 1.31), 差异无统计学意义。2 个研究报告了微创手术和普通开胸手术后声带麻痹的发生率^[11-12], 异质性检验结果为 ($P=0.77$, $I^2=0\%$), 故采用固定效应模型。Meta 分析结果: $OR=0.13$, 95%CI (0.04, 0.39), 提示微创手术组患者手术后声带麻痹的发生率明显低于普通开胸手术组。2 个研究报道了肺水肿和肺栓塞的发生率, 差异无统计学意义^[12]。2 个研究报道了术后消化道并发症^[11, 13], 异质性检验结果为 ($P=0.51$, $I^2=13\%$), 故采用固定效应模型。Meta 分析结果: $OR=0.13$, 95%CI (0.02, 1.06), 差异无统计学意义。2 个研究报道了再次手术的发生率^[11-12], Meta 分析结果: $OR=0.69$, 95%CI (0.31, 1.55), 差异无统计学意义。3 个研究报告了微创手术和普通开胸手术后肺部感染的发生率^[11-13], 异质性检验结果为 ($P=0.73$, $I^2=0\%$), 故采用固定效应模型。Meta 分析结果: $OR=0.22$, 95%CI (0.11, 0.45), 提示微创手术组患者手术后肺部感染的发生率明显低于普通开胸手术组。

2.3.8 术后肺功能

3 个采用胸腔镜进行食管癌切除术的研究报道了食管癌术后肺功能的变化^[9, 14-15], 均报道微创手术后患者的肺功能明显优于普通开胸手术组。

3 讨论

本研究通过对 7 个随机对照试验 431 例患者进行 Meta 分析, 结果显示: 对于食管癌患者, 相对于普通开胸手术而言, 使用微创手术并不影响术后总的生存率和无病生存率, 同时在食管癌术后复发和术后死亡率方面, 两者之间也无显著性差异, 说明微创手术可以获得与开胸手术基本相同的治疗效果。采用胸腔镜进行微创手术的术中出血量明显少于普通开胸手术组, 这与微创手术创伤小有很大的关系, 同时纳入研究也报道微创手术组患者输血的比例也明显低于开胸手术组。虽然采用胸腔镜进行微创手术的手术时间与普通开胸组相比并无显著性差异, 但是在术后恢复方面, 微创手术却占很大优势, 可以明显缩短术后患者住院时间。而在并发症方面, 微创手术占更多优势, 虽然在胸部、消化道相关并发症以及肺水肿和肺栓塞方面两组之间的差异并无统计学意义, 然而, 微创手术却可以明显减少术后肺部感染、吻合口瘘以及声带麻痹的并发症。此外, 相比普通开胸手术, 微创手术更有利于术后肺功能的恢复。

本研究纳入的 7 项研究质量评价不高, 6 个为 B 级, 1 个为半随机对照试验, 存在一定方法学质量和结果报道不足的问题, 纳入的 7 个随机对照试验中, 仅 2 个研究报道了具体的随机方法^[9, 12], 1 个研究采用密闭信封进行随机, 另 1 个研究则采用计算机产生随机数字表进行随机, 其余研究没有报道具体的随机方法。另外, 仅有 1 个研究提到了充分的分配隐藏^[12], 其余研究均未对分配隐藏进行明确描述, 可能产生选择和实施偏倚。所有研究均未使用盲法, 但鉴于试验研究的特殊性, 无法对医生和病人采取盲法, 以避免实施偏倚对研究结果的影响, 而且多数测量指标都是客观的。纳入

