

中低位直肠癌经肛全直肠系膜切除术 与腹腔镜全直肠系膜切除术的 安全性及预后分析

孙蕊 丛林 邱辉忠 林国乐 吴斌 牛备战 孙曦羽 周皎琳 徐徕 陆君阳
肖毅

中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院基本外科结直肠专业组, 北京
100730

通信作者: 肖毅, Email: xiaoy@pumch.cn

【摘要】 目的 对比中低位直肠癌经肛全直肠系膜切除术(taTME)与腹腔镜全直肠系膜切除术(laTME)的近期手术安全性和远期预后。**方法** 本研究为回顾性队列研究。首先纳入北京协和医院基本外科结直肠专业组前瞻性登记数据库2014年7月至2020年6月连续登记的接受全直肠系膜切除术的直肠癌患者,分为taTME和laTME两组,进行疗效对比研究。提取数据库中患者人口学资料、肿瘤学一般资料、新辅助治疗情况、术中情况及术后并发症、病理资料及随访数据。主要结局指标为吻合口漏发生率,次要结局指标为3年无病生存率(DFS)和3年局部复发率。正态分布的计量资料组间比较采用独立 t 检验;偏态分布的计量资料用 M (范围)表示。分类变量组间比较采用 χ^2 或Fisher精确概率法检验。在进行疗效对比时,对性别、体质指数、术前核磁评估分期、核磁测量的肿瘤距肛缘的距离、新辅助放化疗与否5个变量进行倾向性评分匹配(PSM)以调整混杂因素。采用Kaplan-Meier曲线及Log-rank检验比较两组的DFS,并应用Cox比例风险模型分析影响中低位直肠癌患者DFS的独立危险因素。另外,收集上述数据库中自2017年2月至2021年3月连续登记的经肛操作由同一医师主刀完成的taTME手术病例,采用多维累积和(CUSUM)控制图绘制学习曲线。比较渡过学习曲线后taTME组与laTME组的疗效并分析这部分“成熟”病例DFS的独立危险因素。**结果** 入组243例患者,182例接受laTME,61例接受taTME。PSM后laTME组和taTME组分别为52例,这两组在性别、年龄、体质指数、肿瘤临床分期、肿瘤距肛缘的距离、核磁评估的环周切缘及壁外血管侵犯、新辅助治疗方面差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。PSM后,与laTME组比较,taTME组手术时间更长[(198.4±58.3) min比(147.9±47.3) min, $t=-4.321$, $P<0.001$],出血超过100 ml的比例更高[17.3%(9/52)比0, $P=0.003$]。taTME术后吻合口漏[26.9%(14/52)比3.8%(2/52), $\chi^2=10.636$, $P=0.001$]及总并发症发生率[55.8%(29/52)比19.2%(10/52), $\chi^2=14.810$, $P<0.001$]均显著高于laTME组;差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。两组获取淋巴结数目及病理环周切缘阳性比例差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。全组中位随访24(1~72)个月,4例失访,随访率为98.4%(239/243)。laTME组3年DFS明显优于taTME组(83.9%比73.0%, $P=0.019$),差异有统计学意义;两组3年局部复发率差异无统计学意义(1.7%比3.6%, $P=0.420$)。多因素分析结果显示,taTME手术($HR=3.202$, 95%CI: 1.592~6.441, $P=0.001$)及术后病理分期Ⅱ期($HR=13.862$, 95%CI: 1.810~106.150, $P=0.011$)、Ⅲ期($HR=8.705$, 95%CI: 1.104~68.670, $P=0.040$)为影响中低位直肠癌患者DFS的独立危险因素(均 $P<0.05$)。学习曲线分析显示:taTME手术在第28例跨越学习曲线。跨越学习曲线后的taTME病例与laTME病例PSM后显示,两组吻合口漏[6.7%(1/15)比5.3%(2/38), $P=1.000$]及术后总并发症[33.3%(5/15)比26.3%(10/38), $P=0.737$]发生率比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。对跨越学习曲线后的“成熟”病例进行分析,taTME手术仍为影响中低位直肠癌患者DFS的独立危险因素($HR=5.351$, 95%CI:

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20210811-00321

收稿日期 2021-08-11 本文编辑 王静

引用本文: 孙蕊, 丛林, 邱辉忠, 等. 中低位直肠癌经肛全直肠系膜切除术与腹腔镜全直肠系膜切除术的安全性及预后分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2022, 25(6): 522-530. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20210811-00321.



1.666~17.192, $P=0.005$)。跨越学习曲线与否并不是 taTME 术后中低位直肠癌患者 DFS 的独立影响因素($HR=0.954, 95\%CI:0.227\sim4.017, P=0.949$)。结论 taTME 手术可能较传统 laTME 手术增加术后吻合口漏的风险且肿瘤学预后可能劣于传统手术。在学习曲线内行 taTME 手术更容易增加术后吻合口漏的风险。

【关键词】 直肠肿瘤, 中低位; 经肛全直肠系膜切除术; 腹腔镜全直肠系膜切除术; 吻合口漏; 预后

基金项目: 中央级公益性科研院所基本科研业务费临床与转化医学研究基金(2019XK32003)

Safety and prognosis analysis of transanal total mesorectal excision versus laparoscopic mesorectal excision for mid-low rectal cancer

Sun Rui, Cong Lin, Qiu Huizhong, Lin Guole, Wu Bin, Niu Beizhan, Sun Xiyu, Zhou Jiaolin, Xu Lai, Lu Junyang, Xiao Yi

Division of Colorectal Diseases, Department of General Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Xiao Yi, Email: xiaoyi@pumch.cn

