

参与外科临床试验对右半结肠癌患者手术安全性及预后的影响

张华清¹ 王国强² 吴斌¹ 林国乐¹ 邱辉忠¹ 牛备战¹ 陆君阳¹ 徐徕¹ 孙曦羽¹
张冠南¹ 肖毅¹

¹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;²河北省张家口市第一医院胃肠外科,张家口 075000

张华清和王国强对本文有同等贡献

通信作者:肖毅,Email:xiaoy@pumch.cn

【摘要】 目的 探索参与外科临床研究对右半结肠癌患者术后安全性及预后的影响。方法 采用回顾性队列研究的方法。以北京协和医院结直肠专业组腹腔镜完整结肠系膜切除术(CME)对比D₂根治切除术治疗右半结肠癌的随机对照研究(RELARC研究)为例,选择2016年1月至2019年12月期间年龄18~75岁、活检病理提示结肠腺癌、肿瘤位于盲肠和横结肠右侧1/3之间、胸腹盆增强CT提示肿瘤分期为T2~4N0M0或TanyN+M0而接受根治性手术治疗患者的临床资料,排除合并多发原发结直肠癌、术前评估肿瘤分期为T1N0期或中央淋巴结肿大、肿瘤累及周围器官需行联合器官切除术、明确远处转移或无法行R₀切除术、近5年内有任何其他恶性肿瘤病史、合并肠梗阻或肠穿孔及消化道出血等需要急诊手术者以及术前评估不适合腹腔镜手术者。将其中参与RELARC研究者作为RELARC组,对满足入组条件、但拒绝参加RELAEC研究的患者纳入对照组。主要观察指标为患者的基线资料、手术和围手术期情况、肿瘤病理特征及辅助治疗情况以及术后随访(包括术后3年内平均复查频率)和生存情况[包括术后3年无病生存率(DFS)和3年总生存率(OS)]并比较RELARC组与对照组间的差异。**结果** 共计290例患者纳入研究,其中RELARC组173例,82例接受CME手术(RELARC-CME组),91例接受D₂手术(RELARC-D₂组);对照组117例,72例接受CME手术(CME对照组),45例接受D₂手术(D₂对照组)。除RELARC-CME组超重(体质指数≥24 kg/m²)患者比例显著高于CME对照组[67.1%(55/82)比33.3%(24/72), $\chi^2=17.469$, $P<0.001$]外,其余组间基线资料比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。CME两组及D₂两组患者在手术时间、术中出血量、中转开腹比例、联合脏器切除、术中输血和术中并发症发生率的比例差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。术后发生Clavien-Dindo II级以上并发症的比例,RELARC-CME组[24.4%(20/82)]高于CME对照组[18.1%(13/72)],但差异无统计学意义($\chi^2=0.914$, $P=0.339$);RELARC-D₂组[25.3%(23/91)]与D₂对照组[24.4%(11/45)]比较,差异也无统计学意义($\chi^2=0.011$, $P=0.916$)。RELARC组术后中位随访复查间隔时间明显短于对照组,差异均有统计学意义[RELARC-CME组4.5(4.5,4.5)个月比CME对照组7.2(6.0,9.0)个月($Z=-10.608$, $P<0.001$);RELARC-D₂组4.5(4.5,4.5)个月比D₂对照组8.3(6.6,9.0)个月($Z=-10.595$, $P<0.001$)。RELARC-CME组3年DFS(91.5%)和OS(96.3%)高于CME对照组(84.7%和90.3%),RELARC-D₂组3年DFS(87.9%)和OS(96.7%)也高于D₂对照组(81.8%和88.6%),但差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);病理分期的亚组分析中,RELARC-D₂组中pN0期患者3年OS显著优于D₂对照组(100%比88.9%, $P=0.008$),其余亚组间生存率差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。**结论** 参与具有规范的质量控制及严密随访的外科临床研究,能保障患者围手术期的安全,并且可能有助于改善患者的预后。

【关键词】 结肠肿瘤,右半结肠; 外科临床试验; 围手术期安全性; 预后

基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2022-I2M-C&T-A-001)

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240129-00048

收稿日期 2024-01-29 本文编辑 卜建红

引用本文:张华清,孙曦羽,王国强,等.参与外科临床试验对右半结肠癌患者手术安全性及预后的影响[J].中华胃肠外科杂志,2024,27(9):928-937. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240129-00048.



Impacts of participation in surgical clinical trial on safety and survival outcomes in patients with right-sided colon cancer

Zhang Huaqing¹, Wang Guoqiang², Wu Bin¹, Lin Guole¹, Qiu Huizhong¹, Niu Beizhan¹, Lu Junyang¹, Xu Lai¹, Sun Xiyu¹, Zhang Guannan¹, Xiao Yi¹

¹Division of Colorectal Surgery, Department of General Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China; ²Department of Gastrointestinal Surgery, Zhangjiakou First Hospital, Hebei, Zhangjiakou 075000, China

