

·论著·

结肠癌完整结肠系膜切除术的可行性与安全性的 Meta 分析

谢勇 王君辅 胡林 李红浪

【摘要】目的 评价结肠癌完整结肠系膜切除术(CME)的可行性与安全性。**方法** 计算机检索万方、CNKI、CBM、维普、PubMed、Medline、OVID、Elsevier、ISI Web of Knowledge 平台(SCI、ISIP、CCR、IC) 和 Cochrane 等近 5 年来公开发表的有关 CME 与传统结肠癌手术的随机对照试验(RCT) 或非随机对照试验(RNT) 文献, 严格按标准筛选后, 评估文献质量并提取数据资料, 最后用 Review Manager 5.1 软件进行系统评价。**结果** 共纳入 8 篇非随机对照试验文献。计有病例 1209 例, 其中 CME 组 615 例, 对照组 594 例。Meta 分析结果显示:(1)CME 在术中出血量少于传统手术 ($WMD=-13.05, 95\%CI:-25.03 \sim -1.07, P=0.03$), 在手术时间上两组差异无统计学意义 ($WMD=0.46, 95\%CI:-26.50 \sim 27.41, P=0.97$); (2)CME 在术后病理标本淋巴结检出数、平均切除结肠长度和系膜面积以及营养血管长度等方面均优于传统结肠癌手术(分别为 $P<0.01, P<0.01, P<0.01$ 和 $P<0.05$); (3)两组术后首次排气时间和住院时间差异无统计学意义 ($P=0.87, P=0.05$); (4)CME 并没有增加手术并发症发生率($P=0.74$)。**结论** CME 符合胚胎解剖学、肿瘤外科学和精细外科学理念, 安全、可行, 有望成为结肠癌规范化手术方式。

【关键词】 结肠肿瘤; 完整结肠系膜切除; Meta 分析

A meta-analysis of feasibility and safety in complete mesocolic excision for colon cancer Xie Yong, Wang Junfu, Hu Lin, Li Honglang. The Second Department of Gastrointestinal Surgery, The Second Affiliated Hospital, Nanchang University, Nanchang 330006, China

Corresponding author: Li Honglang, Email: lihonglang6802@163.com

【Abstract】Objective To systematically assess the feasibility and safety of complete mesocolic excision(CME) for colon cancer. **Methods** A computer-based online research of prospective, randomized or nonrandomized, controlled studies addressing CME versus traditional surgery published in the last five years was performed in electronic databases (Wanfang Database, China National Knowledge Infrastructure, Chinese Medical Current Contents, VIP, PubMed, Medline, Ovid, Elsevier, ISI Web of Knowledge, Cochrane Database of Systematic Reviews). With strictly screening according to the standard, the quality of studies was evaluated. Selective trials were analyzed by the Review Manager 5.1 software. **Results** A total of eight nonrandomized clinical trials, involving a total of 1209 patients (615 patients in CME group and 594 patients in control group), were identified. Meta-analysis showed that the intraoperative blood loss in CME group was less than that in control group [$WMD=-13.05, 95\%CI: -25.03 \text{ to } -1.07, P=0.03$]. No significant difference in the operation time was found [$WMD=0.46, 95\%CI: -26.50 \text{ to } 27.41, P=0.97$], and significant differences in the number of lymph node retrieved from postoperative pathologic specimens, the average length of large bowel resected, the area of mesentery resected, and the high vascular ligation were revealed between two groups. Besides there were no significant differences in the time to first flatus and the hospital

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2014.01.016

作者单位:330006 南昌大学第二附属医院胃肠外二科

通信作者:李红浪, Email: lihonglang6802@163.com

stay between two groups ($P=0.87$, $P=0.05$). The postoperative complication morbidity did not increase in CME group as compared to control group ($P=0.74$). **Conclusion** CME is safe and effective in accordance with the concept of embryonic anatomy, oncological surgery and delicate surgery, and is expected to become a standardization operation method for colon cancer.