【Abstract】 Objective To compare the short-term and long-term outcomes between transanal total mesorectal excision (taTME) and laparoscopic total mesorectal excision (laTME) for mid-to-low rectal cancer and to evaluate the learning curve of taTME. **Methods** This study was a retrospective cohort study. Firstly, consecutive patients undergoing total mesorectal excision who were registered in the prospective established database of Division of Colorectal Diseases, Department of General Surgery, Peking Union Medical College Hospital during July 2014 to June 2020 were recruited. The enrolled patients were divided into taTME and laTME group. The demographic data, clinical characteristics, neoadjuvant treatment, intraoperative and postoperative complications, pathological results and follow-up data were extracted from the database. The primary endpoint was the incidence of anastomotic leakage and the secondary endpoints included the 3-year disease-free survival (DFS) and the 3-year local recurrence rate. Independent t -test for comparison between groups of normally distributed measures; skewed measures were expressed as M (range). Categorical variables were expressed as examples (%) and the χ^2 or Fisher exact probability was used for comparison between groups. When comparing the incidence of anastomotic leakage, 5 variables including sex, BMI, clinical stage evaluated by MRI, distance from tumor to anal margin evaluated by MRI, and whether receiving neoadjuvant treatment were balanced by propensity score matching (PSM) to adjust confounders. Kaplan-Meier curve and Log-rank test were used to compare the DFS of two groups. Cox proportional hazard model was used to analyze and determine the independent risk factors affecting the DFS of patients with mid-low rectal cancer. Secondly, the data of consecutive patients undergoing taTME performed by the same surgical team (the transanal procedures were performed by the same main surgeon) from February 2017 to March 2021 were separately extracted and analyzed. The multidimensional cumulative sum (CUSUM) control chart was used to draw the learning curve of taTME. The outcomes of 'mature' taTME cases through learning curve were compared with laTME cases and the independent risk factors of DFS of 'mature' cases were also analyzed. **Results** Two hundred and forty-three patients were eventually enrolled, including 182 undergoing laTME and 61 undergoing taTME. After PSM, both fifty-two patients were in laTME group and taTME group respectively, and patients of these two groups had comparable characteristics in sex, age, BMI, clinical tumor stage, distance from tumor to anal margin by MRI, mesorectal fasciae (MRF) and extramural vascular invasion (EMVI) by MRI and proportion of receiving neoadjuvant treatment. After PSM, as compared to laTME group, taTME group showed significantly longer operation time [(198.4 ± 58.3) min vs. (147.9 ± 47.3) min, $t=-4.321, P<0.001$], higher ratio of blood loss >100 ml during surgery [17.3% (9/52) vs. 0, $P=0.003$], higher incidence of anastomotic leakage [26.9% (14/52) vs. 3.8% (2/52), $\chi^2=10.636, P=0.001$] and higher morbidity of overall postoperative complications [55.8% (29/52) vs. 19.2% (10/52), $\chi^2=14.810, P<0.001$]. Total harvested lymph nodes and circumferential resection margin involvement were comparable between two groups (both $P>0.05$). The median follow-up for the whole group was 24 (1 to 72) months, with 4 cases lost, giving a follow-up rate of 98.4% (239/243). The laTME group had significantly better 3-year DFS than taTME group (83.9% vs. 73.0%, $P=0.019$), while the 3-year local recurrence rate was similar in two groups (1.7% vs. 3.6%, $P=0.420$).

Multivariate analysis showed that and taTME surgery (HR=3.202, 95%CI: 1.592 - 6.441, $P=0.001$) the postoperative pathological staging of UICC stage II (HR=13.862, 95%CI: 1.810-106.150, $P=0.011$), stage III (HR=8.705, 95%CI: 1.104-68.670, $P=0.040$) were independent risk factors for 3-year DFS. Analysis of taTME learning curve revealed that surgeons would cross over the learning stage after performing 28 cases. To compare the two groups excluding the cases within the learning stage, there was no significant difference between two groups after PSM no matter in the incidence of anastomotic leakage [taTME: 6.7%(1/15); laTME: 5.3% (2/38), $P=1.000$] or overall complications [taTME: 33.3%(5/15), laTME: 26.3%(10/38), $P=0.737$]. The taTME was still an independent risk factor of 3-year DFS only analyzing patients crossing over the learning stage (HR=5.351, 95%CI: 1.666 - 17.192, $P=0.005$), and whether crossing over the learning stage was not the independent risk factor of 3-year DFS for mid-low rectal cancer patients undergoing taTME (HR=0.954, 95%CI: 0.227 - 4.017, $P=0.949$). **Conclusions** Compared with conventional laTME, taTME may increase the risk of anastomotic leakage and compromise the oncological outcomes. Performing taTME within the learning stage may significantly increase the risk of postoperative anastomotic leakage.

【Key words】 Rectal neoplasms, mid-low; Transanal total mesorectal excision; Laparoscopic total mesorectal excision; Anastomotic leak; Prognosis

Fund program: Non-profit Central Research Institute Fund of the Chinese Academy of Medical Sciences (2019XK320003)

ACOSOG Z6015 研究^[1]和 ALaCaRT^[2]研究的结果发现,腹腔镜直肠癌根治术在环周切缘、远切缘和系膜完整性的复合指标上未达到非劣于开腹直肠癌根治术的终点。在此背景下,有学者认为,经肛全直肠系膜切除术(transanal total mesorectal excision, taTME)因其良好的“自下而上”的解剖视野,可在一部分病例中克服腹腔镜全直肠系膜切除术(laparoscopic total mesorectal excision, laTME)的技术难点,有利于提高手术标本的质量^[3-4]。但随着人们对 taTME 手术的进一步实践,问题接踵而至。2019 年,挪威因 taTME 术后短期复发率高且出现难治的盆腔多灶复发而在全国范围内暂停 taTME 手术^[5]。2020 年挪威 taTME 手术的全国监察数据发现,taTME 手术吻合口漏发生率也显著高于 laTME 手术^[6]。这均给该技术的前景蒙上了一层阴影。