Zhang Huaqing and Wang Guoqiang contributed equally to this article

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

[Abstract] Objective To explore the impact on safety and prognosis in patients with right-sided colon cancer participating in surgical clinical research. **Methods** This retrospective cohort study utilized data from a randomized controlled trial (RELARC study) conducted by the colorectal surgery group at Peking Union Medical College Hospital in which laparoscopic complete mesocolic excision (CME) was compared with D2 radical resection for the management of right-sided colon cancer. The eligibility criteria were age 18 – 75 years, biopsy-proven colon adenocarcinoma, tumor located between the cecum and right 1/3 of the transverse colon, enhanced chest, abdomen, and pelvic CT scans suggesting tumor stage T2 – T4N0M0 or TanyN+ M0, and having undergone radical surgical treatment from January 2016 to December 2019. Exclusion factors included multiple primary colorectal cancers, preoperative stage T1N0 or enlarged central lymph nodes, tumor involving surrounding organs requiring their resection, definite distant metastasis or otherwise unable to undergo R0 resection, history of any other malignant tumors within previous 5 years, intestinal obstruction, perforation, or gastrointestinal bleeding requiring emergency surgery, and assessed as unsuitable for laparoscopic surgery. Patients who had participated in the RELARC study were included in the RELARC group, whereas those who met the inclusion criteria but refused to participate in the RELARC study were included in the control group. The main indicators studied were the patient's baseline data, surgery and perioperative conditions, pathological characteristics, adjuvant treatment, and postoperative follow-up (including average frequency of follow-up within the first 3 years) and survival (including 3-year disease-free survival rate (DFS) and 3-year overall survival rate (OS)). Differences in these indicators between the RELARC and control groups were compared. **Results** The study cohort comprised 290 patients, 173 in the RELARC group (RELARC-CME group, 82; RELARC-D2 group, 91) and 117 in the control group (CME control group, 72; D2 control group, 45). There was a significantly higher proportion of overweight patients (BMI ≥ 24 kg/m²) in the RELARC-CME than in the CME control group (67.1% [55/82] vs. 33.3% [24/72], $\chi^2=17.469$, $P<0.001$). There were no other statistically significant differences in baseline characteristics (all $P>0.05$). No significant disparities were found between the CME and D2 groups in terms of operation duration, intraoperative blood loss, rate of conversion to open surgery, combined organ resection, intraoperative blood transfusion, or intraoperative complications (all $P>0.05$). There was a trend toward Clavien – Dindo grade II or higher postoperative complications in the RELARC-CME group (24.4% [20/82]) than in the CME control group (18.1% [13/72]); however, this difference was not statistically significant ($\chi^2=0.914$, $P=0.339$). Similarly, the difference in this rate did not differ significantly between the RELARC-D2 group (25.3% [23/91]) and D2 control group (24.4% [11/45], $\chi^2=0.011$, $P=0.916$). The median duration of postoperative follow-up was significantly shorter in the RELARC groups than in the corresponding control groups. Specifically, the median duration of follow-up was 4.5 (4.5, 4.5) months in the RELARC-CME and 7.2 (6.0, 9.0) months in the CME control group ($Z=-10.608$, $P<0.001$). Similarly, the median duration of follow-up was 4.5 (4.5, 4.5) months in the RELARC-D2 group as opposed to 8.3 (6.6, 9.0) months in the D2 control group ($Z=-10.595$, $P<0.001$). The 3-year DFS rate (91.5%) and OS rate (96.3%) tended to be higher in the RELARC-CME group than in the CME control group (84.7% and 90.3%, respectively). The 3-year DFS rate (87.9%) and OS rate (96.7%) tended to be higher in the RELARC-D2 group than in the D2 control group (81.8% and 88.6%, respectively); however, these differences were not statistically significant (all $P>0.05$). Subgroup analysis according to pathological stage revealed that patients in the RELARC-D2 group with pN0 stage achieved a significantly superior 3-year OS rate than did those in the D2 control group (100% vs. 88.9%, $P=0.008$). We identified no statistically significant differences in survival rates between the remaining subgroups (all $P>0.05$). **Conclusions** A high-quality surgical clinical trial with close follow-up can achieve perioperative safety and a trend toward improved survival outcomes.

【Key words】 Colon neoplasms, right hemi-colon; Surgical clinical trial; Perioperative safety; Prognosis

Fund program: Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS) Innovation Fund for Medical Sciences (CIFMS) (2022-I2M-C&T-A-001)

外科临床研究与临床实践密切相关。外科新理念、新技术的应用及推广均基于高质量的循证医学证据,如腹腔镜结直肠癌根治术、机器人辅助腹腔镜手术等^[1-2]。近些年,外科临床研究日益受到重视,已发表的外科研究文章数量逐年增长,据统计,在 2000—2014 年间增长了 4 倍^[3]。但不同于药物试验,外科临床研究涉及手术方式、手术器材、围手术期管理及多学科治疗等,具有创伤性、不可逆性、操作者依赖性和易变性等特点^[4]。且受试者招募困难,由此而致终止研究的现象并不少见。基于涉及外科临床研究的医患双方调查显示,患者对外科临床研究的接受度并不高,部分患者对“随机化”或“盲法”等概念存在怀疑和抵触情绪,认为参与临床研究更多的是“利他行为”,自身利益无法保证^[5-7];部分医生也因临床研究的不确定性或纠纷隐患等原因,而倾向于不向患者推荐临床试验^[8]。实际上,规范的外科临床研究往往有严格的伦理审批、高质量的护理措施及规范的密切随访,患者可能有独立于干预措施外的潜在获益^[9-10]。然而,该获益是否显著,还存在一定争议^[11-13]。

RELARC 研究(NCT02619942)是一项多中心、开放标签、前瞻性、优效性Ⅲ期随机对照试验,旨在探究腹腔镜完整结肠系膜切除术(complete mesocolic excision, CME)对比 D₂ 切除术治疗右半结肠癌患者的肿瘤学结果^[14]。该研究已完成入组及随访工作,早期安全性结果已发表^[15]。本研究通过分析北京协和医院结直肠专业组 2016 年 1 月至 2019 年 12 月期间,RELARC 研究入组患者的手术安全性及预后结果,并与同期符合该研究入组标准而未参与临床研究的患者资料作为对照,探究参与此类外科研究患者的个体获益情况。

资料与方法

一、研究对象

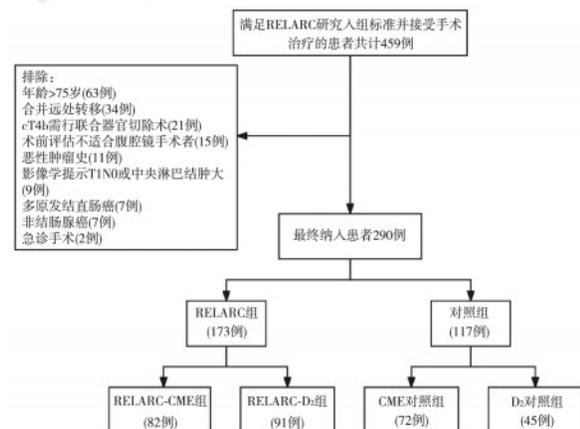
本研究为回顾性队列研究。研究对象的纳入和排除标准参考 RELARC 研究而制定。

纳入标准:(1)患者年龄 18~75 岁;(2)活组织病理检测提示结肠腺癌;(3)肿瘤位于盲肠和横结肠右侧 1/3 之间;(4)胸腹盆增强 CT 提示肿瘤分期为

T2~4N0M0 或 TanyN+M0;(5)接受根治性手术治疗。

排除标准:(1)合并多原发结直肠癌;(2)术前分期评估 T1N0 或中央淋巴结肿大;(3)术前影像学提示肿瘤累及周围器官需行联合器官切除术,或明确远处转移、或无法行 R₀ 切除术;(4)最近 5 年内有任何其他恶性肿瘤病史,但不包括已治愈的宫颈原位癌、基底细胞癌或皮肤鳞状细胞癌;(5)合并肠梗阻、肠穿孔及消化道出血等需要急诊手术者;(6)术前评估不适合腹腔镜手术者。

2016 年 1 月至 2019 年 12 月期间,北京协和医院结直肠专业组符合 RELARC 研究入组标准的 290 例患者满足入组条件,其中 173 例参与 RELARC 研究,为 RELARC 组;117 例虽满足入组条件,但拒绝参加 RELARC 研究,被纳入对照组。RELARC 组患者接受的手术方式由研究随机分配结果决定,有 82 例接受了 CME 手术(RELARC-CME 组),91 例接受 D₂ 淋巴结清扫术(RELARC-D₂ 组);对照组患者接受的手术方式由主刀医生综合患者的基本情况、肿瘤特征及术中情况决定,72 例接受 CME 手术(CME 对照组),45 例接受 D₂ (D₂ 对照组)。本研究使用 RELARC 研究的意向性分析(intention-to-treat analysis, ITT)数据集。入组流程见图 1。