【Key words】 Colonic neoplasms; Complete Mesocolic Excision; Meta-analysis

1982 年 Heald 等^[1]提出的全直肠系膜切除术(TME)至今已成为全球公认的直肠癌手术金标准,使直肠癌患者的 5 年生存率得到明显提高,甚至在丹麦等国家超过了结肠癌患者的生存率^[2-3]。2009 年,Hohenberger 等^[4]提出了完整结肠系膜切除或全结肠系膜切除术(complete mesocolic excision,CME)作为结肠癌规范化手术的概念,并在世界范围内广泛开展。与传统结肠癌根治术相比,CME 具有明显的肿瘤根治优势,但是人们对其安全性及可行性仍存在广泛争议。在此,我们通过检索近 5 年来有关完整结肠系膜切除术对比传统手术的文献,并对文献中相关指标进行 Meta 分析,以进一步证明完整结肠系膜切除手术的安全性及可行性。

资料与方法

一、文献纳入与排除标准

检索近 5 年来国内外关于结肠癌患者行完整结肠系膜切除术(开腹或腹腔镜)与传统结肠癌根治手术的随机对照研究(randomized controlled trial, RCT)和回顾性非随机对照研究(retropective non-randomized trial, RNT)文献。

具体纳入标准:(1)经病理学或组织学证实为结肠癌,并接受根治手术的患者;(2)比较 CME 与传统结肠癌切除术的术中情况、术后标本比较、术后恢复情况、并发症和 3 年生存率及复发率的文献;随机对照研究和回顾性非随机对照研究均可入选;(3)入选研究必须明确记录手术方式为“CME”和“传统结肠癌切除手术”; (4)原始文献需提供完整数据。

排除标准:(1)无对照组的单向研究;(2)有远处器官转移和异时多源瘤;(3)有严重基础疾病的患者;(4)统计学处理方法违反原则或不合理;(5)重复发表的文献;(6)未能提供有效数据、或未提供全文的文献。

二、文献检索

英文数据库以“colonic neoplasm”、“colonic cancer”、“complete mesocolic excision”等为检索词,

中文数据库以“结肠肿瘤”、“结肠癌”、“结肠系膜切除”和“完整结肠系膜切除”等为检索词,计算机检索万方、CNKI、CBM、维普、PubMed、Medline、OVID、Elsevier、ISI Web of Knowledge 平台(SCI、ISIP、CCR、IC)和 Cochrane 等数据库,时间限定为 2009—2013 年。手工检索相关文献的参考文献,并进行扩大检索,确定无漏检。

三、文献质量评价

由两名研究者独立对符合纳入标准的文献进行筛选、质量评价和资料提取,并交叉核对。若遇分歧,通过讨论或征求第 3 名研究者的意见协助解决。

四、数据提取

所有数据均由 2 名研究人员独立提取,为避免主观偏见,资料提取时隐去作者姓名、论文发表的期刊名、年份及国家。从每篇文献中提取如下数据:第一作者、发表年份、疗效观察指标。

五、统计学方法

采用 Review Manager 5.1 软件进行 Meta 分析,对资料进行合并及异质性检验。若数据间无明显异质性($I^2 \leq 50\%$),采用固定效应模式(fixed effects model),若异质性($I^2 > 50\%$),则采用随机效应模式(random effects model)计算合并效应量。二分类变量采用相对危险度(RR),对度量衡单位相同的连续性变量采用加权均数差值(WMD),对度量衡单位不相同的连续性变量采用标准化均数差值(SMD),各效应量均以 95% CI 表示。

结 果

一、纳入研究的一般情况及质量评价

最初共检索出 487 篇文献,按纳入与排除标准逐篇查阅、分析和评价,并从引用文献进行扩大检索,纳入 11 项研究,经商议后决定剔除其中 3 篓^[5-7]国内低质量杂志发表文献,因目前尚无随机对照研究,最终纳入 8 项研究,均为回顾性对照研究。其中 5 篓^[8-12]为英文文献,3 篓^[13-15]为中文文献。文献[10-12]为同一作者文章,文献[10]为来自丹麦国家的

几家医院CME组与对照组比较研究;文献[11]为来自德国Erlangen医院实施CME与英国传统手术的比较研究;文献[12]为来自欧洲与两个日本中心研究比较,与文献[11]CME组存在重复可能,但因其对照组不存在重叠病例,方法学上仍有意义,予纳入比较。病例总数1209例,CME组615例,对照组594例。为避免混淆,文献[10]以第2作者Sutton作为文献标志。本文采用Newcastle-Ottawa质量评价标准^[16]。评价后得分越多质量越好,0~4分为低质量研究,5~9分为高质量研究,一般至少5分以上的研究可以被纳入Meta分析^[17]。纳入文献基本资料见表1。