关于 taTME 的文献很多,但多为单中心回顾性研究,其结果差异较大。全球范围的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)——COLOR III 研究进展缓慢;Pelican 癌症基金资助的全球 taTME 登记数据库定期发布相关数据,仍显示较高的并发症发生率^[7-8];新近公布的全国协作研究数据库的数据证实,即使在有经验的中心最初开展 taTME 手术时,吻合口漏发生率也较高,但积累一定病例数后的吻合口漏发生率将明显下降^[9]。在没有更高级别循证证据的今天,我们只能相互交流、借鉴经验。笔者所在中心仅两位经验丰富的专科医生较早开展 taTME 手术,病例数集中;适

应证严格控制在中低位直肠癌。本研究的目的是通过分析质控均一的单中心数据,比较 taTME 手术和 laTME 手术的近远期疗效,探讨 taTME 手术的学习曲线,分析 taTME 手术的相关热点问题。

资料与方法

一、研究对象

采用回顾性队列研究的方法。本研究的开展经医院伦理委员会审批通过(审批号:S-K1767)。本研究对象根据研究目的的不同分为两个数据集。

1. 数据集一:研究目的为比较 taTME 手术与 laTME 手术的近远期疗效:(1)纳入标准:北京协和医院基本外科结直肠专业组前瞻性登记数据库中自 2014 年 7 月至 2020 年 6 月连续登记的接受 laTME 或 taTME 并一期吻合的患者;(2)排除标准:术前经临床评估出现远处转移的患者;合并其他恶性肿瘤的患者;同时性多原发结直肠癌患者;术前未行直肠核磁评估或资料丢失的患者。数据集一共 243 例患者纳入研究,根据手术方式的不同,分为 laTME 组(182 例)和 taTME 组(61 例)。两组基线资料见表 1。全组男性 165 例(67.9%),年龄(59.6 ± 10.6)岁。与 laTME 组比较,taTME 组患者的临床分期较早,病灶距肛门的距离较近,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);接受新辅助治疗的比例稍低,环周切缘肿瘤侵犯的比例较低,壁外血管侵犯的比例较高,但差异未达到统计学意义(均 $P>0.05$)。见表 1。

表1 倾向性评分匹配前腹腔镜全直肠系膜切除术(laTME)组与经肛全直肠系膜切除术(taTME)组患者基线资料的比较

组别	例数	性别[例(%)]		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	体质指数 (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	肿瘤临床分期 [例(%)]		肿瘤距肛缘 距离(mm, $\bar{x} \pm s$) ^a	环周切缘 [例(%)] ^b		直肠壁外血 管侵犯 [例(%)] ^c	行新辅助 放化疗 [例(%)]
		女	男			I~II	III		完整	肿瘤侵犯		
laTME组	182	54(29.7)	128(70.3)	60±11	24.0±3.3	68(37.4)	114(62.6)	69.5±18.6	151(83.0)	31(17.0)	32(17.6)	142(78.0)
taTME组	61	24(39.3)	37(60.7)	60±10	24.4±3.1	36(59.0)	25(41.0)	58.5±14.9	56(91.8)	5(8.2)	15(24.6)	43(70.5)
标准化 均数差		0.205		0.040	0.130	0.444		0.655	0.269		0.172	0.184
统计值		$\chi^2=1.962$		$t=-0.276$	$t=-0.898$	$\chi^2=8.750$		$t=4.688$	$\chi^2=2.827$		$\chi^2=1.438$	$\chi^2=1.426$
P值		0.161		0.783	0.371	0.003		<0.001	0.093		0.230	0.233

注:^a为核磁检查测量的距离;^b为核磁检查评估环周切缘;^c核磁检查评估存在直肠壁外血管侵犯

2. 数据集二:研究目的为绘制 taTME 手术的学习曲线:根据数据集一的纳入标准收集北京协和医院基本外科前瞻性登记数据库中自 2017 年 2 月至 2021 年 3 月连续登记的经肛操作由同一医师主刀完成的 taTME 手术病例,而不采用排除标准。共 64 例患者纳入研究。

二、治疗方法

对于中低位直肠癌(肿瘤距离肛缘 10 cm 以内)的患者,当术前核磁分期(Union for International Cancer Control, UICC, 第 7 版 TNM 分期系统^[10])为 T3、T4 或 N+ 时,则行同步新辅助放化疗。新辅助放疗包括 45 Gy/25 次的盆腔照射剂量及对肿瘤局部进行共 5.4 Gy 的增强照射(增强照射每次 1.8 Gy, 分 5 次照射),同步化疗采用单药卡培他滨或 XELOX 方案,于放疗结束后 7 周评估疗效,8~10 周行手术治疗。术后辅助治疗参照 NCCN 指南推荐进行^[11]。

本中心的 taTME 手术由经肛组和腹腔镜组两组同时或序贯手术。腹腔镜组进行保留左结肠动脉的 D₃淋巴结清扫,之后“自上而下”解剖;在肿瘤近侧 10 cm 离断结肠系膜。经肛组在直视下确定距肿瘤下缘,距肿瘤下缘 1 cm 缝合荷包,封闭肠管后采用 TAMIS 平台连接自制的恒压气腹装置^[12]。距荷包远端 1 cm 处切开直肠壁全层,进入直肠系膜周围间隙,进行“自下而上”解剖。两组汇合于精囊腺或阴道后穹窿水平,即完成全直肠系膜切除。标本完全游离后经肛或经腹部切口取出。结肠-直肠重建采用圆形吻合器或结肠-肛管双层手工缝合^[13]。如吻合圈不完整或存在“困难骨盆”因素,如男性、肥胖、接受新辅助治疗等,行转流性造口。

