

# 腹腔镜辅助经肛门全直肠系膜切除术 与腹腔镜全直肠系膜切除术治疗 中低位直肠癌近、远期疗效 比较的 Meta 分析

张旋 高屹 代行龙 张洪涛 程先硕 李强 蔡昕怡 沈焘 孙晓敏 李云峰

**【摘要】** 目的 系统评价腹腔镜辅助经肛门全直肠系膜切除术(LA-taTME)与腹腔镜全直肠系膜切除术(L-TME)治疗中低位直肠癌的近、远期疗效。方法 检索 PubMed、Ovid、EMbase、Cochrane Library、中国期刊全文数据库(CNKI)及万方数据库,收集 2014 年 1 月至 2018 年 1 月期间公开发表的 LA-taTME 和 L-TME 在中低位直肠癌根治术疗效对比的文献。由两位外科医师独立进行文献筛选和方法学质量评价。采用改良 Jadad 量表对随机对照试验(RCT)进行评价,满分为 7 分,1~3 分为低质量,4~7 分为高质量;采用纽卡斯尔渥太华量表(NOS)对非随机对照试验(NRCT)进行评价,满分为 9 分,1~3 分为低质量,4~6 分为中质量,7~9 分为高质量。运用 Stata/SE 12.0 统计软件对标本直肠系膜不完整率、环周切缘(CRM)阳性率、淋巴结清扫数目、肿瘤远切缘距离、手术时间、术中出血量、术后并发症率、中转开腹率、住院时间、复发率、2 年无疾病生存期(DFS)及 2 年总生存期(OS)进行 Meta 分析。结果 最终纳入 14 篇文献,包括 1 篇 RCT 及 13 篇 NRCT,其中 1 篇为 6 分 RCT、2 篇为 6 分 NRCT、5 篇为 7 分 NRCT,以及 6 篇为 8 分的 NRCT,均为中、高质量文献。共计直肠癌患者 948 例,其中 LA-taTME 组 450 例,L-TME 组 498 例。两组患者的年龄、性别、肿瘤位置、TNM 分期等基线资料比较,差异无统计学意义(均  $P>0.05$ )。与 L-TME 组相比,LA-taTME 组术后标本直肠系膜不完整率低( $RR=0.53, 95\%CI:0.31\sim0.93, P=0.026$ ),CRM 阳性率低( $RR=0.50, 95\%CI:0.29\sim0.86, P=0.012$ ),术中出血量较少( $SMD=-0.38, 95\%CI:-0.68\sim-0.08, P=0.013$ ),中转开腹率低( $RR=0.48, 95\%CI:0.26\sim0.86, P=0.014$ ),术后并发症发生率低( $RR=0.81, 95\%CI:0.67\sim0.99, P=0.036$ )。两组患者手术时间、淋巴结清扫数目、肿瘤远切缘距离、住院时间、总复发率、2 年 DFS 及 2 年 OS 比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 LA-taTME 与 L-TME 治疗中低位直肠癌近、远期疗效相当,但 LA-taTME 可降低术后标本直肠系膜不完整率、环周切缘阳性率、中转开腹率和术后并发症发生率,并减少术中出血量。

**【关键词】** 直肠肿瘤; 腹腔镜手术; 全直肠系膜切除术; 经肛门全直肠系膜切除术; Meta 分析

**基金项目:** 国家自然科学基金地区项目(81560472); 肿瘤微创手术临床应用研究项目(W2017ZWS09)

**Comparison of short- and long-term outcomes between laparoscope-assisted transanal total mesorectal excision and laparoscopic total mesorectal excision for the treatment of mid and low rectal cancer: a meta-analysis** Zhang Xuan, Gao Yi, Dai Xinglong, Zhang Hongtao, Cheng Xianshuo, Li Qiang, Cai Xinyi, Shen Tao, Sun Xiaomin, Li Yunfeng

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.08.015

作者单位: 650118 云南省肿瘤医院 昆明医科大学第三附属医院结直肠外科 大肠癌研究中心(张旋、高屹、张洪涛、程先硕、李强、蔡昕怡、沈焘、孙晓敏、李云峰); 400016 重庆医科大学第一附属医院胃肠外科(代行龙)

通信作者: 李云峰, Email: liyunfeng@medmail.com.cn

作者简介: 张旋,男,1990 年 9 月出生,医学硕士,住院医师,Email: 1025415085@qq.com; 李云峰,男,1967 年 4 月出生,医学硕士,主任医师,教授,博士生导师

Department of Colorectal Cancer Surgery, Research Center of Colorectal Cancer, Tumor Hospital of Yunnan Province, The Third Affiliated Hospital, Kunming Medical University, Kunming 650118, China (Zhang X, Gao Y, Zhang HT, Cheng XS, Li Q, Cai XY, Shen T, Sun XM, Li YF); Department of Gastrointestinal Surgery, The First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China (Dai XL)

Corresponding author: Li Yunfeng, Email: liyunfeng@medmail.com.cn

**【Abstract】 Objective** To evaluate systematically the short- and long-term outcomes between laparoscope-assisted transanal total mesorectal excision (LA-taTME) and laparoscopic total mesorectal excision (L-TME) in the treatment of mid and low rectal cancer. **Methods** Literatures comparing LA-taTME with L-TME published from January 2014 to January 2018 were systematically selected through searching PubMed, Ovid, EMBase, Cochrane Library, CNKI and Wanfang databases. Literature screening and methodology quality evaluation were carried out by two surgeons independently. Randomized controlled trial (RCT) was evaluated by the modified Jadad rating scale, in which 1 to 3 and 4 to 7 were considered as low and high quality, respectively (total scores: 7). Non-randomized controlled trial (NRCT) was assessed by the modified Newcastle Ottawa Scale (NOS), in which 1 to 3, 4 to 6, and 7 to 9 were defined as low, moderate, and high quality, respectively (total score: 9). Ratio of incomplete mesorectum, positive rate of circumferential resection margin (CRM), number of harvested lymph node, distance of distal resection margin, operation time, intraoperative blood loss, morbidity of postoperative complication, conversion rate, hospital stay, recurrence, 2-year disease-free survival (DFS) and 2-year overall survival (OS) were compared and analyzed by using Stata/SE12.0 software. **Results** Fourteen studies including 1 RCT and 13 NRCTs were enrolled finally. Among them, the RCT with a score of 6 was considered to be of high quality; all NRCTs (2 with 6 stars, 5 with 7 stars, and another 6 with 8 stars) were indicative of moderate to high quality; 450 patients underwent LA-taTME and 498 patients underwent L-TME. No significant differences were observed in terms of age, gender, tumor location and TNM stage between two approaches (all  $P>0.05$ ). Compared to L-TME, LA-taTME had lower ratio of incomplete mesorectum ( $RR=0.53$ ,  $95\%CI$ : 0.31 to 0.93,  $P=0.026$ ), lower positive rate of CRM ( $RR=0.50$ ,  $95\%CI$ : 0.29 to 0.86,  $P=0.012$ ), lower conversion rate ( $RR=0.48$ ,  $95\%CI$ : 0.26 to 0.86,  $P=0.014$ ), lower morbidity of postoperative complication ( $RR=0.81$ ,  $95\%CI$ : 0.67 to 0.99,  $P=0.036$ ) and less intraoperative blood loss ( $SMD=-0.38$ ,  $95\%CI$ : -0.68 to -0.08,  $P=0.013$ ). While the differences between two groups had no statistical significance in terms of operative duration, number of harvested lymph node, distance of distal resection margin, hospital stay, overall recurrence, 2-year DFS and 2-year OS (all  $P>0.05$ ). **Conclusion** The short- and long-term outcomes of LA-taTME and L-TME for the treatment of mid and low rectal cancer are comparable, while LA-taTME can reduce the ratio of incomplete mesorectum, positive rate of CRM, conversion rate, and morbidity of postoperative complication, and intraoperative blood loss.

