

· RCT 文献评析 ·

编者按:为了能让读者快速便捷地了解到胃肠外科领域的国际最新研究成果,我刊早在2010年即开辟了“医学信息”栏目,将国际知名期刊新近发表的相关原创性论文进行摘译。但时至今日,随着我国胃肠外科领域国际交流的不断增多及国内读者国际视野的不断开阔,这种简单的摘译已无法满足广大读者知识获取的需要。为此,我刊自2017年起,新辟“RCT文献评析”栏目,邀请国内科研思维活跃的中青年菁英学者对国际名刊最新发表的RCT研究文献进行深度解析,除了呈现研究方法、主要结果和研究结论外,更重要的是对研究背景(为何要开展此项RCT研究)、研究对象的资料特征(哪些重要资料的分布与国内存在较大差异)、研究方法的局限性、研究结果的合理解释(因研究对象的异质性或研究方法的局限性而对某些结果进行重新审视)等问题进行客观评析,并点明该研究对我国临床实践及今后研究方向的启示。希望该栏目能不仅能帮助我刊读者更加客观深入地了解国际知名RCT研究,更能为我国胃肠外科医师培养一些临床试验研究的思维和意识,从而开展更多的RCT研究(不再“肆意浪费”我国丰富临床病例资源),为我国临床实践标准的制定提供更多自己的循证医学证据。

腹腔镜直肠癌全直肠系膜切除术的争议 ——基于JAMA两项随机对照研究的思考

冯兴宇 李勇

近年来,随着腔镜技术的发展,腹腔镜在结直肠癌手术中的应用逐渐增多。其中,腹腔镜应用于结肠癌手术通过多个高质量随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)确定了其价值,COST及COLOR等研究证实了腹腔CME与开腹手术在肿瘤学疗效方面无明显差异。鉴于此,美国NCCN指南将腹腔镜结肠癌手术作为手术选择之一,推荐可在有条件的中心开展。腹腔镜技术在结肠癌领域取得成功之后,全球的结直肠外科医生将目标瞄向了难度更大的直肠癌全直肠系膜切除术(total mesorectal excision,TME),希望腹腔镜技术在直肠癌领域也能取得成功。但探索的道路却充满了曲折,本文旨在回顾以往的有关直肠癌TME术的RCT研究,以期能够引起同行们的思考,能够更加客观地看待这一手术。

1996—2002年,英国的27家医疗中心开展了一项对比结直肠癌腹腔镜与开腹手术疗效的RCT研究(CLASSIC研究),直肠癌患者亚组分析发现:腹腔镜TME手术在TME完成度及环周切缘阳性率(CRM+)与开腹手术组的差异无统计学意义^[1]。2007年该研究组公布的3年结果显示:对于直肠癌组患者,虽然腹腔镜与开腹手术两组生存是无差异的,但腹腔镜组有生存获益的趋势^[2]。这一结果使广大外科学者看到了腹腔镜直肠癌TME手术的希望。2004—2010年欧洲30家医学中心参与的COLOR II研究^[3]共入组1103例直肠癌患者,是迄今为止最大型的对比腹腔镜TME手术与

传统开腹手术的RCT研究;研究短期结果显示,两组在TME完成度和CRM+的差异均无统计学意义,但在TME完成度方面,开腹组略优。2015年该研究的生存分析结果显示,两组的局部复发率均为5%,3年无病生存率(disease-free survival, DFS)和总生存率(overall survival, OS)的差异均无统计学意义^[4]。此外,2006—2009年韩国的一项对术前放化疗直肠癌行腹腔镜手术与传统开腹手术的对比研究结果也与COLOR II类似^[5-6]。

之前的这些关于腹腔镜直肠癌TME的临床研究虽未达到一锤定音的效果,但不断肯定着腹腔镜直肠癌TME的价值。然而,2015年在JAMA杂志上同期发表的两项同类研究(ALaCaRT研究和ACOSOG Z6051研究)将腹腔镜直肠癌TME手术推向了争议的风口浪尖。ALaCaRT研究共入组475例患者,ACOSOG Z6051共入组486例患者,两项研究均为非劣效性研究,非劣界值分别为8%和6%,研究的主要终点为手术标本病理评价指标,主要包括TME完成度、CRM阴性(>1 mm)以及远切缘阴性(>1 mm)。ALaCaRT研究结果显示,腹腔镜组和开腹组成功切除率分别为82.0%和89.0%,率差为-7.0%,非劣性检验P值为0.38;ACOSOG Z6051研究中两组成功切除率分别为81.7%和86.9%,率差为-5.3%,非劣性检验P值为0.41。两项研究结论一致认为:腹腔镜TME对比传统TME,非劣效不成立^[7-8]。对于这一结果,在此谈谈个人观点:

(1)首先,切勿过分解读该两项研究的结论。该两项研究是非劣效性设计,切不可将结论推论为传统开腹TME手术优于腹腔镜TME手术。

(2)该两项研究的设计方面,存在一定的争议。首先,两

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.01.027

作者单位:510080 广州,广东省人民医院普通外科

通信作者:李勇, Email: yuan821007@126.com

项研究均将手术标本病理评价指标设为首要研究终点。而评价肿瘤治疗疗效的指标，最佳选择应该是无瘤生存（recurrence free survival, RFS）或 OS，这是从根本上决定肿瘤患者是否获益的指标。而研究中，两组的比较发现 TME 完成度和 CRM 阴性开腹组存在微弱的优势，然而该优势是否能最终转化为生存上的差异，我们不得而知。此外，我们回顾 COLOR II 和 COREAN 研究，从数值上看，在 TME 完成度和 CRM 阴性方面，开腹组似乎略优。但长期研究结果发布之后，我们发现腔镜组和开腹组两组的生存差异无统计学意义，并且从生存曲线上观察，似乎腹腔镜组表现更为优异。基于此，我认为基于短期的手术质量控制指标去否定腹腔镜 TME 手术是不正确的。

(3) 相比药物临床试验，外科手术的前瞻性随机对照研究的开展是更为困难的。外科手术临床试验主观干扰因素太多，尤其是主刀医生的手术技巧、熟练程度直接影响着治疗的效果。虽然该两项研究均对主刀医生设定了质量控制标准，ALaCaRT 的标准是要求手术医生有超过 100 台腹腔镜结肠癌手术经历和超过 30 例腹腔镜直肠癌切除手术经历，此外应当提交一份未剪辑的男性患者腹腔镜直肠癌 TME 手术录像。ACOSOG Z6051 研究则是通过随机抽查手术录像进行质量控制。但笔者认为即使如此设定，仍未完全排除干扰因素。例如，对于传统开腹手术，主刀医生基本主导了整台手术的质量，助手的作用相对弱化。反观腹腔镜手术质量保证，虽然主刀医生依然占主要作用，但助手及扶镜手的作用却强化了。同样的主刀医生，搭配不同熟练程度的助手和扶镜手，笔者认为手术质量是存在差别的，尤其是针对部分因解剖因素所导致的难度较大的手术。因此，笔者认为，在将来的评价腹腔镜 TME 手术的临床试验中，手术质量控制不仅要考虑主刀医生的资质，更应该将腹腔镜手术团队作为整体考量，以确保手术质量。我们不仅要对患者设定纳入和排除标准，对于手术团队也应当设定入排标准。

(4) 众所周知，体质指数(BMI)对于手术的难易程度存在一定的影响。该两项 RCT 研究也考虑了该影响因素，保证了试验组和对照组在 BMI 方面无明显差异。然而，从临床手术实际操作角度出发，笔者认为针对直肠癌手术，骨盆大小对于手术难度的影响远大于 BMI。既往关于腹腔镜直肠 TME 手术的临床研究均未充分考虑该因素。笔者认为，在将来的腹腔镜直肠癌 TME 手术临床研究中应当充分考虑骨盆大小因素，以保证试验组和对照组在该因素上的均衡。

(5) 腹腔镜 TME 与传统开腹 TME 究竟孰优孰劣，目前尚无定论，需要更高质量的临床研究来确认。然而腹腔镜 TME 手术在教学方面的优势是毋庸置疑的。医学的发展需要传承，年轻的医生的成长需要手术量的积累度过学习曲线。腹腔镜手术视频的重复学习可以大大缩短年轻医生掌握

该手术的时间，换言之，患者为年轻医生在度过手术学习曲线中付出的代价将大大缩小。这一点是任何临床研究无法体现出来的优势，同样这一点是传统开腹手术无法比拟的。

综上所述，虽然目前的临床研究无法肯定腹腔镜 TME 手术的价值，但笔者认为，腹腔镜直肠 TME 手术的诸多优势决定了其一定成为直肠癌外科手术的主流。

参 考 文 献

- [1] Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2005, 365(9472):1718-1726. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66545-2.
- [2] Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H, et al. Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(21):3061-3068. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.7758.
- [3] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70016-0.
- [4] Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, et al. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 372(14):1324-1332. DOI: 10.1056/NEJMoa1414882.
- [5] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70131-5.
- [6] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70205-0.
- [7] Stevenson AR, Solomon MJ, Lumley JW, et al. Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection on pathological outcomes in rectal cancer: the ALaCaRT randomized clinical trial[J]. JAMA, 2015, 314(13):1356-1363. DOI: 10.1001/jama.2015.12009.
- [8] Fleshman J, Branda M, Sargent DJ, et al. Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection of Stage II or III Rectal Cancer on Pathologic Outcomes: the ACOSOG Z6051 randomized clinical trial[J]. JAMA, 2015, 314(13):1346-1355. DOI: 10.1001/jama.2015.10529.

(收稿日期：2016-12-09)

(本文编辑：王静)