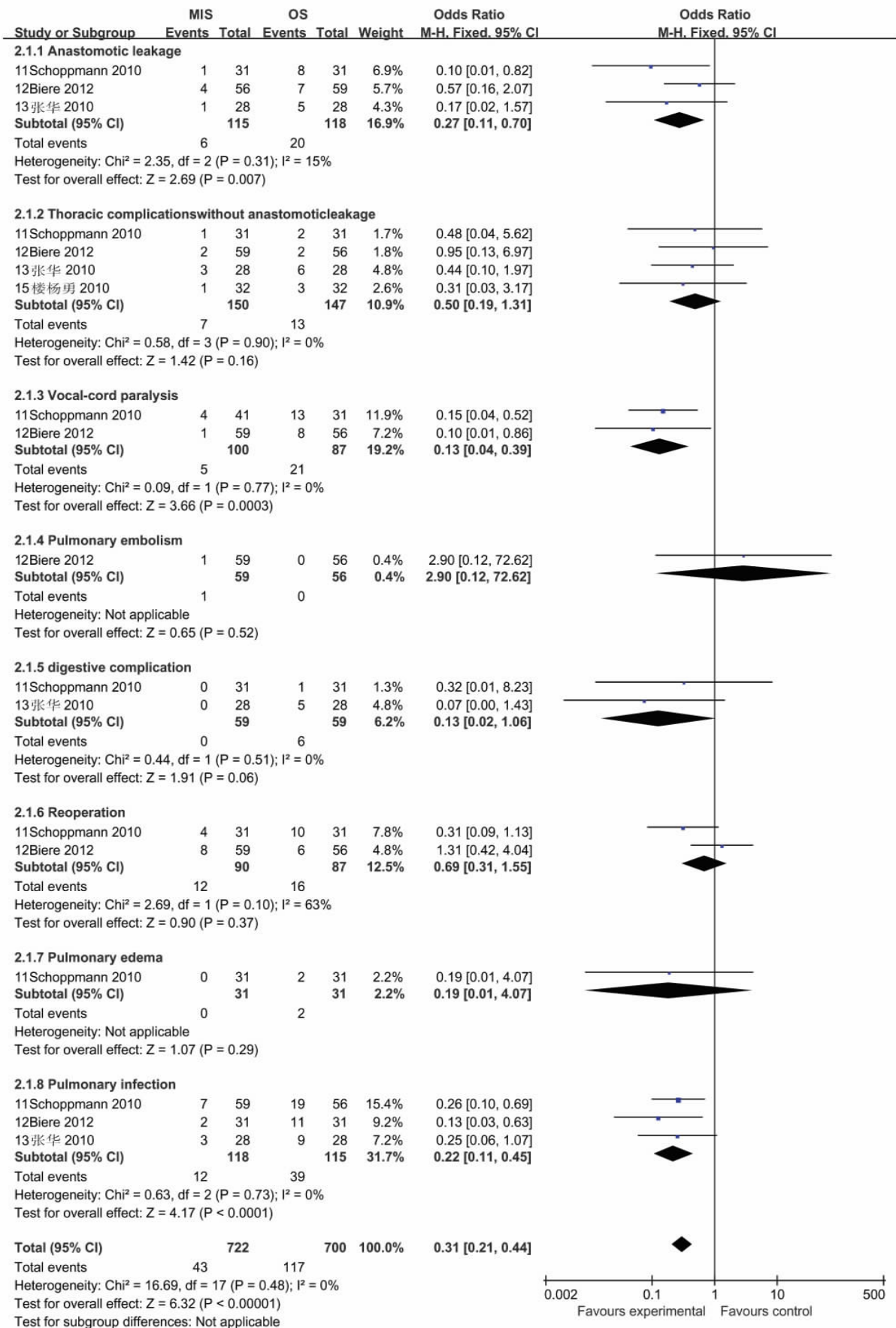


图 6 食管癌术后并发症比较的森林图

研究中患者年龄,性别比例差异,也将造成各研究间存在一定的异质性,均会对研究结果产生一定的影响,而在患者术后生存率方面的报道也严重不足。此外,本研究纳入的 7 项研究中有 2 项来自日本^[9-10],1 项试验来自澳大利亚^[11],1 项试验来自荷兰^[12],其余均来自中国,代表性有限,且总共仅纳入 431 例患者,样本量相对较小。此外,所有研究均未报道微创手术治疗食管癌的学习曲线,微创手术的学习曲线对于临床医生的手术学习和手术适应证的把握具有指导意义^[16-18],老师因素、患者因素、医生个人经验因素都会对术者的学习曲线产生影响,从而引起试验结果的差异。今后关于微创手术治疗食管癌的临床试验应尽可能详细描述试验所采用的随机方法、分配隐藏的实施方式以及微创手术学习曲线的相关指标,选择的指标更要尽可能反应微创手术的长期疗效,也应关注对随访相关结局指标及患者术后生活质量评估,更加详细规范地报道试验数据结果。