二、疗效评价

1. 术中情况:术中出血量和手术时间在不同的研究间表现出异质性,分别为($P=61\%$, $I^2=93\%$),采用随机模型进行检验。其中4项研究^[8,13-15]报道了术中出血量,结果显示,CME组术中出血明显少于对照组[$WMD=-13.05$, $95\%CI:-25.03\sim-1.07$, $P=0.03$],见图1。有3项研究^[9,13,15]报道了手术

时间,结果显示,两组手术时间的差异无统计学意义[$WMD=0.46$, $95\%CI:-26.50\sim27.41$], $P=0.97$],见图2。

2. 术后标本情况:淋巴结检出数、切除结肠长度、系膜面积和营养血管长度在本文纳入的研究间均存在不同程度异质性,采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,CME组淋巴结检出数明显多于对照组[$WMD=1.48$, $95\%CI:1.35\sim1.61$, $P<0.00001$],见图3^[8-15]。其中文献[10-12]对术后病理标本的平均切除结肠长度、系膜面积和营养血管长度进行记录和比较,结果显示,两组上述指标的差异具有统计学意义(分别为 $P=0.0004$, $P<0.00001$ 和 $P=0.04$)。见图4、图5和图6。

3. 术后恢复情况:有5篇文献^[8-9,13-15]报道了术后恢复相关情况,但由于文献[8]采用统计方法不一致,文献[9]未提供具体数据,故均予以排除;结果显示,两组术后首次排气时间($P=0.87$)和住院时间($P=0.05$)的差异均无统计学意义。见图7和图8。

表1 纳入文献基本资料及观察指标情况表

文献作者	发表年	Newcastle-Ottawa 评分 ^a	病例数		术中情况 ^a		术后标本情况 ^a		
			CME组	对照组	出血量	手术时间	淋巴结检出数	平均切除结肠长度	结肠系膜面积
Bertelsen ^[8]	2011	5	93	105	1	0	1	0	0
Cassiano ^[9]	2012	7	77	33	0	1	1	0	0
Sutton ^[10]	2010	6	93	170	0	0	1	1	1
West ^[11]	2010	7	49	40	0	0	1	1	1
West ^[12]	2012	5	136	118	0	0	1	1	1
金留根 ^[13]	2012	5	82	59	1	1	1	0	0
田颖 ^[14]	2012	6	31	31	1	0	1	0	0
高志冬 ^[15]	2012	6	54	38	1	1	1	0	0
文献作者	术后恢复情况 ^a					远期疗效 ^a			
	排气排粪时间	进食时间	住院时间	手术后并发症 ^b	手术死亡	局部复发	伤口复发	远处复发	3年生存情况
Bertelsen ^[8]	0	0	1	CME组21例 对照组21例	CME组6例 对照组8例	0	0	0	0
Cassiano ^[9]	0	0	-	-	0 vs 0	0	0	0	0
Sutton ^[10]	0	0	0	0	0	0	0	0	0
West ^[11]	0	0	0	0	0	0	0	0	0
West ^[12]	0	0	0	0	0	0	0	0	0
金留根 ^[13]	1	0	1	CME组4例 对照组3例	两组均为0例	0	0	0	0
田颖 ^[14]	1	1	1	CME组7例 对照组6例	两组均为0例	0	0	0	0
高志冬 ^[15]	1	0	1	CME组9例 对照组7例	两组均为0例	0	0	0	0

注:^a表中的“1”表示文献中有相关指标数据;“0”则否;“-”表示无具体数据出示;^b手术后并发症包括吻合口瘘、尿路感染、肺部感染、伤口感染、腹腔出血、深静脉血栓、肠梗阻、再次手术和淋巴漏等