注:CME为完整结肠系膜切除术;D₂为D₂淋巴结清扫术

图1 本研究病例入组流程及其分组

本研究通过北京协和医院医学伦理委员会审批通过(审批号:ZS-2888)。基于回顾性研究的特点,所有患者均豁免研究的知情同意。

二、观察指标和评价标准

观察指标:(1)一般临床指标:患者的性别、年龄、体质指数(body mass index, BMI)、美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级等;(2)手术和围手术期情况:手术方式、手术时间、术中出血量、术中并发症、中转开腹、术后并发症以及术后住院天数;(3)病理特征及辅助治疗情况:肿瘤病理分期、肿瘤分化程度、脉管侵犯和神经侵犯等,辅助治疗情况;(4)术后随访及生存情况:术后3年内平均复查频率,术后3年无病生存率(disease-free survival rate, DFS)和3年总体生存率(overall survival rate, OS)。

评价标准:肿瘤病理分期根据第8版美国癌症联合委员会TNM分期标准^[16]。术后并发症以Claiven-Dindo分级系统进行分级^[17]。DFS定义为自手术至出现局部复发、远处转移和全因死亡的时间;OS定义为自手术至全因死亡的时间。

三、随访方法

常规出院患者术后2周进行门诊复诊,根据术后病理结果及恢复情况指导进一步治疗。后续由科研助理与患者进行电话或微信联系。建议患者术后2年内每3~4个月复查1次,术后2~5年内每半年复查1次,5年以后每年复查1次。复查项目包括肿瘤标志物检测、腹部超声、胸部X线片、每整年复查胸腹盆腔增强CT和肠镜。RELARC组患者将由专人于复查时间点进行督查。所有患者均随访至死亡或术后满36个月。

四、统计学方法

采用SPSS 26.0软件进行统计分析。应用Shapiro-wilk检验判断计量资料的正态性,符合正

态分布的计量数据使用 $\bar{x}\pm s$ 表示,非正态分布的计量数据使用 $M(Q_1, Q_3)$ 表述,并分别使用 t 检验或Mann-Whitney U 检验进行比较。计数资料采用例(%)表示,并使用Pearson χ^2 检验或Fisher精确检验进行比较。使用Kaplan-Meier生存曲线分析生存率的分布,使用Log-rank检验比较组间生存率的差异。 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

结 果

一、RELARC组与对照组一般临床资料的比较

在接受CME手术的患者中,RELARC-CME组患者的超重者比例高于CME对照组($P<0.001$),其余基线资料数据的比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。在接受 D_2 手术的患者中,RELARC- D_2 组与 D_2 对照组基线资料数据均具可比性,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表1。

二、RELARC组与对照组围手术期情况的比较

1. 手术情况:接受CME手术的患者中,RELARC-CME组的手术时间略长于CME对照组,但差异无统计学意义($P=0.057$);两组在术中出血量、中转开腹比例、联合脏器切除、术中输血以及术中并发症发生率方面比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。接受 D_2 手术的两组患者,上述指标的比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表2。

2. 术后并发症情况:术后30 d内无患者死亡。CME术后,RELARC-CME组有1例发生Claiven-Dindo IV级肺栓塞,1例腹腔出血,为Claiven-Dindo III b级。CME对照组有2例出现Claiven-Dindo III a级的肠梗阻。 D_2 手术后,RELARC- D_2 组中有4例出现Claiven-Dindo III b级吻合口漏, D_2 对照组有3例出现

表1 本研究RELARC-完整结肠系膜切除(CME)组与CME对照组及RELARC- D_2 淋巴结清扫术(D_2)组与 D_2 对照组患者的一般临床资料比较

组别	例数	性别[例(%)]		美国麻醉医师协会分级[例(%)]			年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	体质指数 ≥ 24 kg/m ² [例(%)]	癌胚抗原 ≥ 5 μ g/L[例(%)]	腹部手术史[例(%)]
		男	女	I	II	III				
RELARC-CME组	82	46(56.1)	36(43.9)	34(41.5)	45(54.9)	3(3.6)	58.3 \pm 11.2	55(67.1)	27(32.9)	7(8.5)
CME对照组	72	33(45.8)	39(54.2)	32(44.4)	40(55.6)	0	57.9 \pm 12.2	24(33.3)	28(38.9)	6(8.3)
统计值		$\chi^2=1.617$		-			$t=-0.140$	$\chi^2=17.469$	$\chi^2=0.594$	$\chi^2=0.002$
P值		0.204		0.351			0.846	<0.001	0.441	0.964
RELARC- D_2 组	91	57(62.6)	34(37.4)	34(37.4)	53(58.2)	4(4.4)	62.1 \pm 8.9	56(61.5)	30(33.0)	9(9.9)
D_2 对照组	45	24(53.3)	21(46.7)	11(24.4)	29(64.4)	5(11.1)	61.1 \pm 10.1	24(53.3)	16(35.6)	2(4.4)
统计值		$\chi^2=1.082$		$\chi^2=3.763$			$t=-0.620$	$\chi^2=0.837$	$\chi^2=0.090$	$\chi^2=0.580$
P值		0.298		0.152			0.536	0.360	0.764	0.446

注:“-”表示为Fisher确切检验而无数据

Claiven-Dindo IV 级心脑血管事件, 1 例出现 Claiven-Dindo III b 级吻合口漏。RELARC-CME 组术后发生 Claiven-Dindo II 级及以上并发症的比例高于 CME 对照组, 但差异无统计学意义 ($P=0.339$)。RELARC-D₂ 组与 D₂ 对照组术后发生 II 级及以上并发症的比例接近, 差异也无统计学意义 ($P=0.916$)。见表 2。

3. 术后住院天数: RELARC-CME 组的术后住院天数明显长于 CME 对照组, 差异有统计学意义 ($P=0.009$)。RELARC-D₂ 组与 D₂ 对照组术后住院天数的比较, 差异无统计学意义 ($P=0.071$)。见表 2。

三、RELARC 组与对照组术后病理特征及辅助治疗情况的比较

接受 CME 手术的两组患者在 pTNM 分期、淋巴结数目、脉管侵犯、神经侵犯和辅助治疗方面比较, 差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。接受

D₂ 手术的两组患者除 pTNM 分期的差异有统计学意义 ($P=0.014$) 外, 其余变量差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。见表 3。