三、观察指标和评价标准

从直肠癌数据库中提取数据包括:患者一般资

料(性别、年龄、体质指数),肿瘤学一般资料(术前核磁评估分期、核磁测量的肿瘤距肛缘距离、核磁评估的环周切缘、壁外血管侵犯),新辅助治疗情况,手术方式,术中情况(出血量、手术时间、转流性造口),术后并发症情况,病理资料(远切缘、环周切缘、清扫淋巴结数目、病理分期、不良病理特征)和随访信息。本中心直肠癌患者均由肠镜获取病理确诊,并进行统一的术前分期评估(肛门指诊、胸腹盆增强 CT、直肠核磁和/或直肠超声、血清肿瘤标记物等)。

主要结局指标为吻合口漏发生率。次要结局指标包括:3 年无病生存率(disease free survival, DFS)和 3 年局部复发率。吻合口漏定义的最低标准为盆腔引流管引流出粪臭味的浑浊液体,附加标准为患者出现体温升高、血象升高等感染中毒表现,特异标准为造影提示吻合口漏,但本研究仅对部分临床怀疑吻合口漏的患者进行造影检查,未常规进行该检查。本文的并发症分级依据 Clavien-Dindo 并发症分级标准^[14]。

四、随访方法

术后随访参照 NCCN 指南推荐进行^[11],通常按照术后 2 年内每隔 3 个月 1 次,术后 2~5 年每隔 6 个月 1 次,术后 5 年以上每隔 1 年 1 次的频率进行复查。常规复查项目包括:胸部 X 线、腹部超声、大便潜血、肿瘤标志物化验[癌胚抗原(carcinoembryonic Antigen, CEA)、糖类抗原(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)]。每隔术后整年复查项目为胸腹盆增强 CT 及电子结肠镜检查。

五、统计学方法

采用 R 语言(版本 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2020, <https://www.R-project.org>)及 SPSS 22.0 统计软件进行统计学分析。分类变量以例(%)表示,两组间比较采用

χ^2 或Fisher精确概率法检验;符合正态分布的连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用两独立样本 t 检验。偏态分布的计量资料用 M (范围)表示。本研究对性别、体质指数、术前核磁评估分期、肿瘤距肛缘的距离、新辅助放化疗情况这5个变量进行倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)分析以调整混杂,卡钳值为0.05,匹配比例为1:1。采用Kaplan-Meier曲线进行生存分析。采用Cox比例风险模型对影响3年DFS的变量进行单因素和多因素分析,单因素分析中 $P < 0.10$ 的变量纳入多因素分析。 $P < 0.05$ 时,表示差异具有统计学意义。

采用多维累积和(cumulative sum, CUSUM)控制图方法分析taTME手术的学习曲线,仅纳入单一手术医师的病例(经肛操作由单一手术医师完成)进行分析^[15-17],选择手术时间、术中出血量、吻合口漏发生率、术后总并发症发生率4项指标作为CUSUM的评价指标。手术时间、术中出血量2项指标以平均数作为目标值,吻合口漏及术后总并发症发生率参考国际taTME登记研究披露的数据^[8]确定目标值,分别为15%和35%。构建横轴为累积例数,纵轴为CUSUM值的折线图,由此拟合曲线,拟合模型检验以 P 值判断,选取 R^2 最大的模型为最佳拟合模型,通过估计曲线在个例操作处的斜率以评估学习曲线的拐点。获取跨越学习曲线所需的个例数值后,将渡过学习曲线后的taTME“成熟”病例与入组的laTME病例(均认为是“成熟”病例)按照前述变量进行倾向性评分匹配,调整匹配比例为1:3(根据实际情况,允许1个taTME个例有1~3个匹配的laTME个例),再比较这两种手术方式的短期与长期预后。

结 果

一、倾向性评分匹配后两组一般资料

通过倾向性评分匹配,laTME组和taTME组各

52例,匹配后两组基线资料的差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表2。

二、术中及术后情况比较

1. 术中情况:与laTME组比较,taTME组手术时间更长($P < 0.001$),但需要注意,taTME组有4例(7.7%, 4/52)患者为序贯手术,平均手术时长为(255.0 $\pm$ 22.6) min,其余48例(92.3%, 48/52)患者为同时手术,手术时长为(194.2 $\pm$ 56.1) min,而laTME组手术时长为(147.9 $\pm$ 47.3) min。taTME术中出血超过100 ml的情况发生率更高($P = 0.003$)。taTME组行转流性造口的比例稍高,但差异未达到统计学意义($P = 0.205$)。见表3。两组均无中转开腹手术的情况。taTME组中67.2%(41/61)经肛门取出标本,32.8%(20/61)采用手工吻合,术中7例解剖进入错误解剖层次,3例缝合荷包封闭管腔失败,1例出现术中尿道损伤。

2. 术后情况:taTME组吻合口漏发生率、术后总并发症发生率以及Ⅲb级并发症发生率更高,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。taTME组7例Ⅲb级并发症患者需再次全身麻醉手术治疗,其中2例为吻合口漏须行转流性造口,3例为肠梗阻需手术治疗,1例为造口坏死需造口重建,1例为造口脱垂徐造口重建。两组患者术后30 d内均无死亡病例。两组患者远切缘均为阴性,术后获取淋巴结数目以及环周切缘阳性比例差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表3。

三、预后及其因素分析

全组中位随访24(1~72)个月,4例失访,随访率98.4%(239/243)。laTME组3年无病生存率为83.9%(95%CI: 78.3%~89.9%),而taTME组3年无病生存率为73.0%(95%CI: 62.0%~85.9%),差异有统计学意义($P = 0.019$);见图1。全组患者中共5例出现盆腔复发,laTME组3例复发,均在术后半年内复