**【Key words】** Rectal neoplasms; Laparoscopic surgery; Total mesorectal excision; Transanal total mesorectal excision; Meta-analysis

**Fund program:** The Region Program of the National Natural Science Foundation of China (81560472); The Project of Clinical Application Research of Minimally Invasive Surgery for Tumors (W2017ZWS09)

结直肠癌是全球常见的消化道恶性肿瘤之一,其中直肠癌发病率明显高于结肠癌,中低位直肠癌占比达 70%~80%。全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)是治疗中低位直肠癌最直接有效的手段,腹腔镜全直肠系膜切除术(laparoscopic TME, L-TME)又体现出了一定的微创优势,如腹部切口小、术后恢复快、疼痛轻、住院时间

短及机体免疫功能受影响小等<sup>[1]</sup>。但是,对于男性、肥胖、前列腺肥大、骨盆狭窄以及新辅助放疗后的中低位直肠癌患者,腹腔镜下显露盆底解剖困难,可影响 TME 手术质量,并进一步导致器官、神经功能副损伤<sup>[2,3]</sup>。随着外科理念、技术的日益更新以及精准医疗时代的到来,经肛门全直肠系膜切除术(transanal TME, taTME)应运而生。taTME 手术利用经肛内镜显

微外科手术(transanal endoscopic microsurgery, TEM)或经肛微创外科手术(transanal minimally invasive surgery, TAMIS)平台,真正实现了经自然腔道内镜外科手术(natural orifice transluminal endoscopic surgery, NOTES)理念下的 TME<sup>[4]</sup>。近年来,国内外多个中心陆续开展了腹腔镜辅助 taTME(laparoscope-assisted transanal total mesorectal excision, LA-taTME)并进行了相关报道,但相较于 L-TME,其治疗中低位直肠癌的围手术期疗效及肿瘤学预后等方面是否更具优势尚不明确。现对 LA-taTME 与 L-TME 在中低位直肠癌的近、远期疗效进行 Meta 分析。

## 资料与方法

### 一、检索策略

检索 PubMed、Ovid、EMbase、Cochrane Library、中国期刊全文数据库(CNKI)及万方数据库公开发表的比较 LA-taTME 与 L-TME 临床疗效的文献,时间限定为 2014 年 1 月至 2018 年 1 月,检索语种不限,中文检索词为:直肠癌或直肠肿瘤、腹腔镜、全直肠系膜切除术或经肛门全直肠系膜切除术或腹腔镜全直肠系膜切除术;英文检索词为:rectal cancer、rectal carcinoma、rectal neoplasms; transanal total mesorectal excision、taTME、total mesorectal excision、TME; laparoscopic、laparoscopy; transanal minimally invasive surgery、TAMIS; transanal endoscopic microsurgery、TEM; natural orifice transluminal endoscopic surgery、NOTES。

### 二、纳入与排除标准

纳入标准:(1)比较 LA-taTME 与 L-TME 治疗直肠癌的文献;(2)所有患者术后均经病理组织学证实为直肠癌,不限年龄、性别和国籍;(3)文献中有足够的样本量( $\geq 15$ 例);(4)文献至少提供包含以下任意两项评价指标的原始数据:标本直肠系膜不完整率、环周切缘(circumferential resection margin, CRM)阳性率、淋巴结清扫数目、肿瘤远切缘距离、手术时间、术中出血量、术后并发症发生率、中转开腹率、住院时间及总复发率、2 年无疾病生存期(disease-free survival, DFS)及 2 年总生存期(overall survival, OS)。排除标准:(1)文献中病例包含非原发性直肠癌患者;(2)只能行姑息性手术或多发性结直肠癌患者;(3)无法提取足够数据的文献。

### 三、数据提取

由两位外科医师独立提取,如有分歧通过讨论

达成一致,必要时与第 3 位医师商讨解决。提取信息:(1)一般资料:研究者、国家、发表年代、样本量、性别比例、体质指数(body mass index, BMI)、肿瘤位置、TNM 分期、研究类型等。(2)结局指标:标本直肠系膜完整率、CRM 阳性率、淋巴结清扫数目、肿瘤远切缘距离、手术时间、术中出血量、术后并发症发生率、中转开腹率、住院时间、总复发率、2 年 DFS、2 年 OS。

### 四、质量评价

对于随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),采用改良 Jadad 量表<sup>[5]</sup>进行评价,包括随机化方法,分配隐藏,盲法水平和患者失访比例 4 个指标;满分为 7 分,1~3 分为低质量,4~7 分为高质量。对于非随机对照试验(non-randomized controlled trial, NRCT)采用纽卡斯尔渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)<sup>[6]</sup>进行评价,主要包括研究对象的选择、组间可比性和结果或暴露评估 3 个指标;满分为 9 分,1~3 分为低质量,4~6 分为中质量,7~9 分为高质量。

### 五、统计学方法

应用 Stata/SE12.0 统计软件进行 Meta 分析,对资料进行合并进行异质性检验。二分类变量采用风险比(risk ratio, RR)及 95%可信区间(95% confidence interval, 95% CI)表示,连续性变量采用标准差(standardized mean difference, SMD)及其 95% CI 表示。各研究间异质性采用  $\chi^2$  检验和  $I^2$  值进行评价,若纳入研究间轻度异质性( $I^2 \leq 30\%$ ),采用固定效应模型计算合并统计量;若存在中度异质性( $30\% < I^2 < 50\%$ )或高度异质性( $I^2 \geq 50\%$ ),则采用随机效应模型计算合并统计量。敏感性分析为依次排除单个研究后重新进行 Meta 分析,估计综合效应大小。同时使用 Begg 检验绘制并分析漏斗图的对称性,从而评估有无发表偏移<sup>[7]</sup>。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、纳入文献信息及质量评价

根据检索词及上述筛选标准,最终纳入 1 篇 RCT<sup>[8]</sup>和 13 篇 NRCT<sup>[9-21]</sup>,文献筛选流程见图 1。共纳入 948 例患者,LA-taTME 组 450 例,L-TME 组 498 例。1 篇 RCT 文献采用计算机随机分配的方式,分配隐匿,结果资料完整,无报道失访。纳入的 13 篇 NRCT 均为同期对照试验,报道了 LA-taTME

组和 L-TME 组患者的临床病理资料,且组间基线资料均衡,具有可比性,无报道失访。纳入研究的患者年龄、性别、肿瘤位置、TNM 分期等方面差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。纳入文献信息及质量评价见表 1 和表 2。

二、Meta 分析结果

(一)术中情况比较

1. 直肠系膜切除不完整率: 10 篇文献<sup>[8-9,11-15,18,20-21]</sup>报道了直肠系膜切除不完整率,各研究间无明显异质性 ( $P=0.566, I^2=0$ ),故采用固定效应模型分析,结果显示: LA-taTME 组直肠系膜切除不完整率低于 L-TME 组 ( $RR=0.53, 95\%CI: 0.31 \sim 0.93, P=0.026$ )。见图 2。

2. 环周切缘(CRM)阳性率: 12 篇文献<sup>[8-10,12-18,20-21]</sup>报道了 CRM 阳性率,各研究间无明显异质性 ( $P=0.856, I^2=0$ ),故采用固定效应模型分析,结果显示: LA-taTME 组 CRM 阳性率低于 L-TME 组 ( $RR=0.50, 95\%CI: 0.29 \sim 0.86, P=0.012$ )。见图 3。