四、RELARC 组与对照组术后随访和生存情况的比较

1. 术后随访: 除 D₂ 对照组 1 例患者失访外, 所有患者术后均完成 3 年随访。随访中位间隔时间, RELARC-CME 组为 4.5 (4.5, 4.5) 个月, CME 对照组为 7.2 (6.0, 9.0) 个月 ($Z=-10.608, P<0.001$); RELARC-D₂ 组为 4.5 (4.5, 4.5) 个月, D₂ 对照组为 8.3 (6.6, 9.0) 个月 ($Z=-10.595, P<0.001$); RELARC 组两种手术亚组复查间隔时间明显短于对应的对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.001$)。

2. 生存情况: RELARC-CME 组的 3 年 DFS (91.5%) 及 OS (96.3%) 高于 CME 对照组 (84.7% 和 90.3%), 但差异无统计学意义 (均 $P>0.05$)。见图 2。

表 2 本研究 RELARC-完整结肠系膜切除 (CME) 组与 CME 对照组及 RELARC-D₂ 淋巴结清扫术 (D₂) 组与 D₂ 对照组患者的围手术期情况比较

组别	例数	手术时间 [min, $M(Q_1, Q_3)$]	术中出血量 [ml, $M(Q_1, Q_3)$]	中转开腹 ^a [例(%)]	联合脏器切除 ^b [例(%)]	术中输血 [例(%)]	术中并发症 ^c [例(%)]	术后住院天数 [d, $M(Q_1, Q_3)$]	术后 Claiven-Dindo II 级以上并发症 [例(%)]
RELARC-CME 组	82	160(140, 185)	30(20, 50)	2(2.4)	1(1.2)	2(2.4)	6(7.3)	7(7, 10)	20(24.4)
CME 对照组	72	150(120, 180)	20(15, 50)	0	0	3(4.2)	3(4.2)	7(7, 7)	13(18.1)
统计值		$Z=-1.905$	$Z=-1.265$	-	-	-	-	$Z=-2.624$	$\chi^2=0.914$
P 值		0.057	0.207	0.499	1.000	0.665	0.503	0.009	0.339
RELARC-D ₂ 组	91	140(120, 175)	30(20, 50)	0	1(1.1)	2(2.2)	2(2.2)	7(7, 9)	23(25.3)
D ₂ 对照组	45	135(120, 150)	20(15, 50)	2(4.4)	0	3(6.7)	1(2.2)	7(7, 7)	11(24.4)
统计值		$Z=-1.422$	$Z=-1.388$	-	-	-	-	$Z=-1.808$	$\chi^2=0.011$
P 值		0.155	0.165	0.108	1.000	0.332	1.000	0.071	0.916

注:^a中转开腹: RELARC-CME 组分别为 Henle 干损伤 1 例和肿瘤粘连 1 例, D₂ 对照组为肿瘤粘连 2 例。^b联合脏器切除: RELARC-CME 组胆囊切除 1 例, RELARC-D₂ 组大弯侧胃壁 1 例。^c术中并发症: RELARC-CME 组 Henle 干损伤 4 例, 肠系膜上动脉损伤 1 例, 输尿管损伤 1 例; CME 对照组 Henle 干损伤 3 例。RELARC-D₂ 组血管损伤 2 例, D₂ 对照组血管损伤 1 例。“-”表示为 Fisher 确切检验而无数据

表 3 本研究 RELARC-完整结肠系膜切除 (CME) 组与 CME 对照组及 RELARC-D₂ 淋巴结清扫术 (D₂) 组与 D₂ 对照组患者的术后病理特征和辅助治疗情况比较

组别	例数	pTNM 分期 [例(%)]			分化程度 [例(%)]		脉管侵犯 [例(%)]	淋巴结 [枚, $M(Q_1, Q_3)$]	神经侵犯 [例(%)]	辅助治疗 [例(%)]
		I	II	III	中-高分化	低-未分化				
RELARC-CME 组	82	3(3.7)	43(52.4)	36(43.9)	73(89.0)	9(11.0)	26(31.7)	33(25, 41)	5(6.1)	52(63.4)
CME 对照组	72	5(6.9)	36(50.0)	31(43.1)	56(77.8)	16(22.2)	28(38.9)	34(26, 44)	10(13.9)	49(68.1)
统计值			-		$\chi^2=3.566$		$\chi^2=0.868$	$Z=-1.036$	$\chi^2=2.647$	$\chi^2=0.366$
P 值			0.713		0.059		0.351	0.300	0.104	0.545
RELARC-D ₂ 组	91	11(12.1)	49(53.8)	31(34.1)	77(84.6)	14(15.4)	18(19.8)	26(22, 36)	4(4.4)	52(57.1)
D ₂ 对照组	45	13(28.9)	14(31.1)	18(40.0)	39(86.7)	6(13.3)	10(22.2)	24(17, 32)	4(8.9)	20(44.4)
统计值			$\chi^2=8.470$		$\chi^2=0.101$		$\chi^2=0.110$	$Z=-1.694$	$\chi^2=0.436$	$\chi^2=1.949$
P 值			0.014		0.751		0.740	0.090	0.509	0.163

注:“-”表示为 Fisher 确切检验而无数据

RELARC-D₂组的3年DFS(87.9%)及OS(96.7%)高于D₂对照组(81.9%和88.6%),但差异也无统计学意义(均 $P>0.05$)。见图3。病理分期的亚组生存分析显示,RELARC-D₂组pN0期患者术后3年OS高于D₂对照组相应群体(100%比88.9%, $P=0.008$),其余不同病理分期下,RELARC-CME组与CME对照组以及RELARC-D₂组与D₂对照组的3年DFS和3年OS比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。见图4至图11。

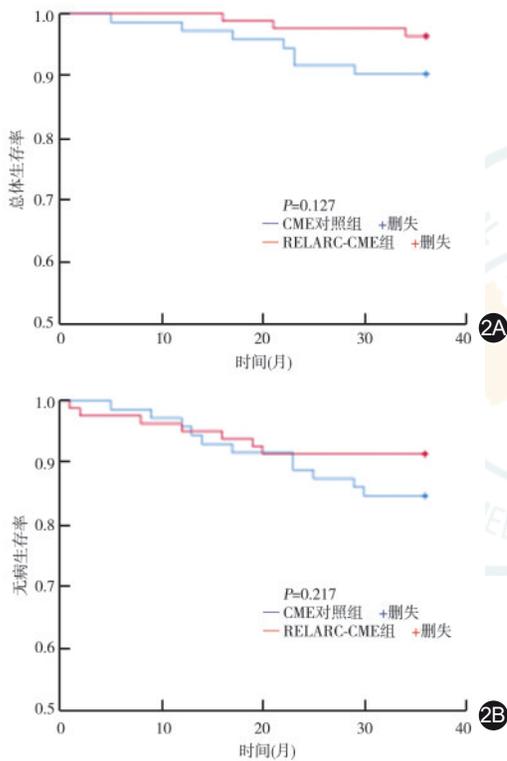


图2 RELARC-完整结肠系膜切除(CME)组与CME对照组术后生存曲线的比较 2A.总体生存曲线;2B.无病生存曲线

讨论

本研究在单中心范围内选择一项质控良好的外科临床试验(RELARC研究),并采用相同纳入和排除标准,收集同时期未参加该研究的患者资料作为对照,比较试验组与未参加试验组患者接受相同术式后的围手术期安全性及预后的差异。结果表明,两组患者围手术期的安全性比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$);但试验组患者在3年DFS及OS方面有获益的趋势,其中RELARC-D₂组中pN0期患者3年OS率显著优于对照组。