表2 倾向性评分匹配后腹腔镜全直肠系膜切除术(laTME)组与经肛全直肠系膜切除术(taTME)组患者基线资料的比较

组别	例数	性别[例(%)]		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	体质指数 (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	肿瘤临床分期 [例(%)]		肿瘤距肛缘 距离(mm, $\bar{x} \pm s$) ^a	环周切缘 [例(%)] ^b		直肠壁外血管侵犯 [例(%)] ^c	新辅助 放化疗 [例(%)]
		女	男			I~II	III		完整	肿瘤侵犯		
laTME组	52	16(30.8)	36(69.2)	59 $\pm$ 9	24.3 $\pm$ 2.9	27(51.9)	25(48.1)	60.8 $\pm$ 14.2	45(86.5)	7(13.5)	8(15.4)	38(73.1)
taTME组	52	19(36.5)	33(63.5)	59 $\pm$ 10	24.3 $\pm$ 3.2	28(53.8)	24(46.2)	61.1 $\pm$ 13.8	48(92.3)	4(7.7)	12(23.1)	39(75.0)
标准化 均数差		0.122		0.014	0.031	0.039		0.021	0.188		0.196	0.044
统计值		$\chi^2 = 0.388$		$t = -0.072$	$t = 0.158$	$\chi^2 = 0.039$		$t = -0.105$	$\chi^2 = 0.915$		$\chi^2 = 0.990$	$\chi^2 = 0.050$
P 值		0.534		0.943	0.874	0.844		0.916	0.339		0.320	0.823

注:^a为核磁检查测量的距离;^b为核磁检查评估环周切缘;^c为核磁检查评估存在直肠壁外血管侵犯

发,其中 1 例为盆腔多灶复发;3 年局部复发率为 1.7%(95%CI:0~3.6%)。taTME 组出现 2 例局部复发,分别为术后 2 年和术后 4 年复发(该患者为盆腔多灶复发);3 年局部复发率为 3.6%(95%CI:0~10.2%)。两组的 3 年局部复发率差异无统计学意义($P=0.420$)。

单因素及多因素分析结果显示,taTME 手术以及术后病理分期Ⅱ期和Ⅲ期为影响中低位直肠癌患者 DFS 的独立危险因素(均 $P<0.05$)。见表 4。

四、渡过学习曲线后的分析

1. 学习曲线:通过 taTME 手术 CUSUM 学习曲线的最佳拟合方程为 $Y=0.0002701X^3-0.03758X^2+1.483X-0.9603$,拟合优度 $R^2=0.930$,见图 2。自第 29 例 taTME 手术起跨越学习曲线。在数据集二(单一手术医师学习曲线数据集)中,跨越学习曲线前 28 例中,9 例(32.1%)出现吻合口漏,15 例(53.6%)出

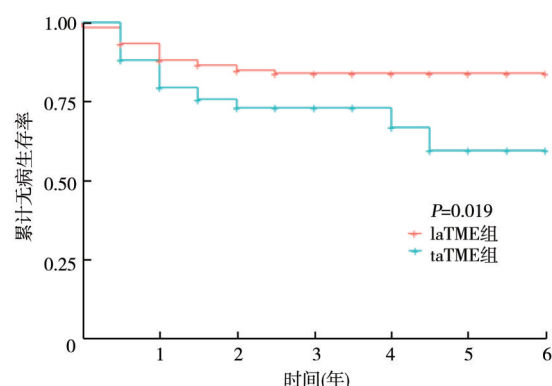


图1 腹腔镜全直肠系膜切除术(laTME)组与经肛全直肠系膜切除术(taTME)组患者的累计无病生存率比较

现术后并发症;跨越学习曲线后 36 例中,4 例(11.1%)出现吻合口漏,13 例(36.1%)出现术后并发症。跨越学习曲线后,吻合口漏发生率明显降低,差异有统计学意义($\chi^2=4.304$, $P=0.038$);术后总并发症

表3 倾向性匹配评分后腹腔镜全直肠系膜切除术(laTME)组与经肛全直肠系膜切除术(taTME)组患者术中及术后情况的比较

组别	例数	手术时间 (min, $\bar{x} \pm s$)	术中估计出血量[例(%)]		术中转流性 造口[例(%)]	远切缘阳性 [例(%)]	环周切缘[例(%)]		总获取淋巴结 数(枚, $\bar{x} \pm s$)
			≤100 ml	> 100 ml			阳性	阴性	
laTME 组	52	147.9±47.3	52(100.0)	0	40(76.9)	0	2(3.8)	50(96.2)	13.3±6.6
taTME 组	52	198.4±58.3	43(82.7)	9(17.3)	45(86.5)	0	2(3.8)	50(96.2)	11.3±5.6
统计值		<i>t</i> =-4.321	-		χ^2 =1.610	-	-		<i>t</i> =1.662
<i>P</i> 值		<0.001	0.003 ^a		0.205	1.000 ^a	1.000 ^a		0.100
组别	例数	吻合口漏 ^b [例(%)]	术后总并发症[例(%)]						
			总体情况	CD-Ⅰ级	CD-Ⅱ级	CD-Ⅲa级	CD-Ⅲb级	CD-Ⅳa级	CD-Ⅳb级
laTME 组	52	2(3.8)	10(19.2)	0	9/10	1/10	0	0	0
taTME 组	52	14(26.9)	29(55.8)	2(6.9)	17(58.6)	2(6.9)	7(24.1)	1(3.4)	0
统计值		χ^2 =10.636	χ^2 =14.810	-	χ^2 =3.282	-	-	-	-
<i>P</i> 值		0.001	<0.001	0.495 ^a	0.070	1.000 ^a	0.013 ^a	1.000 ^a	1.000 ^a