3. 淋巴结清扫数目: 12 篇文献<sup>[8-18,21]</sup>报道了淋巴结清扫数目,各研究间无明显异质性 ( $P=0.698, I^2=0$ ),故采用固定效应模型分析,结果显示: 两组在淋巴结清扫数目方面的差异无统计学意义 ( $SMD=-0.04, 95\%CI: -0.18 \sim 0.10, P=0.561$ )。见图 4。

4. 肿瘤远切缘距离: 9 篇文献<sup>[8,10-11,14-18,21]</sup>报道了远端切缘距离,各研究间存在高度异质性 ( $P=0.000, I^2=77.4\%$ ),故采用随机效应模型分析,结果显示:

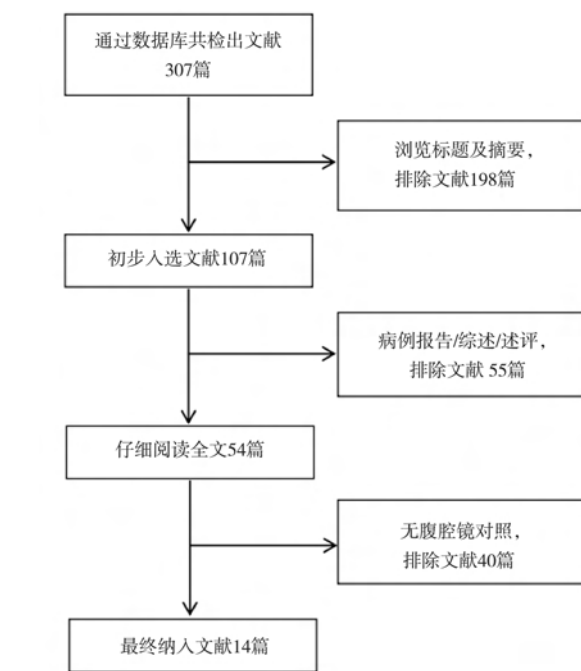


图 1 文献筛选流程

两组在远切缘距离方面的差异无统计学意义 ( $SMD=0.14, 95\%CI: -0.19 \sim 0.47, P=0.400$ )。见图 5。

5. 手术时间: 12 篇文献<sup>[8-19]</sup>报道了手术时间,各研究间存在高度异质性 ( $P=0.000, I^2=77.6\%$ ),故采用随机效应模型分析,结果显示: 两组在手术时间的差异无统计学意义 ( $SMD=-0.11, 95\%CI: -0.41 \sim 0.19, P=0.479$ )。见图 6。

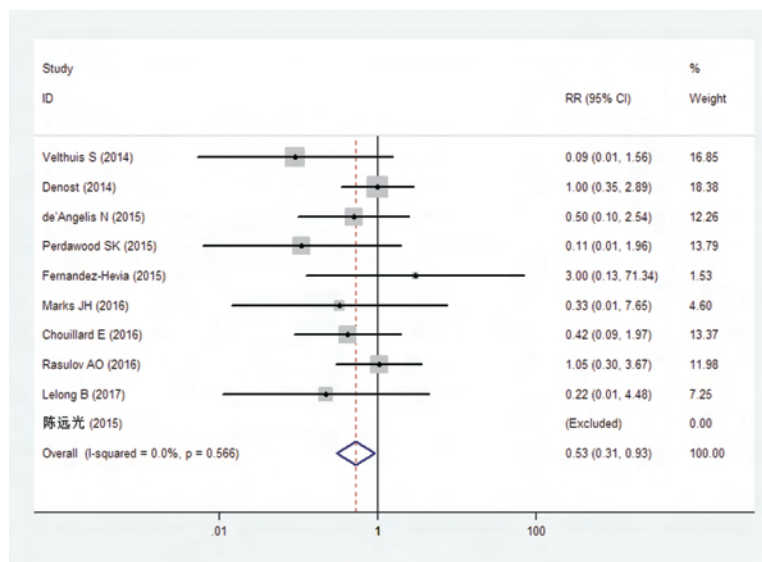


图 2 腹腔镜辅助经肛全直肠系膜切除术(LA-taTME)组与腹腔镜全直肠系膜切除术(L-TME)组直肠系膜切除不完整率比较

表 1 纳入 14 篇文献的一般资料

第一作者	年份	国家	病例数(例)		性别(例,男/女)		年龄(岁, $\bar{x}\pm s$ )		体质指数(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x}\pm s$ )	
			LA-taTME	L-TME	LA-taTME	L-TME	LA-taTME	L-TME	LA-taTME	L-TME
Denost <sup>[8]</sup>	2014	法国	50	50	37/13	32/18	64.0±10.8	63.0±14.8	25.1±4.0	25.6±5.0
Velthuis <sup>[21]</sup>	2014	荷兰	25	25	18/7	18/7	-	-	26.5±4.0	27.8±3.3
Kanso <sup>[17]</sup>	2015	法国	51	34	36/15	26/8	59.0±11.0	59.0±11.0	24.0±4.0	24.0±4.0
叶志伟 <sup>[19]</sup>	2015	中国	23	32	13/10	15/17	60.3±11.4	63.9±11.3	-	-
陈远光 <sup>[20]</sup>	2015	中国	16	20	7/9	11/9	60.3±10.7	65.5±13.3	-	-
de' Angelis <sup>[15]</sup>	2015	法国	32	32	21/11	21/11	64.9±10.1	67.2±9.6	25.2±3.5	24.5±3.2
Chen <sup>[16]</sup>	2015	中国台湾	50	100	38/12	76/24	57.3±11.9	58.3±11.3	24.2±3.7	24.6±3.1
Perdawood <sup>[14]</sup>	2015	丹麦	25	25	19/6	19/6	67.5±5.5	68.3±8.8	30.0±7.0	27.3±4.8
Fernández-H <sup>[18]</sup>	2015	西班牙	37	37	24/13	22/15	64.5±11.8	69.5±10.5	23.7±3.6	25.1±4.0
Marks <sup>[13]</sup>	2016	美国	17	17	-	-	61.5±10.0	62.0±9.5	26.3±3.1	26.1±3.2
Chouillard <sup>[11]</sup>	2016	法国	18	15	6/12	7/8	55.4±11.9	57.8±7.4	27.1±4.5	29.0±4.2
Rasulov <sup>[12]</sup>	2016	俄罗斯	22	23	11/11	14/9	52.8±9.8	53.3±15.8	26.0±3.2	26.9±4.7
罗双灵 <sup>[10]</sup>	2017	中国	50	50	33/17	31/19	57.0±13.0	61.0±10.0	22.7±2.7	22.5±3.1
Lelong <sup>[9]</sup>	2017	法国	34	38	23/11	22/16	-	-	24.0±6.6	24.0±3.75