外科临床研究以手术作为特殊干预手段,涉

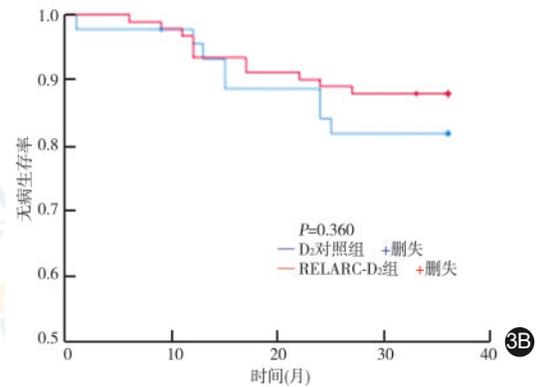
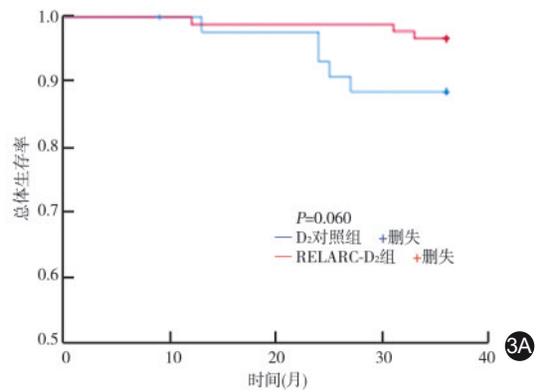


图3 RELARC-D₂淋巴结清扫术(D₂)组与D₂对照组术后生存曲线的比较 3A.总体生存曲线;3B.无病生存曲线

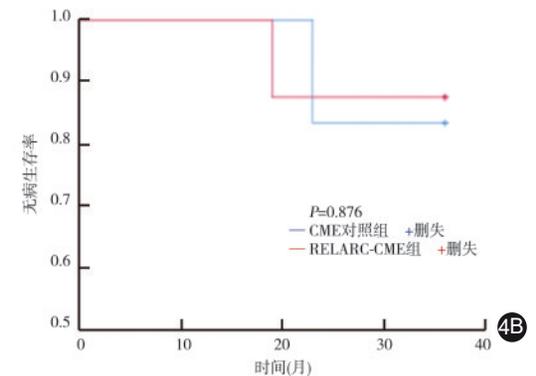
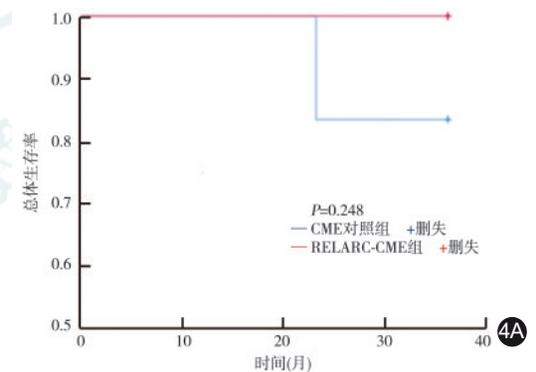


图4 RELARC-完整结肠系膜切除(CME)组与CME对照组pT2期患者术后生存曲线比较 4A.总体生存曲线;4B.无病生存曲线

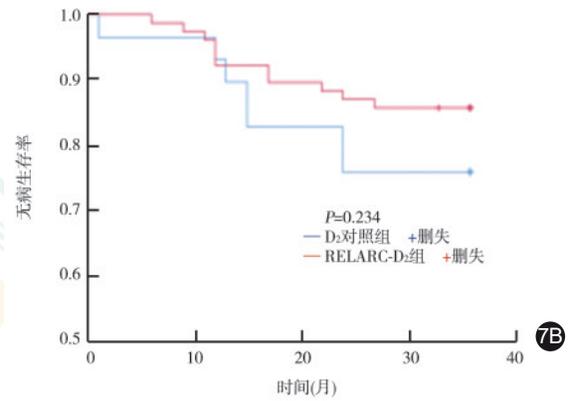
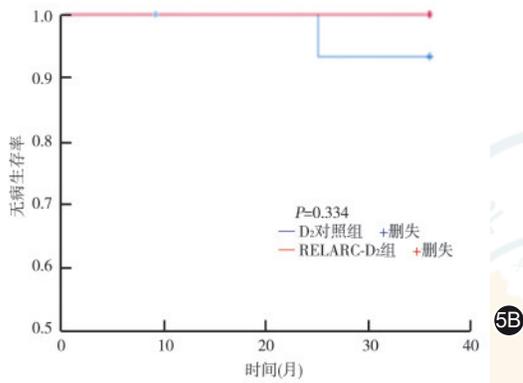
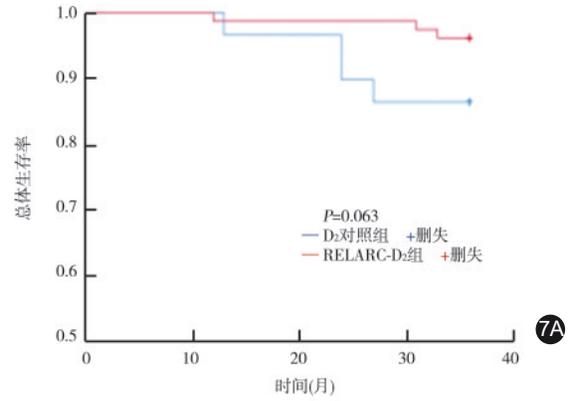
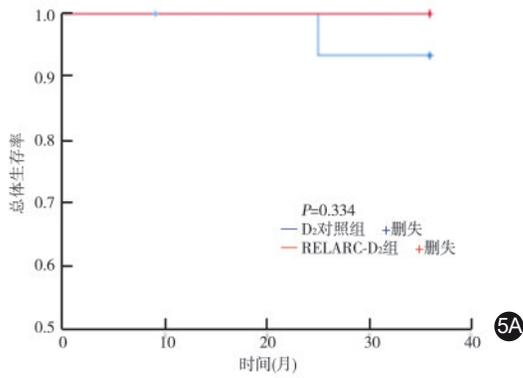