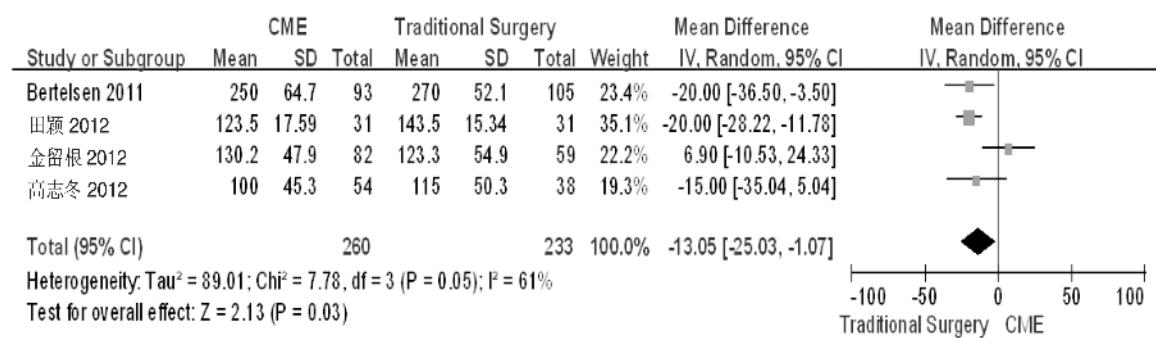


图 1 CME 组与对照组术中出血量的比较

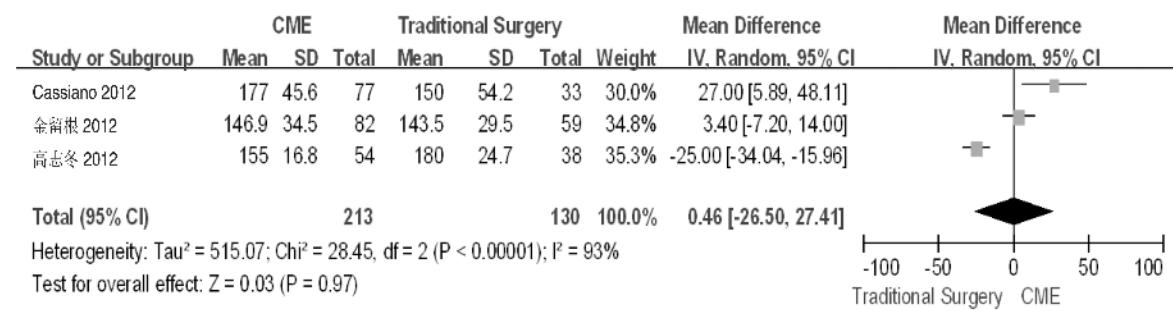


图 2 CME 组与对照组手术时间的比较

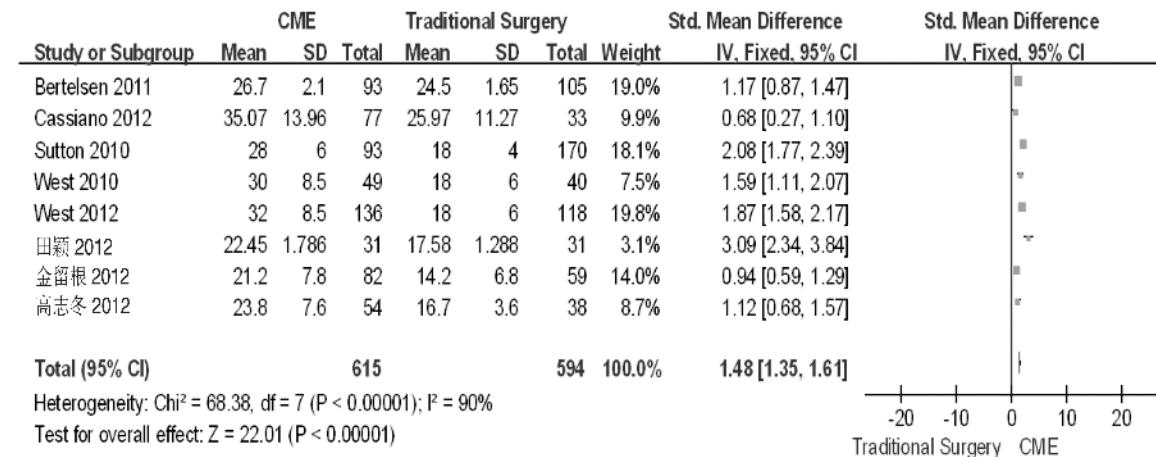


图 3 CME 组与对照组淋巴结检出数的比较

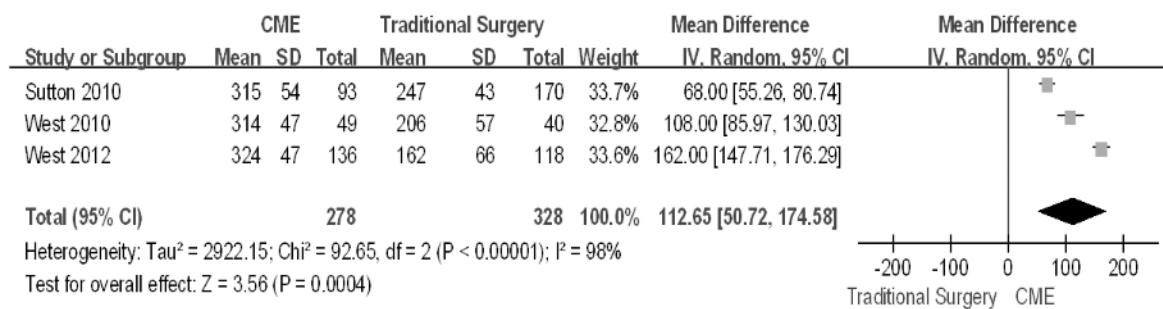


图 4 CME 组与对照组平均切除结肠长度的比较

4. 手术后并发症和死亡率:5 篇文献^[8-9,13-15]记录了手术后并发症和死亡率,其中仅文献[8]报道了 CME 组死亡 6 例,对照组死亡 8 例,两组差异无统计学意义($P=0.75$)。其他文献中均无死亡病例,而两组手术并发症发生情况比较,差异无统计学意义($P=0.74$)。见图9。

讨 论

通过本次 Meta 分析证实,结肠癌患者行完整结肠系膜切除术是可行而安全的。与传统结肠癌根治手术相比,CME 能够取得明显的优势,它要求结肠系膜的完整切除、营养血管的高位结扎(central