注: LA-taTME 为腹腔镜辅助经肛全直肠系膜切除术; L-TME 为腹腔镜全直肠系膜切除术;“-”表示文章中无对应数据

表 2 纳入 14 篇文献临床特征和文献质量评分

第一作者	肿瘤 TNM 分期	肿瘤距肛缘距离(cm, $\bar{x}\pm s$ )		NCRT(例)		研究类型	文献质量评分(分)
		LA-taTME	L-TME	LA-taTME	L-TME		
Denost <sup>[8]</sup>	I ~ III	4.0±1.0	4.0±1.0	40	44	RCT	6
Velthuis <sup>[21]</sup>	I ~ III	8.0±4.0	7.3±3.8	25	25	RCCS	7
Kanso <sup>[17]</sup>	I ~ III	4.1±0.8	4.3±0.9	41	27	RCCS	7
叶志伟 <sup>[19]</sup>	I ~ III	6.5±2.0	7.6±1.5	-	-	RCCS	6
陈远光 <sup>[20]</sup>	I ~ III	6.4±1.8	6.4±3.4	-	-	RCCS	6
de' Angelis <sup>[15]</sup>	I ~ III	4.0±0.6	3.7±0.6	27	23	RCCS	8
Chen <sup>[16]</sup>	II ~ III	5.8±2.1	6.7±2.0	50	100	RCCS	8
Perdawood <sup>[14]</sup>	I ~ IV	7.5±1.5	7.6±1.3	7	4	PCCS	7
Fernández-H <sup>[18]</sup>	I ~ IV	中位: 8.2±1.5 低位: 3.9±1.2	中位: 8.1±1.7 低位: 3.5±1.2	27	21	PCCS	7
Marks <sup>[13]</sup>	I ~ III	6.9	6.8	17	17	PCCS	8
Chouillard <sup>[11]</sup>	I ~ III	≤9	≤9	14	12	RCCS	8
Rasulov <sup>[12]</sup>	I ~ III	6.5	7	19	11	PCCS	8
罗双灵 <sup>[10]</sup>	I ~ III	5.7±1.9	6.0±2.0	15	21	RCCS	7
Lelong <sup>[9]</sup>	I ~ III	≤5	≤5	30	35	RCCS	8

注: LA-taTME 为腹腔镜辅助经肛全直肠系膜切除术; L-TME 为腹腔镜全直肠系膜切除术; NCRT 为术前新辅助放疗; RCT 为随机对照试验; RCCS 为回顾性病例对照研究; PCCS 为前瞻性病例对照研究;“-”表示文章中无对应数据

6. 术中出血量: 6 篇文献<sup>[10,12,14,16,19]</sup>报道了术中出血量,各研究间存在高度异质性( $P=0.059, I^2=53.0%$ ),故采用随机效应模型分析,结果显示: LA-taTME 组术中出血量少于 L-TME 组( $SMD=-0.38, 95\%CI: -0.68\sim-0.08, P=0.013$ )。见图 7。

7. 中转开腹率: 10 篇文献<sup>[8-9,11-18]</sup>报道了中转开腹率,各研究间存在中度异质性( $P=0.174, I^2=31.9%$ ),故采用随机效应模型分析,结果显示: LA-taTME 组中转开腹率低于 L-TME 组( $RR=0.48, 95\%CI: 0.26\sim$

$0.86, P=0.014$ )。见图 8。

## (二) 术后情况比较

1. 术后并发症发生率: 11 篇文献<sup>[8-18]</sup>报道了术后并发症率,各研究间无明显异质性( $P=0.878, I^2=0$ ),故采用固定效应模型分析,结果显示: LA-taTME 组术后并发症率低于 L-TME 组( $RR=0.81, 95\%CI: 0.67\sim0.99, P=0.036$ )。见图 9。