图5 RELARC-D₂淋巴结清扫术(D₂)组与D₂对照组pT2期患者术后生存曲线的比较 5A. 总体生存曲线;5B. 无病生存曲线

图7 RELARC-D₂淋巴结清扫术(D₂)组与D₂对照组pT3~4期患者术后生存曲线的比较 7A. 总体生存曲线;7B. 无病生存曲线

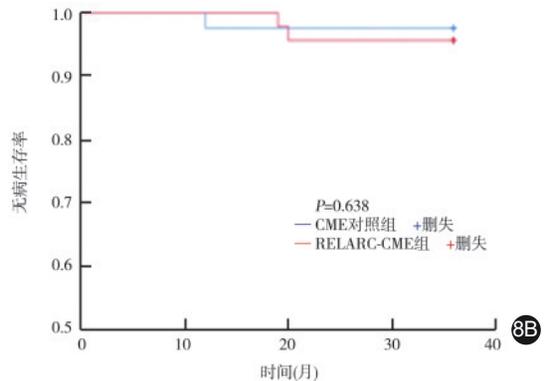
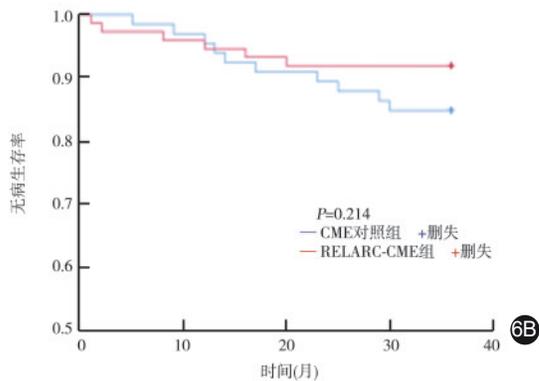
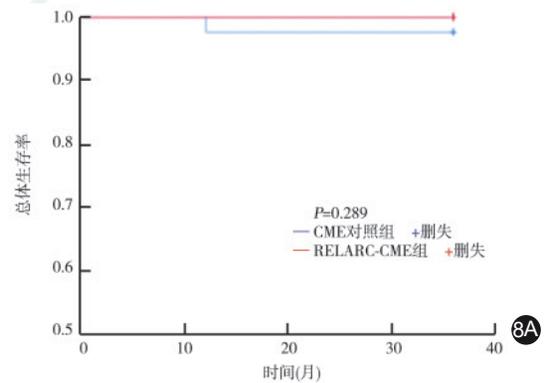
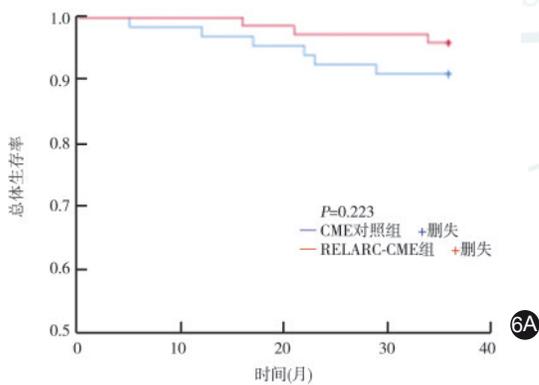