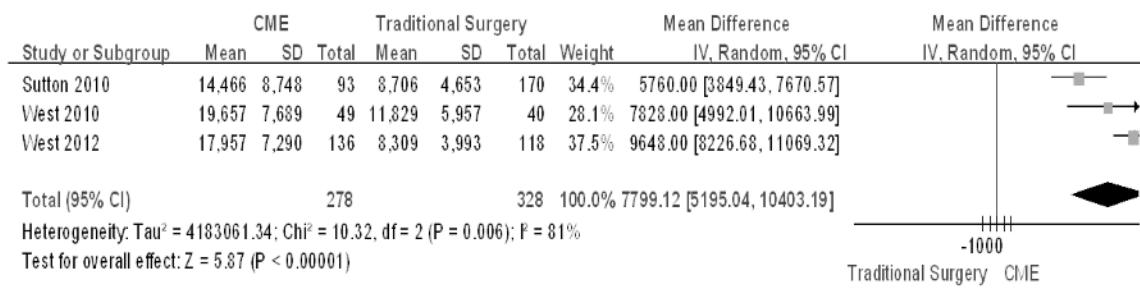


图 5 CME 组与对照组切除结肠系膜面积的比较

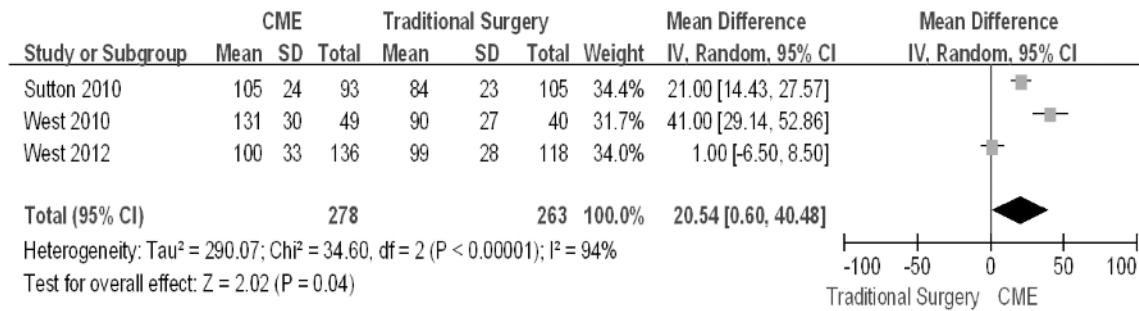


图 6 CME 组与对照组营养血管长度的比较

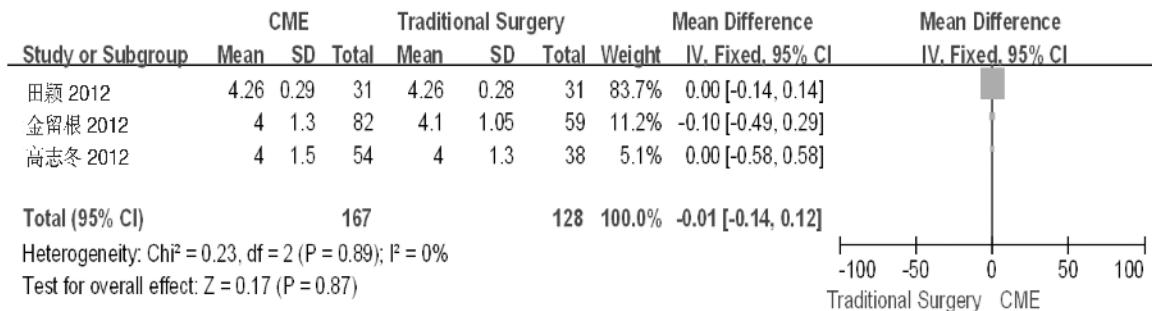


图 7 CME 组与对照组术后首次排气时间的比较

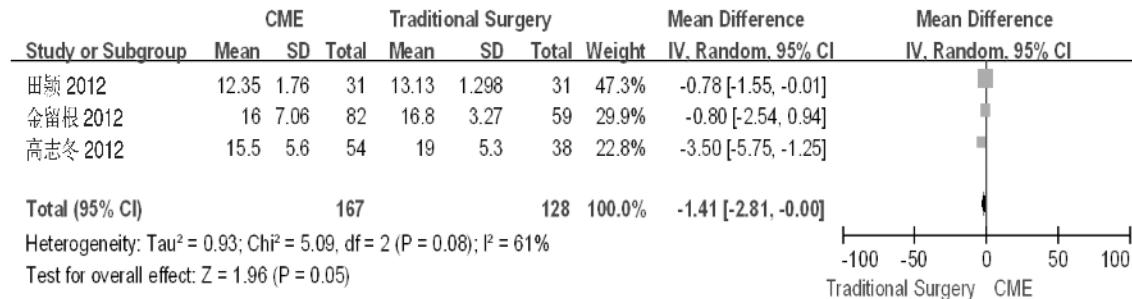


图 8 CME 组与对照组住院时间的比较

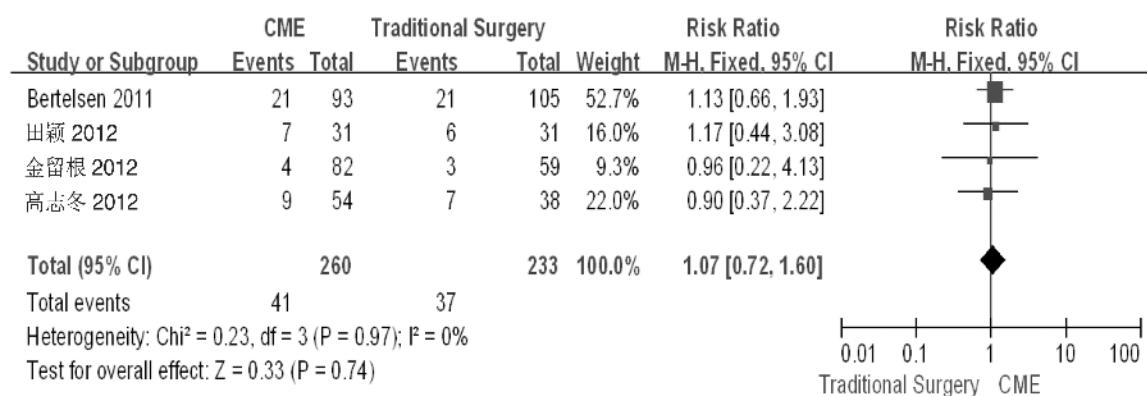


图 9 CME 组与对照组术后并发症发生率的比较

vascular ligation, CVL)以及足够的淋巴结清扫^[4]。理论上, 应该可以达到同 TME 直肠癌根治一样的远期疗效。CME 和 CVL 不是传统结肠癌根治术上的扩大范围切除, 而是基于胚胎解剖学、肿瘤根治学和精细外科学等之上的手术理念, 具有科学性, 符合临床发展方向。

CME 和 CVL 的手术操作要点:(1) 结肠系膜的完整切除: 现代胚胎解剖学认为, 升结肠、降结肠甚至横结肠也由脏层筋膜包裹, 与后方壁层筋膜之间存在间隙(如结肠后 Toldt 间隙、胰十二指肠前间隙和网膜囊), 从层间隙进行手术可以保证脏层筋膜的完整, 防止结肠系膜破裂造成肿瘤播散和脱落残留; 又由于该层间隙为疏松结缔组织, 无血管走行, 手术时能够减少出血等并发症。本 Meta 分析也证实了这点。(2) 营养血管的高位结扎: 高位结扎是保证合理区域淋巴结清扫的重要措施, 要求解剖至营养血管的上一级主干, 同时注意其中变异血管裸化解剖及辨认, 并且随着血管外科技术水平的提高, 在处理根部血管已经相对容易和简单, 从而实施 CME 也不会增加出血, 是完全可行而安全的。(3) 淋巴结的最大化清扫: 通过实施完整结肠系膜切除和营养血管的高位结扎, 从而获得最大化的淋巴清扫。West 等^[18]研究表明, I 期和 II 期结肠癌患者的淋巴结检出率差异不明显, 但对于 III A 和 III B 期患者, 淋巴结检出率明显升高。