2. 住院时间: 12 篇文献<sup>[8-19]</sup>报道了住院时间,各研究间存在中度异质性( $P=0.054, I^2=43.4%$ ),故

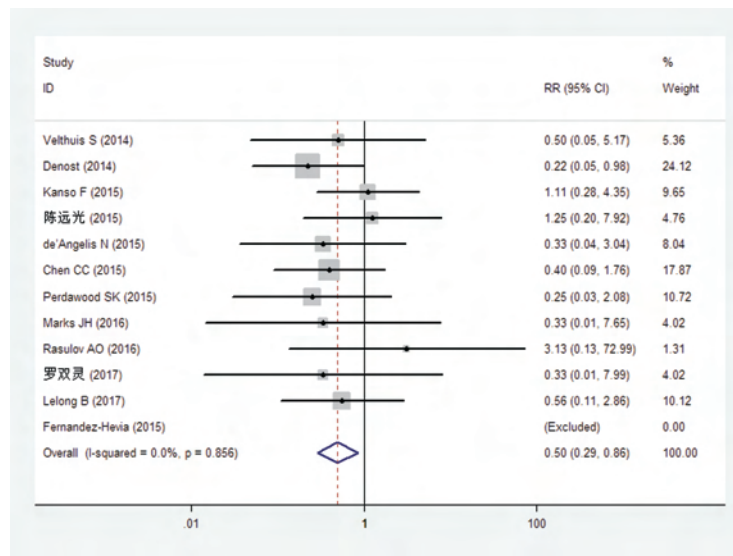


图 3 腹腔镜辅助经肛全直肠系膜切除术(LA-taTME)组与腹腔镜全直肠系膜切除术(L-TME)组环周切缘阳性率比较

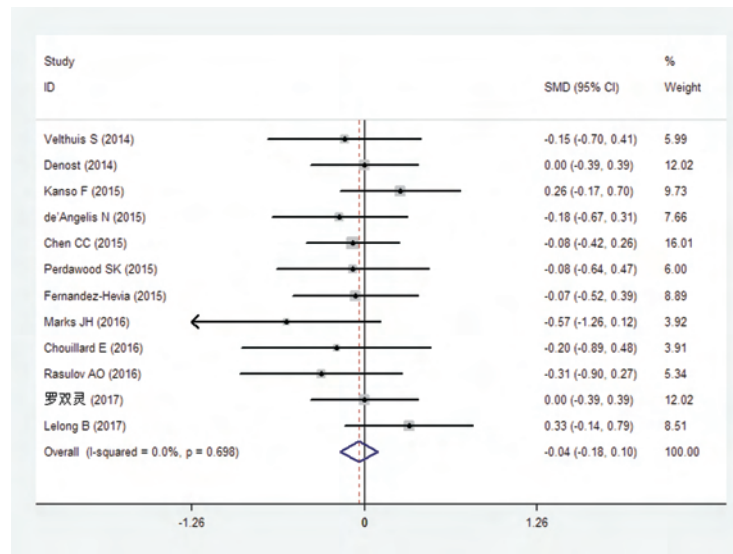


图 4 腹腔镜辅助经肛全直肠系膜切除术(LA-taTME)组与腹腔镜全直肠系膜切除术(L-TME)组淋巴结清扫数目比较

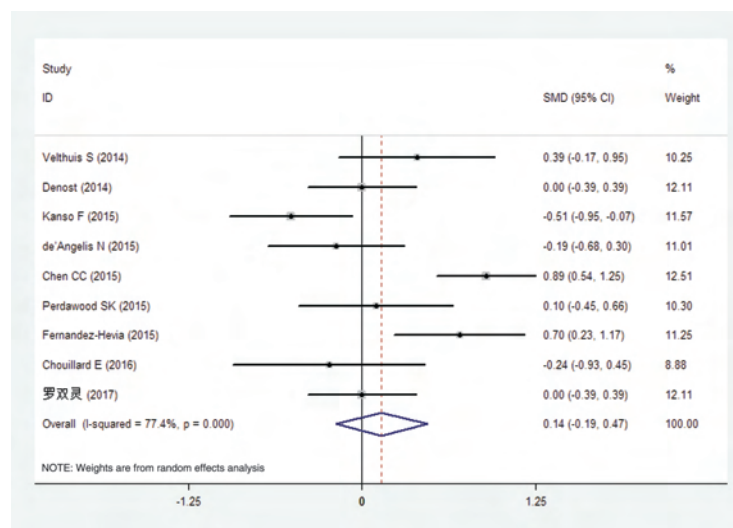


图 5 腹腔镜辅助经肛全直肠系膜切除术(LA-taTME)组与腹腔镜全直肠系膜切除术(L-TME)组肿瘤远切缘距离比较

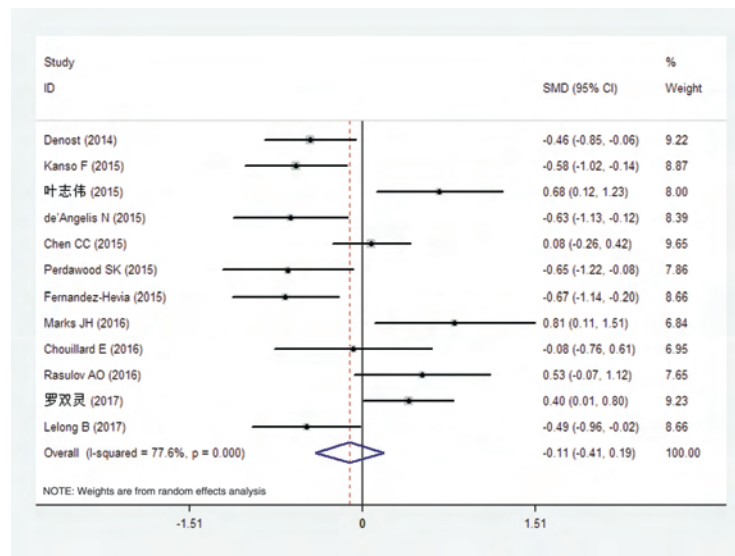


图 6 腹腔镜辅助经肛全直肠系膜切除术(LA-taTME)组与腹腔镜全直肠系膜切除术(L-TME)组手术时间比较

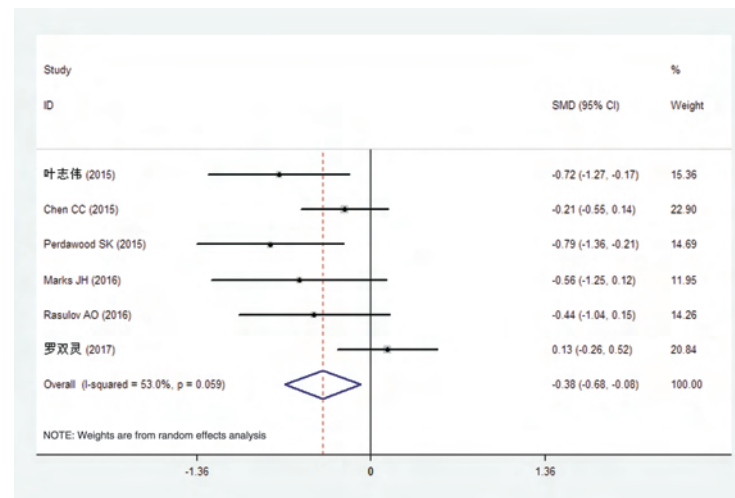


图 7 腹腔镜辅助经肛全直肠系膜切除术(LA-taTME)组与腹腔镜全直肠系膜切除术(L-TME)组术中出血量比较

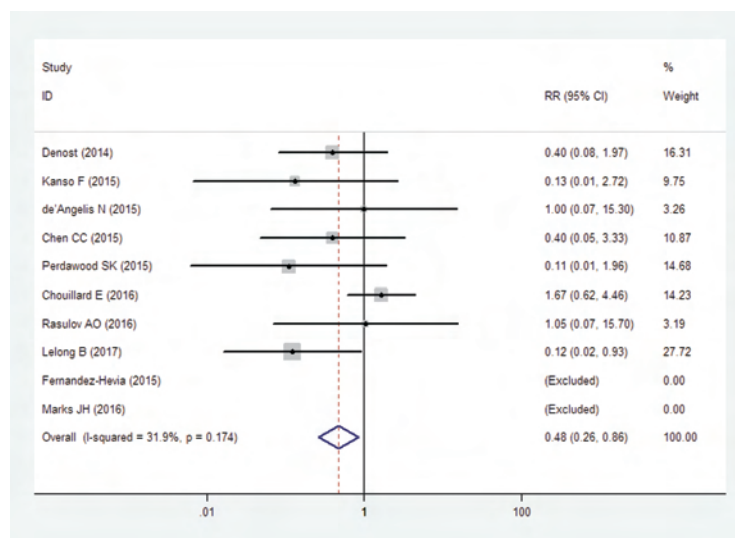


图 8 腹腔镜辅助经肛全直肠系膜切除术(LA-taTME)组与腹腔镜全直肠系膜切除术(L-TME)组中转开腹率比较

采用随机效应模型分析,结果显示:两组在住院时间的差异无统计学意义( $SMD=-0.16, 95\%CI: -0.35\sim 0.02, P=0.085$ )。见图 10。

(三) 远期疗效比较

1. 总复发率:4 篇文献<sup>[9-10,13,15]</sup>报道了总复发率,各研究间无明显异质性( $P=0.728, I^2=0$ ),故采用固定效应模型分析,结果显示:两组在总复发率的差异无统计学意义( $RR=1.02, 95\%CI: 0.45\sim 2.32, P=0.960$ )。见图 11。

2. 2 年总生存期: 2 篇文献<sup>[9,15]</sup>报道了 2 年 OS,各研究间无明显异质性( $P=0.241, I^2=27.3\%$ ),故采用固定效应模型分析,结果显示:LA-taTME 组与

L-TME 组 2 年 OS 的差异无统计学意义( $RR=1.01, 95\%CI: 0.94\sim 1.09, P=0.723$ )。见图 12。

3. 2 年无疾病进展期: 2 篇文献<sup>[9,15]</sup>报道了 2 年 DFS,各研究间无明显异质性( $P=0.505, I^2=0$ ),故采用固定效应模型分析,结果显示:两组在 2 年 DFS 的差异无统计学意义( $RR=1.02, 95\%CI: 0.90\sim 1.17, P=0.715$ )。见图 13。

三、发表偏倚分析

以 LA-taTME 组与 L-TME 组 CRM 阳性率为指标进行 Begg 漏斗图分析,见图 14。Begg 秩相关分析得  $Z=0.47, P=0.640$ 。所纳入的相关文献全部在  $95\%CI$  内且分布基本对称,表明无明显发表偏倚。