注:“a”采用 Fisher 确切概率法,“b”依据国际直肠癌研究组的吻合口漏定义;“-”示无数据

表4 本组 250 例行直肠癌手术的中低位直肠癌患者无病生存的 Cox 比例风险模型分析

临床因素	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值
性别(男/女)	1.164(0.607~2.234)	0.647	-	-
体质指数(kg/m ² , ≥ 28 / <28)	0.964(0.344~2.698)	0.944	-	-
肿瘤距肛缘距离(mm, <40 / ≥ 40)	3.351(1.192~9.423)	0.022	2.163(0.692~6.759)	0.184
新辅助放化疗(否/是)	2.089(0.881~4.955)	0.095	2.331(0.913~5.947)	0.077
术前核磁评估环周切缘(阳性/阴性)	2.684(1.376~5.233)	0.004	2.113(0.919~4.855)	0.078
手术方式(经肛/经腹)	2.052(1.113~3.784)	0.021	3.202(1.592~6.441)	0.001
术后病理 UICC 分期 ^a				
I 期	1.000		1.000	
II 期	9.903(1.324~74.044)	0.026	13.862(1.810~106.150)	0.011
III 期	7.052(0.943~52.743)	0.057	8.705(1.104~68.670)	0.040
不良病理因素 ^b (有/无)	2.157(1.140~4.083)	0.018	1.761(0.841~3.690)	0.134
术后病理环周切缘(阳性/阴性)	6.689(2.356~18.992)	<0.001	2.179(0.602~7.881)	0.235

注:“a”为国际抗癌联盟分期;“b”不良病理因素包括:低分化或印戒细胞癌、脉管瘤栓、神经侵犯、癌结节,有不良病理因素指至少存在其中一项

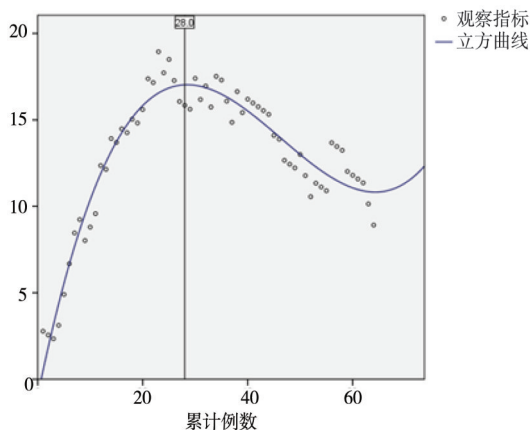


图2 经肛全直肠系膜切除术的多维累积和(CUSUM)学习曲线图

发生率有下降趋势,但差异尚无统计学意义($\chi^2=1.951, P=0.163$)。

2. 渡过学习曲线后并发症发生情况比较:选取数据集一中渡过学习曲线的“成熟”病例(数据集一中的taTME病例经肛手术由两位医师主刀,本部分纳入两位医师分别渡过学习曲线的“成熟”病例进行亚组分析,由于数据集一存在排除标准,排除标准中可能已排除了尚未渡过学习曲线的病例)进行亚组分析,共19例“成熟”病例纳入分析,与数据集一中182例laTME病例(均认为是“成熟”病例)进行PSM,PSM后taTME组15例,laTME组38例。(1)吻合口漏发生情况:taTME组发生1例(1/15, 6.7%),laTME组有2例(2/38, 5.3%),差异无统计学意义($P=1.000$);(2)术后总并发症发生情况:taTME组有5例(5/15, 33.3%),laTME组有10例(10/38, 26.3%),差异亦无统计学意义($P=0.737$)。

3. 学习曲线与无病生存的关系:Cox比例风险模型显示,taTME手术仍为影响中低位直肠癌患者无病生存的独立危险因素($HR=5.351, 95\%CI: 1.666\sim 17.192, P=0.005$),此外,新辅助放化疗是无病生存的独立保护因素($HR=4.462, 95\%CI: 1.006\sim 19.798, P=0.049$)。若将数据集一中跨越学习曲线前后的病例进行比较,提示跨越学习曲线与否并不是taTME术后影响中低位直肠癌患者无病生存的独立影响因素(调整后的 $HR=0.954, 95\%CI: 0.227\sim 4.017, P=0.949$)。

讨 论

本中心的结果显示,虽然taTME手术与laTME手术在预防性转流造口率、手术标本环周切缘及远切缘阳性率和总获取淋巴结数目方面,差异无明显

统计学,但与传统腹腔镜TME手术相比,taTME手术时间长,且术中出血情况多;taTME手术可能增加吻合口漏的风险,且可能降低3年DFS。

taTME手术是否较传统腹腔镜手术增加吻合口漏的风险是一个有争议的问题。国际taTME登记协作组在2019年发表的研究中,将主要研究终点事件定义为吻合失败,包括:早期、晚期吻合口漏以及吻合口周围脓肿、窦道、瘘管形成及吻合口狭窄。吻合失败的总发生事件数316件,发生率为15.7%(250/1 594)(同一患者可能发生多件终点事件)^[8];这一数据涵盖了A、B、C级漏。另一项大宗研究是2021年国内协作数据库公布的数据,taTME手术吻合口漏发生率为7.0%(103/1 461)^[9]。本研究在入组taTME患者例数有限的前提下,统计的吻合口漏发生率超过20%,合理调整混杂后发现,较laTME手术,taTME手术吻合口漏发生率显著增加。本中心taTME手术患者相关信息均为前瞻性登记录入专用数据库,并发症的登记及时、准确,对于已出院又发生吻合口漏的患者也将实时登记,获取的数据可信度较高。国际taTME协作组的数据分析显示,手工吻合较吻合器吻合增加吻合口漏的风险,且盆腔操作时间延长、出血量增加均是taTME术后患者吻合口并发症的独立危险因素^[8]。在本研究中,约1/3患者采用手工吻合,且倾向性匹配评分后提示,taTME手术较传统手术增加手术时间及出血风险,这可能导致吻合口漏发生率增加。本研究taTME组患者超过70%接受新辅助治疗,较国际taTME协作组56%左右的新辅助治疗率更高,也可能增加吻合口漏的风险。