虽然电视胸腔镜手术具有创伤小、痛苦轻、疗效可靠的优点,但是由于不同级别医院外科医生胸腔镜手术的熟练程度良莠不齐以及胸腔镜手术学习周期较长限制了胸腔镜的扩展应用。本研究通过 Meta 分析证实,胸腔镜手术可以明显减少食管癌患者术后的并发症,相对于开胸手术,更有利于术后肺功能的恢复。此优势更使一些肺功能较差以及不能耐受常规开胸手术的患者也能够获得手术诊断和治疗的机会,从而进一步扩大了胸腔镜手术的适应证,值得临床推广和应用。

综上所述,对于食管癌患者,胸腔镜手术可以明显减少患者住院时间、术中出血量和术后总的并发症发生率;有助于患者术后早期恢复,而在长期效果方面仍然需要大样本多中心的随机对照试验进一步证实。

[参 考 文 献]

- [1] 田建军,王红岩,李长栓. 食管手术方式的选择[J]. 河南科技大学学报(医学版),2007,25(4):266.
- [2] 谢亮,陈刚,肖朴,等. 左颈右胸腹部正中三切口治疗胸段食管癌的临床应用[J]. 实用医学杂志,2003,19(7):758.
- [3] 郭伟,蒋耀光,王如文,等. 不同术式食管癌根治术前后患者肺功能情况研究[J]. 局解手术学杂志,2009,18(2):96-98.
- [4] Mouroux J, Venissac N, Leo F, et al. Surgical treatment of diaphragmatic eventration using video-assisted thoracic surgery: A prospective study[J]. Ann Thorac Surg, 2005,79(1):308-312.
- [5] Yamamoto S, Kawahara K, Maekawa T, et al. Minimally invasive esophagectomy for stage and esophageal cancer[J]. Ann Thorac Surg, 2005,80(6):2070-2075.
- [6] Taguchi S, Osugi H, Higashino M, et al. Comparison of three-field esophagectomy for esophageal cancer incorporating open or thoracoscopic thoracotomy[J]. Surg Endosc, 2003,17(9):1445-1450.
- [7] Osugi H, Takemura M, Higashino M, et al. A comparison of video-assisted thoracoscopic oesophagectomy and radical lymph node dissection for squamous cell cancer of the oesophagus with open operation[J]. Br J Surg, 2003,90(1):108-113.
- [8] Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.1 [updated September 2008]. The Cochrane Collaboration, 2008. Available from: www.cochrane-handbook.org.
- [9] Nakatsuchi T, Otani M, Osugi H, et al. The necessity of chest physical therapy for thoracoscopic oesophagectomy[J]. J Int Med Res,2005,33(4):434-441.
- [10] Ide H, Narumiya K, Eguchi R, et al. Radical surgery with mini-thoracotomy for esophageal cancer[J]. Nihon Geka Gakkai Zasshi, 2002,103(4):348-353.
- [11] Schoppmann SF, Prager G, Langer FB, et al. Open versus minimally invasive esophagectomy: A single-center case controlled study[J]. Surg Endosc, 2010,24(12):3044-3053.
- [12] Biere SS, van Berge Henegouwen MI, Maas KW, et al. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: A multicentre, open-label, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2012,379(9829):1887-1892.
- [13] 张华. 食管癌 56 例根治术疗效观察及并发症处理[J]. 中外医疗,2010,29(19):26-27.
- [14] 宁玉林,郭金成,赵国强,等. 胸腔镜下食管癌手术对术后早期肺功能影响的临床研究[J]. 中国内镜杂志,2007,13(3):302-304.
- [15] 楼杨勇,吴跃明,冯江,等. 胸腔镜下食管癌手术对术后早期肺功能影响的临床研究[J]. 中国内镜杂志,2010,16(12):1250-1252.
- [16] Ahlberg G, Kruuna O, Leijonmarck CE, et al. Is the learning curve for laparoscopic fundoplication determined by the teacher or the pupil? [J]. Am J Surg, 2005,189(2):184-189.
- [17] Ahlberg G, Heikkinen T, Iselius L, et al. Does training in a virtual reality simulator improve surgical performance? [J]. Surg Endosc, 2002,16(1):126-129.
- [18] Hassan I, Alkhwaga M, Gerdes B, et al. Training of laparoscopic skills with virtual reality simulator: A critical reappraisal of the learning curve [J]. International Cong Series, 2005,1281:1370.

[收稿日期] 2012-01-31