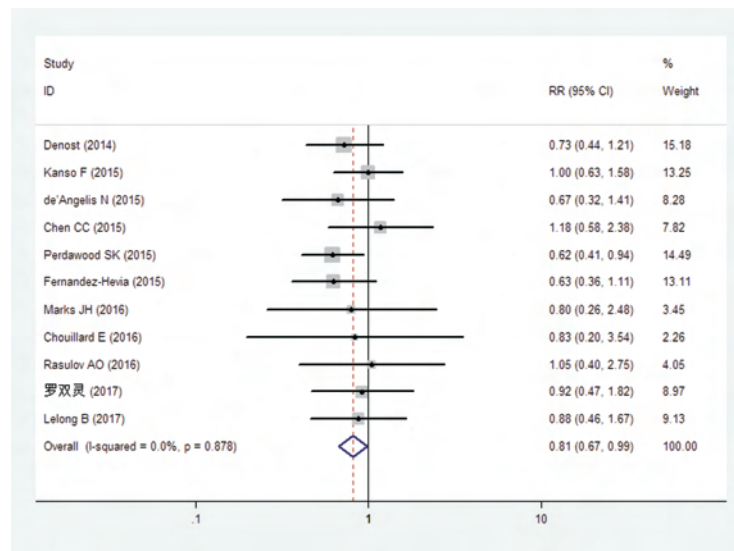


图 9 腹腔镜辅助经肛全直肠系膜切除术(LA-taTME)组与腹腔镜全直肠系膜切除术(L-TME)组术后并发症发生率比较

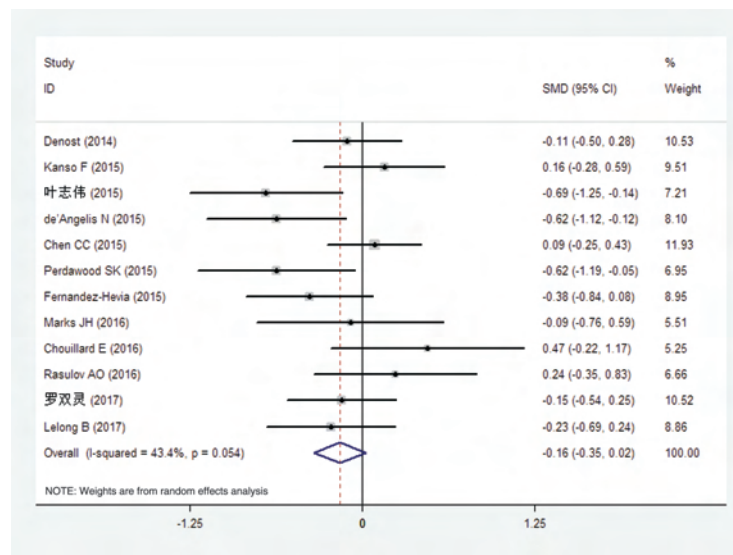


图 10 腹腔镜辅助经肛全直肠系膜切除术(LA-taTME)组与腹腔镜全直肠系膜切除术(L-TME)组住院时间比较



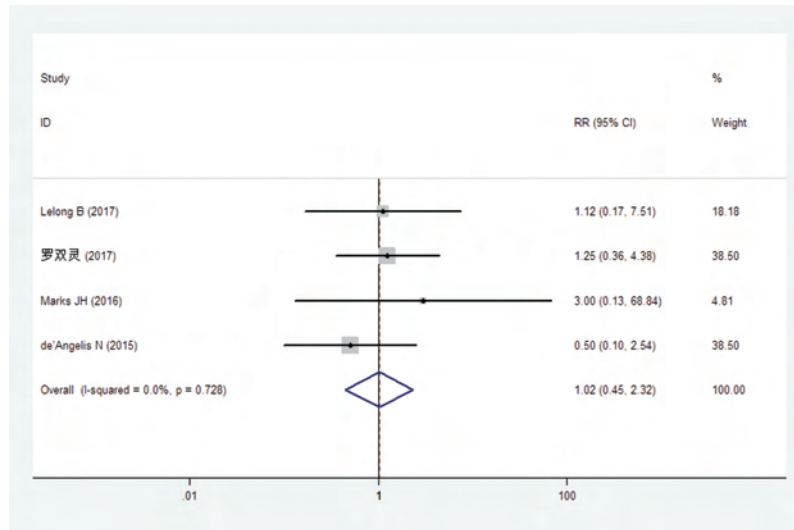


图 11 腹腔镜辅助经肛全直肠系膜切除术(LA-taTME)组与腹腔镜全直肠系膜切除术(L-TME)组总复发率比较

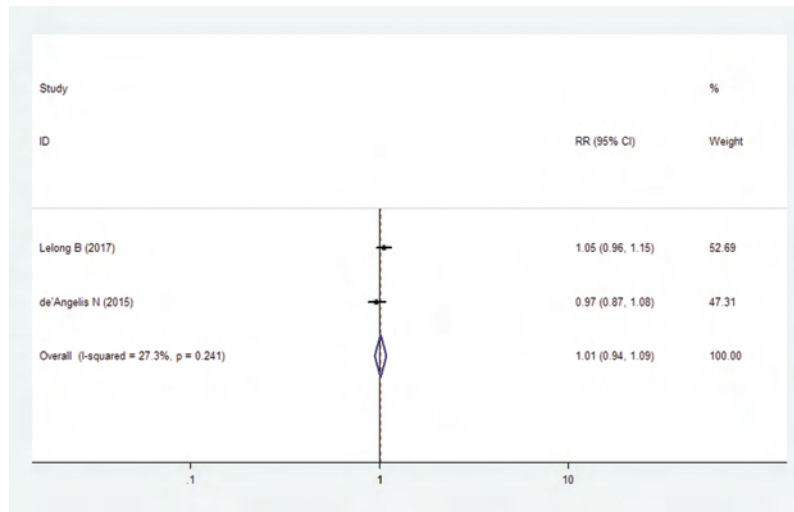


图 12 腹腔镜辅助经肛全直肠系膜切除术(LA-taTME)组与腹腔镜全直肠系膜切除术(L-TME)组 2 年总生存期比较

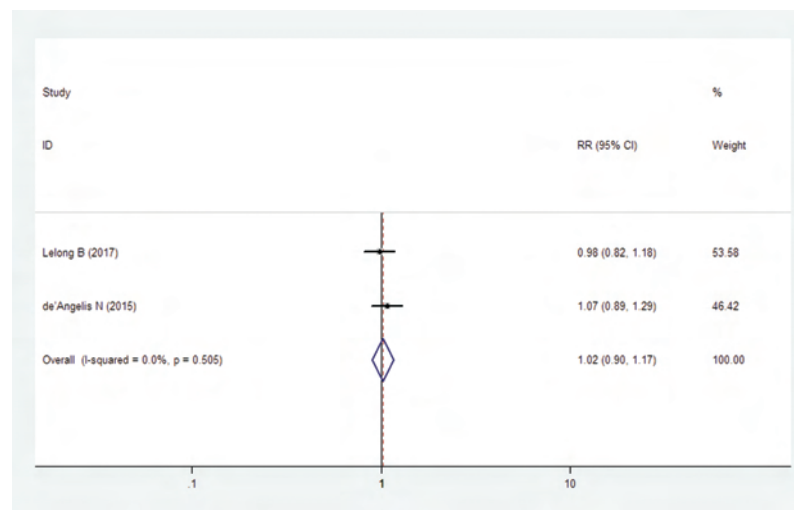


图 13 腹腔镜辅助经肛全直肠系膜切除术(LA-taTME)组与腹腔镜全直肠系膜切除术(L-TME)组 2 年无疾病进展期比较

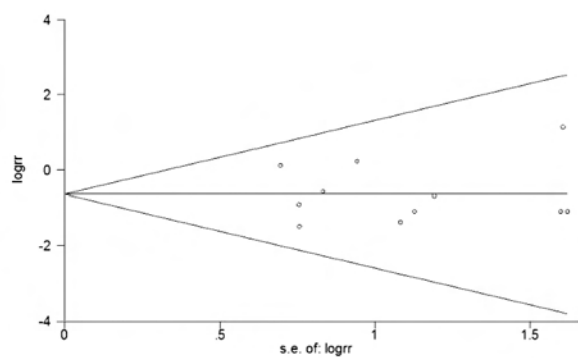


图 14 腹腔镜辅助经肛全直肠系膜切除术(LA-taTME)组与腹腔镜全直肠系膜切除术(L-TME)组环周切缘阳性率漏斗图

#### 四、敏感性分析

所有评价指标采用随机效应模型与固定效应模型两者相互替换分析后得出的结论一致,且将每个纳入研究逐一排除后的分析结果也一致,说明该研究稳定性好,分析结果可靠性较高。

#### 讨 论

自 1982 年 Heald 等<sup>[22]</sup>提出 TME 理念以来,TME 手术已成为直肠癌手术史上划时代意义的标准术式。1991 年, Jacobs 等<sup>[23]</sup>首次报道了腹腔镜 TME 手术,开启了直肠癌手术的微创时代。2010 年, Sylla 等<sup>[24]</sup>率先开展了 1 例经肛门 NOTES 直肠癌 TME 手术(腹腔镜辅助、TEM 平台)。2013 年,中国张浩团队成功报道了世界第 1 例完全 taTME 手术(TAMIS 平台)<sup>[25]</sup>。自此,法国、西班牙、中国等国内外医生相继开始对 taTME 这一热点术式进行临床研究,从而将该术式推向了新的高潮。Heald<sup>[26]</sup>认为,taTME 手术突破了传统的“自上而下”的操作顺序,通过自下而上的独特视角,按照 TME 原则逆行进行直肠癌手术,将 NOTES、单孔腹腔镜和 TME 原则的核心理念及技术进行了完美融合和突破,既保证了肿瘤的根治性,又将微创理念提升到一个新的层次,是一种颠覆性和革命性的创新。我国《直肠癌 taTME 专家意见》(2015 版)<sup>[27]</sup>指出:LA-taTME 手术可发挥经腹和经肛各自优势,学习曲线相对短,可能更易推广;taTME 手术用于治疗直肠恶性肿瘤的适应证应限于中低位直肠癌,尤其是低位直肠癌;为保证手术质量和 TME 标本质量,建议行 LA-taTME 手术。