图6 RELARC-完整结肠系膜切除(CME)组与CME对照组pT3~4期患者术后生存曲线的比较 6A. 总体生存曲线;6B. 无病生存曲线

图8 RELARC-完整结肠系膜切除(CME)组与CME对照组pN0期患者术后总体生存曲线的比较 8A. 总体生存曲线;8B. 无病生存曲线

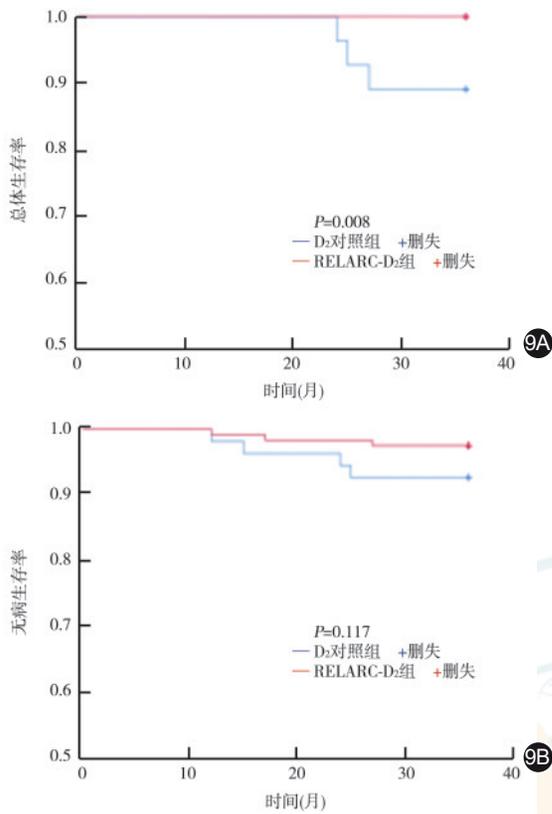


图9 RELARC-D₂淋巴结清扫术(D₂)组与D₂对照组pN0期患者术后生存曲线的比较 9A.总体生存曲线;9B.无病生存曲线

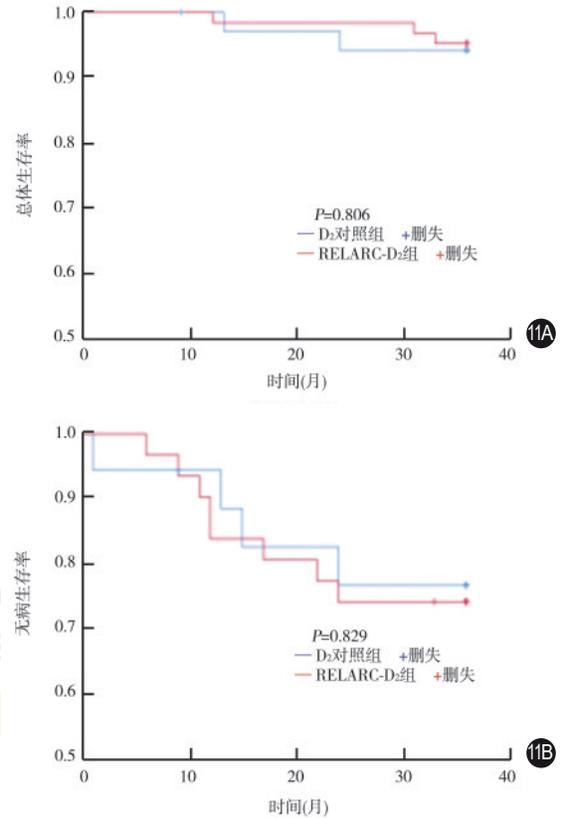


图11 RELARC-D₂淋巴结清扫术(D₂)组与D₂对照组pN+期患者术后生存曲线的比较 11A.总体生存曲线;11B.无病生存曲线

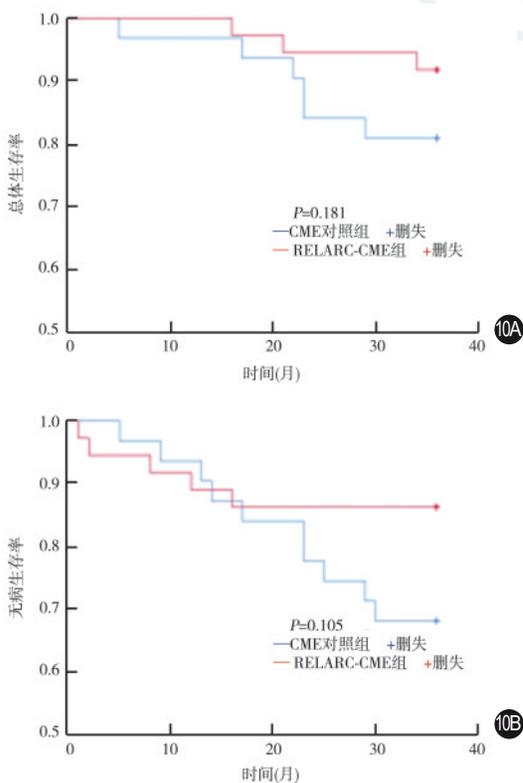


图10 RELARC-完整结肠系膜切除(CME)组与CME对照组pN+期患者术后生存曲线的比较 10A.总体生存曲线;10B.无病生存曲线

及新老术式以及手术与非手术治疗的对比,对患者安全的考量应十分慎重,且必须满足伦理学要求。遵守药物临床试验质量管理规范(Good Clinical Practice, GCP)原则和参照 IDEAL 研究框架(the Idea, Development, Exploration, Assessment, and Long-term Follow-up Framework and Recommendations),有助于试验保障受试者权益及生命安全^[18-19]。在 RELARC 研究中,手术干预的操作标准化及安全监测有明确规定,特别是术者资质审查、手术流程定义、手术视频和标本评估以及独立数据和安全管理委员会(Independent Data and Safety Monitoring Board, DSMB),可使研究以规范的研究框架及良好的质量控制全方位地保护受试者权益。

在本研究中,RELARC组与对照组的围手术期情况有着细微的差别,主要为RELARC-CME组的手术时间(160 min)略长于CME对照组(150 min),且术后发生Clavien-Dindo II级以上并发症的概率要高于CME对照组(24.4%比18.1%),但差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。考虑这应该与患者的基线资料中RELARC-CME组超重患者比例显著高于

对照组(67.1%比33.3%)有关。肥胖患者系膜组织肥厚,腔镜空间狭窄,解剖层次暴露不清,会使手术难度显著增加。已有多项多中心研究证实,肥胖是右半结肠癌根治术后发生并发症的独立危险因素^[20-22]。其次,本研究中的RELARC组与对照组的手术质控不同,RELARC组由独立委员会对手术视频进行质控,RELARC-CME组中的患者均被判定为接受标准CME手术;但对照组则缺少该程序。因此,CME对照组可能存在淋巴结清扫范围未达到CME要求的个例。

临床试验能为肿瘤患者提供最佳治疗,与治疗期间未参与任何临床试验的患者相比,参加临床试验的癌症患者其预后会有所改善^[12,23-24]。然而,上述结论多见于药物临床试验,罕有比较是否参与外科临床研究患者的预后差异。Toxopeus等^[25]的一项关于比较食管癌新辅助治疗加手术的随机临床试验(CROSS)组与非试验组患者的生存情况,在调整混杂因素后,两者的5年DFS差异无统计学意义。Song等^[26]使用单中心数据库,研究参与10项胃癌相关外科临床试验对患者预后的影响,在使用倾向评分匹配分析后,试验组与非试验组患者的3年OS差异未见统计学意义。该研究的缺陷在于纳入的试验数目过多,研究内容及干预措施迥然不同。本研究选择单一临床试验作比较,并纳入同期和同标准的患者作为对照,比较3年DFS及OS。但本研究病例数较少,检验效能相对不足,一定程度上影响了组间差异的统计学检验。术后随访频率方面,RELARC组患者均按推荐频率(4.5个月)进行复查,而对照组的复查频率则较低(7~8个月)。已有高质量证据表明,结肠癌根治术后的强化监测有助于及时发现病情进展并积极治疗,可在一定程度上改善患者生存^[27]。尽管术后的最佳监测频率尚无定论,但国内外指南均推荐对II、III期结肠癌患者行强化术后监测^[28-29]。在RELARC研究中,规范随访监督保证了患者术后监测的频率,可能是研究组患者存在生存获益趋势的重要原因之一。

本研究存在的不足表现在以下几点:首先,作为单中心回顾性研究,存在选择偏倚及测量偏倚。RELARC组与对照组在基线资料方面可能存在潜在差异,即愿意加入临床研究的患者可能有更高的受教育水平或社会地位,这被认为是生存的混杂因素^[30-31]。其次,由于病例数较少,患者术后生存的比较仅按照影响生存的主要因素——pTN分期进

行亚组分析,分层后可能产生新的组间不平衡,如不良病理因素。再次,本研究所涉及的术式均在临床实践中广泛采用,结论外推至其他类型的外科干预研究可能不适用。

综上所述,临床试验是促进医学进步的重要手段。参与具有规范质控的外科临床试验,可保障患者围手术期的安全,并可能通过密切随访改善生存。外科临床研究的顺利进行不仅需要研究团队的严谨构思及质量控制,还有赖于患者的积极参与和配合。患者应被鼓励参与精心设计的外科临床试验,而不必担心个体获益受到影响。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 张华清酝酿和设计试验,实施研究,采集数据,分析和解释数据并起草文章;王国强实施研究,采集数据,分析和解释数据并起草文章;吴斌、林国乐、邱辉忠、牛备战、陆君阳、徐豫、孙曦羽和张冠南实施研究,对文章的知识性内容做批评性审阅以及支持性贡献;肖毅酝酿和设计试验,实施研究,对文章的知识性内容做批评性审阅,获取研究经费,行政、技术或材料支持,指导及支持性贡献