对本中心单一手术医师的taTME系列病例进行学习曲线的分析,发现跨越学习曲线前后吻合口漏发生率具有显著差异,跨越学习曲线后术后总并发症发生率也有下降趋势。如果对跨越学习曲线后的“成熟”病例进行匹配分析,则发现taTME与laTME手术的吻合口漏及术后总并发症发生率不再具有显著差异,这虽然是事后分析的结果,但渡过学习曲线后,taTME手术的短期疗效值得期待。目前即使在国内大型医疗中心,taTME手术也在起步阶段,因此缺乏渡过学习曲线后的taTME病例手术疗效的客观数据。一些对taTME手术学习曲线的探索采用不同的评价指标,如根据系膜完整度、远切缘及环周切缘等分析的跨越学习曲线例数甚至可达40~50例^[18-19]。本研究综合4项评价指标,得出结果较为客观,综合判断跨越学习曲线的节点在第

28 例,这是在有经验的结直肠专科医师实施手术并经肛及经腹手术由两个团队完成(经肛操作由单一手术医师完成,经腹操作由同一手术团队的医师完成)的前提下得出的结果。根据本文及文献中的结果,taTME 手术在有经验的专科医师中至少需积累 20~30 例方可跨越学习曲线,相对较长的学习曲线为这一术式的推广和质控带来了一定的困难。本研究发现,跨越学习曲线与否虽然不是 taTME 术后无病生存的独立影响因素,但是在学习曲线内实施 taTME 手术,将显著增加吻合口漏及术后短期并发症发生的风险,因此必须积极思考如何缩短 taTME 手术的学习曲线。

吻合口漏可能导致慢性瘘管、窦道形成,或导致吻合口狭窄,这将导致患者临时造口无法还纳,即使成功“保肛”,也达不到“保障生活质量”的目的,挪威全国监察数据发现,一期吻合的 131 例 taTME 手术患者中有 13 例因吻合口并发症而永久造口,比例达 9.9%^[6]。目前结直肠外科医师倾向于在男性、低位肿瘤等“困难骨盆”的情况下选择 taTME 手术,这是由于肉眼直视的 taTME 手术似乎更易于获得阴性环周切缘和远切缘,可能使一部分患者因此免于接受腹会阴联合切除手术。但如果 taTME 手术的吻合口漏发生率明显增高,则该术式在提高患者生活质量方面的意义将被削弱。且本研究粗数据及调整混杂后的数据均发现 taTME 组术后总并发症及 III b 级并发症发生率显著高于 laTME 组,其中 taTME 组 7 例患者术后并发症需再次全身麻醉手术治疗。

taTME 手术另一有争议的问题在于术后局部复发率。van Oostendorp 等^[20]对荷兰 6 家中心的 taTME 数据进行分析,发现 6 家中心第 1~10 例患者校正后的 3 年局部复发率达 9.7%。挪威全国 taTME 的登记数据中,taTME 患者术后 2.4 年的局部复发率为 11.6%(95%CI: 6.6%~19.9%),远远高于挪威全国数据库 laTME 手术 2.4% 的局部复发率(95%CI: 1.4%~4.3%)^[6]。而 de Lacy 等^[21]发现,taTME 手术 3 年局部复发率较传统腔镜手术低(3.6% 比 9.6%, $P=0.001$);Roodbeen 等^[22]也将欧洲 6 家医院的数据进行分析,发现 taTME 术后 2 年和 3 年的局部复发率分别为 3.3% 和 4.4%。本中心的数据显示,taTME 与 laTME 两组的局部复发率分别为 3.6% 和 1.7%,差异未达到统计学意义。但值得注意的是,本组患者中接受新辅助治疗的比例超过 3/4,而在挪威研究中接受新

辅助放化疗的比例不足 1/4,荷兰相关研究中新辅助比例低于 1/3。挪威研究中 12 例局部复发的患者仅有 1 例接受过短程新辅助放疗。新辅助治疗可能是我中心相对较低的局部复发率的原因之一。虽然本研究并未发现 taTME 术后 3 年局部复发率增高,但 taTME 组术后 3 年 DFS 却显著低于 laTME 组,且多因素分析显示 taTME 手术是术后无病生存的独立危险因素,而跨越学习曲线与否不影响 taTME 手术的无病生存率,即使对渡过学习曲线后的病例进行亚组分析,taTME 手术仍较 laTME 手术表现出生存劣势,具体表现为增加了远处转移的风险。产生这一结果的原因尚不明确。在多因素分析中,可以看到潜在影响预后的混杂因素还包括新辅助放化疗、环周切缘及不良病理因素,客观评价 taTME 较传统手术是否增加不良预后尚且需要随机对照研究等高级别的证据。

西方国家推崇 taTME 手术严格的结构化培训,但结构化培训在中国的推广还面临一些问题。首先,西方国家的医疗中心年手术量低。其次,结构化培训多采用冰鲜尸体,难以模拟术中血管损伤而致视野模糊、解剖层次不清的实际情况^[23]。再次,相较于国外而言,国内的学术团体、培训计划并不能强制初学者都参加培训课程。笔者所在的中心,开展 taTME 手术的两位医生的年 TME 手术量均在 100 例以上,即使未参加严格的系统化培训,但手术质控均一,获得的研究结果仍具有一定的代表性。如何使结构化培训更好地服务于有经验的结直肠外科医师,以缩短可能存在的学习曲线,使培训精细化、本土化,将成为未来思考和进步的方向。