TME 手术质量直接关系到直肠癌患者的预后,其主要核心评价指标包括直肠系膜是否完整、

CRM 和肿瘤远切缘距离。本 Meta 分析结果显示:与 L-TME 相比,LA-taTME 不但在淋巴结清扫数目和肿瘤远切缘距离方面毫不逊色;而且可降低标本直肠系膜不完整率( $P=0.026$ )及 CRM 阳性率( $P=0.012$ )。Quirke 等<sup>[28]</sup>提出的直肠癌手术标本 CRM 概念及 Nagtegaal 和 van Krieken<sup>[29]</sup>提出的 TME 标本直肠系膜完整性判断标准,为研究 TME 手术提供了更为规范的评价指标,即直肠癌 TME 手术应保证直肠系膜完整及 CRM 阴性,才能保证手术疗效。taTME 术式要求从齿线上方环形切断直肠壁直接进入末端直肠系膜之外的“神圣平面”,在腹腔镜或者直视下相对简便地完成远端直肠和系膜的切除,对于保证肿瘤的远端切缘、远端直肠系膜切除的完整性以及 CRM 的安全性,可能比 L-TME 更具优势。因此,LA-taTME 最核心的价值在于提高了远端直肠系膜 TME 标本的切除质量<sup>[3]</sup>。本研究中肿瘤远切缘距离存在一定异质性,这可能与纳入文献的肿瘤部位(中低位)、大小、分期不同有关,尤其是(超)低位直肠癌,对术者具有一定挑战性,导致结果存在差异。

围手术期疗效方面,本 Meta 分析结果显示:与 L-TME 组相比,LA-taTME 组在手术时间和住院时间方面的差异无统计学意义,但其可减少术中出血量( $P=0.013$ )、降低中转开腹率( $P=0.014$ )及术后并发症率( $P=0.036$ )。分析原因认为,在 LA-taTME 手术操作时,直肠系膜间隙暴露清晰,避免了“误入歧途”,实现了盆底的可视化、精细化操作,从而减少了术中出血、中转开腹及术后并发症(如吻合口漏、肠梗阻等)。正如《直肠癌经肛门全直肠系膜切除术专家共识及手术操作指南》(2017 版)<sup>[30]</sup>中指出:对于肥胖、前列腺肥大、骨盆狭窄等中低位直肠癌患者,LA-taTME 可能比经 L-TME 更为合适且更具优势。本研究中手术时间、住院时间、术中出血量存在临床异质性,其原因可能为:(1)纳入文献的术者处于 LA-taTME 学习曲线的不同阶段;(2)各研究中的操作步骤不同(如经肛和经腹同时或序贯进行等)或手术方式不同(如低位手工或吻合器吻合等);(3)接受术前新辅助放化疗患者较未接受者可增加一定的手术难度;(4)各中心并发症类别及处理水平参差不齐,可导致住院时间长短不一。而就总复发率及生存期而言,本 Meta 分析结果显示:与 L-TME 组相比,LA-taTME 组在总复发率、2 年 OS 及 2 年 DFS 方面的差异无统计学意义,进一步证实了 LA-taTME 手术的安全性及有效性。但我们不应忽

略的是仅有 2 篇文献<sup>[9,15]</sup>对比分析了 2 年 OS 和 2 年 DFS,故其结果可能存在偏倚,仍亟待未来更多的临床研究来证实 LA-taTME 的远期疗效。

与 2016 年甄亚男等<sup>[31]</sup>发表的 Meta 分析相比,本 Meta 分析得出了与之相似的部分结论,如 LA-taTME 可降低标本直肠系膜不完整率及术后并发症率,而两组的淋巴结清扫数目及手术时间的差异均无统计学意义;但亦得出与之不一致的部分结果,如甄亚男等<sup>[31]</sup>得出两组在中转开腹率及 CRM 阳性率的差异无统计学意义,而本研究得出 LA-taTME 可降低中转开腹率及 CRM 阳性率。导致两篇相似 Meta 分析部分结论存在差异的原因是,随着近年来 taTME 理念的深入人心、taTME 技术的日益规范及外科医师对盆底解剖和经肛操作的逐渐掌握,其技术优势已逐渐彰显,且较前明显提升。而且本 Meta 分析在甄亚男等<sup>[31]</sup>研究基础上多纳入了最新的 7 篇文献,且其中多篇文献均得出 LA-taTME 较 L-TME 更具优势的结果,如术中出血量较少、中转开腹率及 CRM 阳性率较低等,这也正与目前 taTME 的专家共识观点及理论上的优势相符合,故导致了两篇纳入不同年代和不同数量文献的 Meta 分析在某些结论上存在一定差异。当然,本研究纳入文献的数量较多及质量较高也一定程度上增加了结果的可信度。另外,值得注意的是,本研究是第一篇通过 LA-taTME 和 L-TME 对总复发率和远期生存进行比较的 Meta 分析,具有一定的先进性和可参照性。

本 Meta 分析的优点是:(1)纳入了 2014 年 1 月份以来的最新文献,排除了部分病例重复的研究;(2)纳入的文献及 LA-taTME 病例数量较多,具备足够的统计学效能,提供了稳定可靠的证据;(3)纳入的 NRCT 大多为高质量研究,结果具有说服力。而不足之处在于:(1)纳入的文献中缺乏高质量 RCT,存在一定的发表偏倚;(2)未对术后并发症进行亚组分析,稍降低了其结果的可信度;(3)已公开发表的文献中,长期疗效、术后生活质量及住院费用数据均较为匮乏,评估手术价值有限;(4)文献中存在无法避免的混杂因素,如不同术者的手术经验及熟练程度不同等,从而产生一定偏倚。

综上所述,LA-taTME 是一种颠覆性和革命性的创新术式,其治疗中低位直肠癌技术上安全可行,弥补了 L-TME 术式的某些不足之处(如狭窄盆腔暴露较为困难及较高的中转开腹率等)。LA-taTME 不仅

可保证 L-TME 同样的近、远期疗效,而且能获得更佳的 TME 手术质量,具有潜在的应用价值和广阔的应用前景。但 LA-taTME 尚处于起步探索阶段,仍有一些问题亟待改善,例如技术操作平台不够理想、手术操作如何规范化及其远期疗效的评价等,期待目前国际上正在开展的高质量、大样本、多中心、前瞻性随机临床试验 ETAP-GRECCAR 11<sup>[32]</sup>、COLOR III<sup>[33]</sup>以及国内中山大学附属第六医院牵头开展的多中心 TaLaR 研究(NCT 02966483)能够提供高级别的循证医学证据,以进一步论证其近、远期疗效,肿瘤学预后及功能学转归。

