

· 临床研究 ·

腹腔镜与开腹肝癌切除手术疗效的 Meta 分析*

罗凤球, 何翦太, 彭健, 陈虎, 张阳德[△]

(中南大学卫生部肝胆肠外科研究中心, 长沙 410008)

摘要:目的 系统评价腹腔镜与开腹手术切除治疗肝癌的长期疗效及安全性。方法 计算机检索 PubMed、中国生物医学文献数据库和万方数据库, 收集腹腔镜切除与开腹切除比较治疗肝癌的非随机临床对照试验研究。采用 Cochrane 协作网专用软件 RevMan5.1 对数据进行统计分析。结果 共纳入 11 个非随机临床对照试验, 合计 736 例患者。Meta 分析结果显示: (1) 手术时间: 8 个研究($n=538$) 的手术时间差异无统计学意义[均数差值(MD)=3.05 min, 95%CI(-14.33, 20.42), $P=0.73$]; (2) 术中出血量: 7 个研究($n=461$) 的术中出血量差异无统计学意义[MD=-167.45 mL, 95%CI(-334.92, 0.03), $P=0.05$]; (3) 术中输血率: 6 个研究($n=457$) 的术中输血率差异有统计学意义[相对危险度(RR)=0.54, 95%CI(0.34, 0.85), $P=0.008$]; (4) 并发症: 10 个研究($n=645$) 并发症的发生率差异有统计学意义[RR=0.55, 95%CI(0.41, 0.76), $P=0.0002$]; (5) 1、3、5 年无瘤生存率: 6 个研究($n=327$) 的 1、3、5 年无瘤生存率差异无统计学意义[RR=1.08, 95%CI(0.96, 1.22), $P=0.20$; RR=1.06, 95%CI(0.86, 1.30), $P=0.60$; RR=1.06, 95%CI(0.82, 1.37), $P=0.63$]; (6) 1、3、5 年生存率: 7 个研究($n=390$) 的 1、3、5 年生存率差异无统计学意义[RR=1.02, 95%CI(0.96, 1.09), $P=0.51$; RR=1.12, 95%CI(1.00, 1.27), $P=0.06$; RR=1.06, 95%CI(0.89, 1.27), $P=0.50$]。结论 腹腔镜与开腹手术治疗肝癌比较具有术中输血少、术后并发症发生率低等优点, 手术时间、术中出血量、术后 1、3、5 年生存率和无瘤生存率无差别。

关键词: 腹腔镜; 肝切除; 肝癌; Meta 分析

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.24.008

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)24-2477-04

Laparoscopic versus open hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis*

Luo Fengqiu, He Jian, Peng Jian, Chen Hu, Zhang Yangde[△]

(Hepato-Biliary-Bowd Research Center of Health Department, Middle South University, Changsha, Hunan 410008, China)

Abstract: Objective To evaluate long-term efficacy and safety of laparoscopic with open hepatectomy for hepatocellular carcinoma(HCC). **Methods** We researched PubMed, CBM, WanFang database, collected laparoscopic compared with open hepatectomy of treating liver cancer of random controlled clinical trial and non random controlled clinical trial. The Cochrane network RevMan 5.1 software was used statistical data analysis. **Results** Eleven nonrandomized controlled clinical trials(736 patients) were included. The meta-analysis showed that: (1) operation time; 8 studies($n=538$) results showed no significance difference between the two groups[MD=3.05 min, 95%CI(14.33, 20.42), $P=0.73$]; (2) intro-operative bleeding; 7 studies($n=461$) results showed that the two groups was significant differences[MD=-167.45 mL, 95%CI(-334.92, 0.03), $P=0.05$]; (3) intra-operative blood transfusion rates; 6 studies($n=457$) results showed that the two groups was significant differences[RR=0.54, 95%CI(0.34, 0.85), $P=0.008$]; (4) complications; 10 studies($n=645$) results showed that the two groups was significant differences[RR=0.55, 95%CI(0.41, 0.76), $P=0.0002$]; (5) One, three, five years disease-free survival rate; 6 studies($n=327$) results showed that no significant differences[RR=1.08, 95%CI(0.96, 1.22), $P=0.20$; RR=1.06, 95%CI(0.86, 1.30), $P=0.60$; RR=1.06, 95%CI(0.82, 1.37), $P=0.63$]; (6) One, three, five years of overall survival rate; 7 studies($n=390$) results showed that no significant differences[RR=1.02, 95%CI(0.96, 1.09), $P=0.51$; RR=1.12, 95%CI(1.00, 1.27), $P=0.06$; RR=1.06, 95%CI(0.89, 1.27), $P=0.50$]. **Conclusion** Laparoscopic hepatectomy offers less postoperative complications and intraoperative transfusion in patients with HCC. Operative time, intro-operative blood loss, overall survival and disease-free survival was not significantly different between laparoscopic and open hepatectomy.