Schumacher 等^[19]研究表明, 对 III 期结肠癌患者, 其阳性淋巴结检出率是影响无瘤生存的独立因素。近 5 年来, 越来越多的研究表明, 淋巴结清扫数量逐渐成为影响结肠癌患者预后的独立因素, 甚至阴性淋巴结检出数也与病死率相关, 检出数越多, 病死率越低^[20-23]。由此, CME 手术将更有利于 III 期结肠癌患者术后

的病理分期, 并能够精准指导下一步的综合性治疗。但对于是否改善预后、提高 5 年生存率和降低复发率等有待于时间的检验。另外有报道指出, 在后腹膜及肠系膜血管根部行淋巴结清扫时, 有 1.2%~3.0% 的患者发生淋巴漏^[24]。分析其原因, 可能是为了达到高位血管结扎和淋巴结清扫, 在暴露上下级血管的同时也增加了伴行淋巴管被破坏的风险; 损伤的淋巴管未能得到确切结扎。通过学习进一步熟悉腹膜后淋巴管解剖、避免术中盲目电刀烧灼、对可疑脉管细致结扎和可应用一些纤维蛋白材料等使用, 应该可以减少淋巴漏的发生^[25]。

综上, 本研究结果认为, CME 是完全可行而安全的, 符合胚胎解剖学、肿瘤外科学和精细外科学理念, 有望成为结肠癌规范化手术方式。但本 Meta 分析也存在一些不足之处:(1) 所纳入研究存在较大的发表偏倚, 仅选择了中英文两个语种, 纳入文献不够全面, 诸如一些会议论文及部分灰色文献无法获取;(2)入选的研究数量不多(1209 例), 有效文献仅有 8 篇, 存在 CME 组患者的数据重叠, 纳入的研究质量不高, 均为回顾对照研究, 各项指标间多数只进行了 3~4 篇的分析, 说服力欠佳;(3)各研究间随访时间短, 远期疗效如 5 年生存率或复发率等情况有待完善;(4)敏感性分析发现, 进行 Meta 分析时异质性较大, 结果示存在偏倚, 考虑各来源于不同国家及地区所在诊疗水平及环境等因素不同所致。

参 考 文 献

- [1] Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery—the clue to pelvic recurrence? [J]. Br J Surg, 1982, 69: 613-616.