本研究存在一定的局限性,主要在于单中心回顾性研究的性质,入组病例数少,尤其是 taTME 组患者病例数有限,可能因为选择偏倚影响结果的推广。

综上,本研究显示,taTME 手术较之传统腹腔镜手术,虽然标本质量未见显著差异,但可能增加术后吻合口漏的风险,尤其在初期经验不足时实施手术的吻合口漏风险可能进一步增加。另外,我中心数据显示 taTME 手术虽未增加局部复发的风险,但 DFS 显著劣于传统手术,即使渡过学习曲线后,taTME 组无病生存率仍然较差。但本研究结果尚需随机对照研究等高质量研究证据进一步证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 孙蕊负责收集数据、统计、撰写文章初稿、修改文章;丛林、邱辉忠、林国乐、吴斌、牛备战、孙曦羽、周皎琳、徐徕以及陆君阳参与研究设计、提供数据、修改文章;肖毅参与研究设计、修改文章

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Stevenson AR. The future for laparoscopic rectal cancer surgery[J]. Br J Surg, 2017, 104(6): 643-645. DOI: 10.1002/bjs.10503.
- [5] Larsen SG, Pfeffer F, Kørner H. Norwegian moratorium on transanal total mesorectal excision[J]. Br J Surg, 2019, 106(9): 1120-1121. DOI: 10.1002/bjs.11287.
- [6] Wasmuth HH, Faerden AE, Myklebust TÅ, et al. Transanal total mesorectal excision for rectal cancer has been suspended in Norway[J]. Br J Surg, 2020, 107(1): 121-130. DOI: 10.1002/bjs.11459.
- [7] 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.
- [8] Penna M, Hompes R, Arnold S, et al. Incidence and risk factors for anastomotic Failure in 1594 patients treated by transanal total mesorectal excision: results from the international TaTME registry[J]. Ann Surg, 2019, 269(4): 700-711. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002653.
- [9] 顾磊, 安勇博, 任明扬, 等. 中国经肛全直肠系膜切除术后吻合口漏发生情况及其危险因素: 基于全国协作研究数据库的回顾性分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24(6): 505-512. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20210226-00084.
- [10] Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(6): 1471-1474. DOI: 10.1245/s10434-010-0985-4.
- [11] Benson AB 3rd, Bekaii-Saab T, Chan E, et al. Rectal cancer[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2012, 10(12): 1528-1564. DOI: 10.6004/jncn.2012.0158.
- [12] 任明扬, 邹毅, 黄卫. 全直肠系膜切除治疗直肠癌 60 例体会[J]. 重庆医学, 2001, 30(5): 452-452. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2001.05.044.
- [13] Penna M, Knol JJ, Tuynman JB, et al. Four anastomotic techniques following transanal total mesorectal excision (TaTME)[J]. Tech Coloproctol, 2016, 20(3): 185-191. DOI: 10.1007/s10151-015-1414-2.
- [14] Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey[J]. Ann Surg, 2004, 240(2): 205-213. DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
- [15] Yu J, Rao S, Lin Z, et al. The learning curve of endoscopic thyroid surgery for papillary thyroid microcarcinoma: CUSUM analysis of a single surgeon's experience[J]. Surg Endosc, 2019, 33(4): 1284-1289. DOI: 10.1007/s00464-018-6410-y.
- [16] 高永山, 张振明, 金凤仙, 等. 经皮胸主动脉腔内修复术中使用 Perclose ProGlide 血管缝合器行预先埋置缝合技术的学习曲线[J]. 中国微创外科杂志, 2021, 21(4): 298-302. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6604.2021.04.003.
- [17] Steiner SH, Cook RJ, Farewell VT, et al. Monitoring surgical performance using risk - adjusted cumulative sum charts[J]. Biostatistics, 2000, 1(4): 441-452. DOI: 10.1093/biostatistics/1.4.441.
- [18] Koedam T, Veltcamp Helbach M, van de Ven PM, et al. Transanal total mesorectal excision for rectal cancer: evaluation of the learning curve[J]. Tech Coloproctol, 2018, 22(4): 279-287. DOI: 10.1007/s10151-018-1771-8.
- [19] Lee L, Kelly J, Nassif GJ, et al. Defining the learning curve for transanal total mesorectal excision for rectal adenocarcinoma[J]. Surg Endosc, 2020, 34(4): 1534-1542. DOI: 10.1007/s00464-018-6360-4.
- [20] van Oostendorp SE, Belgers HJ, Bootsma BT, et al. Locoregional recurrences after transanal total mesorectal excision of rectal cancer during implementation[J]. Br J Surg, 2020, 107(9): 1211-1220. DOI: 10.1002/bjs.11525.
- [21] de Lacy FB, Roodbeen SX, Ríos J, et al. Three-year outcome after transanal versus laparoscopic total mesorectal excision in locally advanced rectal cancer: a multicenter comparative analysis[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 677. DOI: 10.1186/s12885-020-07171-y.
- [22] Roodbeen SX, Spinelli A, Bemelman WA, et al. Local recurrence after transanal total mesorectal excision for rectal cancer: a multicenter cohort study[J]. Ann Surg, 2021, 274(2): 359-366. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003757.
- [23] 安勇博, 李俊, 蒋洪朋, 等. 中国经肛全直肠系膜切除结构化培训尸体手术训练中学员表现分析[J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(8): 943-949. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.08.10.