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Park JS, Lee SM, Choi GS, et al. Comparison of laparoscopic versus robot-assisted surgery for rectal cancers: the COLRAR randomized controlled trial [J]. *Ann Surg*, 2023, 278(1): 31-38. DOI: 10.1097/SLA.00000000000005788.
- [3] McCulloch P, Feinberg J, Philippou Y, et al. Progress in clinical research in surgery and IDEAL [J]. *Lancet*, 2018, 392(10141): 88-94. DOI: 10.1016/s0140-6736(18)30102-8.
- [4] 陕飞,尹道馨,李子禹,等.外科临床研究方法学指引——IDEAL框架及指南介绍与解读 [J]. *中国实用外科杂志*, 2020, 40(1): 93-101. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.01.17.
- [5] Briel M, Olu KK, von Elm E, et al. A systematic review of discontinued trials suggested that most reasons for recruitment failure were preventable [J]. *J Clin Epidemiol*, 2016, 80: 8-15. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2016.07.016.
- [6] Peerally MF, Jackson C, Bhandari P, et al. Factors influencing participation in randomised clinical trials among patients with early Barrett's neoplasia: a multicentre interview study [J]. *BMJ Open*, 2023, 13(1): e064117. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-064117.
- [7] Kim SY, Wilson RM, Kim HM, et al. Comparison of enrollees and decliners of parkinson disease sham surgery trials [J]. *Mov Disord*, 2012, 27(4): 506-511. DOI: 10.1002/mds.24940.
- [8] Fletcher B, Gheorghe A, Mooer D, et al. Improving the recruitment activity of clinicians in randomised con-

- trolled trials: a systematic review[J]. *BMJ Open*, 2012, 2(1): e000496. DOI:10.1136/bmjopen-2011-000496.
- [9] Lantos JD. The "inclusion benefit" in clinical trials [J]. *J Pediatr*, 1999, 134(2):130-131. DOI:10.1016/s0022-3476(99)70400-2.
- [10] Thangaratinam S, Khan KS. Participation in research as a means of improving quality of care: the role of a principal investigator in multicentre clinical trials[J]. *Obstet Gynaecol*, 2015, 17(1): 55 - 61. DOI: 10.1111/tog.12157.
- [11] Peppercorn JM, Weeks JC, Cook EF, et al. Comparison of outcomes in cancer patients treated within and outside clinical trials: conceptual framework and structured review[J]. *Lancet*, 2004, 363(9405):263-270. DOI:10.1016/S0140-6736(03)15383-4.
- [12] Duenas JAC, Sanchez PN, Bonilla CE. Comparison of clinical outcomes among cancer patients treated in and out of clinical trials [J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1):786. DOI: 10.1186/s12885-023-11305-3.
- [13] Ma TM, Feng FY, Rosenthal SA, et al. Race - dependent association of clinical trial participation with improved outcomes for high-risk prostate cancer patients treated in the modern era [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2023, 26(3):625-627. DOI:10.1038/s41391-023-00663-5.
- [14] Lu JY, Xu L, Xue HD, et al. The radical extent of lymphadenectomy - D2 dissection versus complete mesocolic excision of laparoscopic right colectomy for right - sided colon cancer (RELARC) trial: study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2016, 17(1): 582. DOI:10.1186/s13063-016-1710-9.
- [15] Xu L, Su X, He Z, et al. Short-term outcomes of complete mesocolic excision versus D2 dissection in patients undergoing laparoscopic colectomy for right colon cancer (RELARC): a randomised, controlled, phase 3, superiority trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(3):391-401. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30685-9.
- [16] American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual* [M]. New York: Springer, 2010. DOI: 10.1001/jama.2010.1525.
- [17] 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.
- [18] McCulloch P, Altman DG, Campbell WB, et al. No surgical innovation without evaluation: the IDEAL recommendations[J]. *Lancet*, 2009, 374(9695): 1105 - 1112. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61116-8.
- [19] Hirst A, Philippou Y, Blazeby J, et al. No surgical innovation without evaluation: evolution and further development of the IDEAL framework and recommendations[J]. *Ann Surg*, 2019, 269(2):211-220. DOI:10.1097/SLA.0000000000002794.
- [20] Frasson M, Granero - Castro P, Ramos Rodríguez JL, et al. Risk factors for anastomotic leak and postoperative morbidity and mortality after elective right colectomy for cancer: results from a prospective, multicentric study of 1102 patients[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2016, 31(1):105-114. DOI:10.1007/s00384-015-2376-6.
- [21] Frasson M, Flor-Lorente B, Ramos Rodríguez JL, et al. Risk factors for anastomotic leak after colon resection for cancer: multivariate analysis and nomogram from a multicentric, prospective, national study with 3193 patients [J]. *Ann Surg*, 2015, 262(2): 321 - 330. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000973.
- [22] Verduin WM, Warps AK, Van Den HR, et al. Visceral fat and anastomotic leakage after colon cancer resection [J]. *Dis Colon Rectum*, 2021, 64(2):163-170. DOI:10.1097/DCR.0000000000001779.
- [23] Unger JM, Barlow WE, Martin DP, et al. Comparison of survival outcomes among cancer patients treated in and out of clinical trials [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(3). DOI:10.1186/s12885-023-11305-3.
- [24] Chow CJ, Habermann EB, Abraham A, et al. Does enrollment in cancer trials improve survival? [J]. *J Am Coll Surg*, 2013, 216(4): 774 - 780. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.12.036.
- [25] Toxopeus E, Van Der Schaaf M, Van Lanschot J, et al. Outcome of patients treated within and outside a randomized clinical trial on neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery for esophageal cancer: extrapolation of a randomized clinical trial (CROSS) [J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(8): 2441-2448. DOI:10.1245/s10434-018-6554-y.
- [26] Song JH, Shin HJ, Son SY, et al. Prognostic impacts of participation in prospective surgical clinical trials on surgical outcomes in gastric cancer patients [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):14914. DOI:10.1038/s41598-023-42123-z.
- [27] Pita-Fernández S, Alhayek-Aí M, González-Martin C, et al. Intensive follow - up strategies improve outcomes in nonmetastatic colorectal cancer patients after curative surgery: a systematic review and meta - analysis [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(4): 644 - 656. DOI: 10.1093/annonc/mdl543.
- [28] Benson AB, Venook AP, Al - Hawary MM, et al. *Rectal Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology* [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(10): 1139-1167. DOI:10.6004/jnccn.2022.0051.
- [29] Diagnosis and treatment guidelines for colorectal cancer working group CSOCOC. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) diagnosis and treatment guidelines for colorectal cancer 2018 (English version) [J]. *Chin J Cancer Res*, 2019, 31(1):117-134. DOI:10.21147/j.issn.1000-9604.2019.01.07.
- [30] Abraham NS, Young JM, Solomon MJ. A systematic review of reasons for nonentry of eligible patients into surgical randomized controlled trials [J]. *Surgery*, 2006, 139(4): 469-483. DOI:10.1016/j.surg.2005.08.014.
- [31] Unger JM, Moseley AB, Cheung CK, et al. Persistent disparity: socioeconomic deprivation and cancer outcomes in patients treated in clinical trials [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(12): 1339 - 1348. DOI: 10.1200/JCO.20.02602.