- [2] Enker WE. Total mesorectal excision—the new golden standard of surgery for rectal cancer[J]. Ann Med, 1997,29:127-133.
- [3] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics for Hispanics/Latinos, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2012,62:283-298.
- [4] Hohenberger W, Weber K, Matzel K, et al. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation--technical notes and outcome [J]. Colorectal Dis, 2009,11:354-365.
- [5] 倪爱新. 比较完整结肠系膜切除术(CME)与传统根治术治疗结肠癌的效果 [J]. 中国保健营养 (下旬刊), 2012,22;3093-3094.
- [6] 杜兴. 肠系膜完整切除术治疗早期结肠癌疗效分析[J]. 河北医学, 2013,19:116-117.
- [7] 孙鹏. 完整结肠系膜切除在结肠癌手术治疗中的应用[J]. 社区医学杂志, 2012, 10;9-10.
- [8] Bertelsen CA, Bols B, Ingeholm P, et al. Can the quality of colonic surgery be improved by standardization of surgical technique with complete mesocolic excision? [J]. Colorectal Dis, 2011,13:1123-1129.
- [9] Cassiano A, Zurleni T, Gjoni E, et al. Improving surgical technique in colorectal surgery: Complete mesocolic excision [J]. European J Surg Oncol (EJSO), 2012,38:979.
- [10] West NP, Sutton KM, Ingeholm P, et al. Improving the quality of colon cancer surgery through a surgical education program [J]. Dis Colon Rectum, 2010,53:1594-1603.
- [11] West NP, Hohenberger W, Weber K, et al. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon [J]. J Clin Oncol, 2010,28:272-278.
- [12] West NP, Kobayashi H, Takahashi K, et al. Understanding optimal colonic cancer surgery: comparison of Japanese D3 resection and European complete mesocolic excision with central vascular ligation[J]. J Clin Oncol, 2012,30:1763-1769.
- [13] 金留根, 费伯健, 王卫理, 等. 右半结肠癌根治术中完整结肠系膜切除与传统方法对比研究 [J]. 临床外科杂志, 2012, 20:480-482.
- [14] 田颖, 叶颖江, 韩亚妹, 等. 完整结肠系膜切除术与传统结肠癌根治术短期疗效的同期比较 [Z]. 北京结直肠肛门病学术交流会暨卢克捷学术思想研讨会-中国北京, 2012;103-107.
- [15] 高志冬, 叶颖江, 王杉, 等. 完整结肠系膜切除术与传统根治术治疗结肠癌的对比研究[J]. 中华胃肠外科杂志, 2012, 15;19-23.
- [16] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. Eur J Epidemiol, 2010,25:603-605.
- [17] Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, et al. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis [J]. Arch Gen Psychiatry, 2006,63:530-538.
- [18] West NP, Morris EJ, Rotimi O, et al. Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: a retrospective observational study[J]. Lancet Oncol, 2008,9:857-865.
- [19] Schumacher P, Dineen S, Barnett C Jr, et al. The metastatic lymph node ratio predicts survival in colon cancer [J]. Am J Surg, 2007,194:827-832.
- [20] Johnson PM, Porter GA, Ricciardi R, et al. Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long-term survival in stage III B and III C colon cancer [J]. J Clin Oncol, 2006,24:3570-3575.
- [21] Morris EJ, Maughan NJ, Forman D, et al. Identifying stage III colorectal cancer patients: the influence of the patient, surgeon, and pathologist[J]. J Clin Oncol, 2007,25:2573-2579.
- [22] Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089[J]. J Clin Oncol, 2003,21:2912-2919.
- [23] Chen SL, Bilchik AJ. More extensive nodal dissection improves survival for stages I to III of colon cancer: a population-based study[J]. Ann Surg, 2006,244:602-610.
- [24] Halkic N, Abdelmoumene A, Suardet L, et al. Postoperative chylous ascites after radical gastrectomy. A case report [J]. Minerva Chir, 2003,58:389-391.
- [25] 叶晋, 陈义华, 万志刚. 胃癌根治术后淋巴漏 11 例分析[J]. 实用临床医学, 2009,10;65-66.

(收稿时间:2013-01-22)