### 参 考 文 献

- [1] 熊懿. 腹腔镜直肠全系膜切除术治疗中、低位直肠癌的临床疗效分析[J]. 中国普通外科杂志, 2015,24(4):616-618. DOI: 10.3978/j.issn.1005-6947.2015.04.030.
- [2] 康亮. 如何规范开展经肛全直肠系膜切除术[J]. 中华胃肠外科杂志, 2017,20(8):862-864. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.08.005.
- [3] 姚宏伟, 林国乐. 中低位直肠癌开展经肛全直肠系膜切除术有无必要 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2017,20(7):769-772. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.07.012.
- [4] Penna M, Hompes R, Arnold S, et al. Transanal total mesorectal excision: international registry results of the first 720 cases [J]. Ann Surg, 2017,266(1):111-117. DOI:10.1097/SLA.0000000000001948.
- [5] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. Control Clin Trials, 1996,17(1):1-12.
- [6] 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(9):603-605. DOI: 10.1007/s10654-010-9491-z.
- [7] Egger M, Davey SG, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test [J]. BMJ, 1997,315(7109):629-634.
- [8] Denost Q, Adam JP, Rullier A, et al. Perineal transanal approach: a new standard for laparoscopic sphincter-saving resection in low rectal cancer, a randomized trial [J]. Ann Surg, 2014,260(6):993-999. DOI: 10.1097/SLA.00000000000000766.
- [9] Lelong B, Meillat H, Zemmour C, et al. Short- and mid-term outcomes after endoscopic transanal or laparoscopic transabdominal total mesorectal excision for low rectal cancer: a single institutional case-control study [J]. J Am Coll Surg, 2017, 224(5):917-925. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2016.12.019.
- [10] 罗双灵,蔡永华,张兴伟,等. 经肛门与腹腔镜全直肠系膜切除术治疗直肠癌的疗效分析[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(7):703-708. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.07.

- 013.
- [11] Chouillard E, Regnier A, Vitte RL, et al. Transanal NOTES total mesorectal excision (TME) in patients with rectal cancer: Is anatomy better preserved? [J]. *Tech Coloproctol*, 2016, 20(8):537-544. DOI: 10.1007/s10151-016-1449-z.
- [12] Rasulov AO, Mamedli ZZ, Gordeyev SS, et al. Short-term outcomes after transanal and laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer [J]. *Tech Coloproctol*, 2016, 20(4): 227-234. DOI:10.1007/s10151-015-1421-3.
- [13] Marks JH, Montenegro GA, Salem JF, et al. Transanal TATA/TME: a case-matched study of taTME versus laparoscopic TME surgery for rectal cancer [J]. *Tech Coloproctol*, 2016, 20(7): 467-473. DOI:10.1007/s10151-016-1482-y.
- [14] Perdawood SK, Al KGA. Transanal vs laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer: initial experience from Denmark [J]. *Colorectal Dis*, 2016, 18(1):51-58. DOI:10.1111/codi.13225.
- [15] de'Angelis N, Portigliotti L, Azoulay D, et al. Transanal total mesorectal excision for rectal cancer: a single center experience and systematic review of the literature [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2015, 400(8):945-959. DOI:10.1007/s00423-015-1350-7.
- [16] Chen CC, Lai YL, Jiang JK, et al. Transanal total mesorectal excision versus laparoscopic surgery for rectal cancer receiving neoadjuvant chemoradiation: a matched case-control study [J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(4):1169-1176. DOI:10.1245/s10434-015-4997-y.
- [17] Kanso F, Maggiori L, Debove C, et al. Perineal or abdominal approach first during intersphincteric resection for low rectal cancer: which is the best strategy? [J] *Dis Colon Rectum*, 2015, 58(7):637-644. DOI:10.1097/DCR.0000000000000396.
- [18] Fernández-Hevia M, Delgado S, Castells A, et al. Transanal total mesorectal excision in rectal cancer: short-term outcomes in comparison with laparoscopic surgery [J]. *Ann Surg*, 2015, 261(2):221-227. DOI:10.1097/SLA.0000000000000865.
- [19] 叶志伟, 陈远光, 胡明, 等. 直肠癌经肛内镜全直肠系膜切除术对肛门功能影响的临床研究 [J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(4):473-477. DOI:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.04.003.
- [20] 陈远光, 梁剑荣, 姜桔红, 等. 经肛内镜直结肠根治术直肠系膜完整性的评价 [J]. *广州医科大学学报*, 2015, 43(3):37-40. DOI:10.3969/j.issn.2095-9664.2015.03.008.
- [21] Velthuis S, Nieuwenhuis DH, Ruijter TE, et al. Transanal versus traditional laparoscopic total mesorectal excision for rectal carcinoma [J]. *Surg Endosc*, 2014, 28(12):3494-3499. DOI:10.1007/s00464-014-3636-1.
- [22] Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? [J]. *Br J Surg*, 1982, 69(10):613-616.
- [23] Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy) [J]. *Surg Laparosc Endosc*, 1991, 1(3):144-150.
- [24] Sylla P, Rattner DW, Delgado S, et al. NOTES transanal rectal cancer resection using transanal endoscopic microsurgery and laparoscopic assistance [J]. *Surg Endosc*, 2010, 24(5):1205-1210. DOI:10.1007/s00464-010-0965-6.
- [25] Zhang H, Zhang YS, Jin XW, et al. Transanal single-port laparoscopic total mesorectal excision in the treatment of rectal cancer [J]. *Tech Coloproctol*, 2013, 17(1):117-123. DOI:10.1007/s10151-012-0882-x.
- [26] Heald RJ. A new solution to some old problems: transanal TME [J]. *Tech Coloproctol*, 2013, 17(3):257-258. DOI:10.1007/s10151-013-0984-0.
- [27] 叶颖江, 申占龙, 郑民华, 等. 直肠癌经肛全直肠系膜切除手术专家意见 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2015, 18(5):411-412. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2015.05.001.
- [28] Quirke P, Durdey P, Dixon MF, et al. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision [J]. *Lancet*, 1986, 2(8514):996-999.
- [29] Nagtegaal ID, van Krieken JH. The role of pathologists in the quality control of diagnosis and treatment of rectal cancer--an overview [J]. *Eur J Cancer*, 2002, 38(7):964-972.
- [30] 中华医学会外科学分会结直肠外科学组, 中华医学会外科学分会腹腔镜与内镜外科学组. 直肠癌经肛全直肠系膜切除专家共识及手术操作指南(2017版) [J]. *中国实用外科杂志*, 2017, 37(9):978-984. DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.09.12.
- [31] 甄亚男, 肖瑞雪, 石会勇, 等. 腹腔镜辅助经肛全直肠系膜切除与传统腹腔镜手术治疗直肠癌疗效比较的 Meta 分析 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2016, 19(6):702-707. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.06.024.
- [32] Lelong B, de Chaisemartin C, Meillat H, et al. A multicentre randomised controlled trial to evaluate the efficacy, morbidity and functional outcome of endoscopic transanal proctectomy versus laparoscopic proctectomy for low-lying rectal cancer (ETAP-GRECCAR 11 TRIAL): rationale and design [J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1):253. DOI:10.1186/s12885-017-3200-1.
- [33] Deijen CL, Velthuis S, Tsai A, et al. COLOR III: a multicentre randomised clinical trial comparing transanal TME versus laparoscopic TME for mid and low rectal cancer [J]. *Surg Endosc*, 2016, 30(8):3210-3215. DOI:10.1007/s00464-015-4615-x.

(收稿日期:2018-03-14)

(本文编辑:万晓梅)