Key words: laparoscopy; hepatectomy; hepatocellular carcinoma; meta-analysis

自从腹腔镜技术应用于肝脏切除手术以来, 已经有 20 余年的时间, 随着人们对肝脏解剖结构及功能研究的不断深入、医学影像学技术的发展、止血技术、断肝技术的进步, 手术技术的不断成熟, 腹腔镜肝切除也有了空前的发展, 其应用范围逐步拓展, 但有关腹腔镜手术应用于肝癌临床治疗的安全性及有效性的报道尚不多^[1]。对其应用价值也存在争议, 特别是肝切缘癌组织残留, 肝癌转移、复发和长期疗效等方面存在分歧^[2]。本研究采用系统评价的方法, 分析比较腹腔镜切除和开腹手术

切除治疗肝癌的长期疗效及安全性, 旨在为临床医生和患者治疗方式的选择提供新的依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 优先考虑纳入随机临床对照试验和半随机临床对照试验, 若未能找到相关的随机对照试验, 则纳入非随机临床对照试验。发表文种为英文和中文。

1.1.2 研究对象 病理学检查证实为肝细胞肝癌, 患者的年

龄、性别、种族、国籍不限。

1.1.3 干预措施 腹腔镜肝癌手术和开腹肝癌手术。

1.1.4 结局测量指标 (1)手术时间;(2)术中出血量;(3)术中输血率;(4)中转开腹;(5)并发症;(6)围术期死亡率;(7)无瘤生存率;(8)生存率。

1.2 排除标准 研究对象为转移性肝癌,混杂有肝脏良性肿瘤和(或)肝内外胆管结石;干预措施有机器人;发表文献的作者、机构有重叠的肝癌切除手术。

1.3 检索策略 英文数据库以 laparoscopic liver resection、hepatocellular carcinoma、laparoscopic hepatectomy 等为检索词,中文数据库以肝癌、腹腔镜肝切除等为检索词,计算机检索 PubMed(1966~2011.12)、万方数据库和中国生物医学文献数据库(1979~2011.12),并查阅文后所附参考文献。语言类型限制为英文和中文。

1.4 文献提取及质量评价 由 2 位评价员独立按纳入标准和排除标准进行文献选择、质量评价和资料提取,并交叉核对,若遇分歧,双方讨论或请第 3 位研究者协助解决。所有纳入研究

为非随机对照试验,质量评价主要参考国内相关文献从 4 个方面进行:(1)分组方法原则;(2)研究设计是否有平衡各组基线情况的方法;(3)对影响预后因素的描述;(4)统计分析阶段有无减少偏倚的方法^[3]。

1.5 统计学分析 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.1 软件进行统计分析。异质性分析采用 χ^2 检验,若 $P > 0.1, I^2 \leq 50\%$ 时,则纳入研究具有异质性小,采用固定效应模型进行合并;若 $P \leq 0.1, I^2 > 50\%$ 时,则纳入研究异质性较大,考虑使用随机效应模型进行合并。对合并指标的选择方面:计数资料采用相对危险度(RR),计量资料采用均数差值(MD)表示。

2 结 果

2.1 纳入研究的一般情况及质量评价 最初共检索出 692 篇文献,逐篇查阅、分析、评价,最终纳入 11 篇非随机临床对照试验^[4-14],全为英文文献,共 736 例患者,其中腹腔镜手术组(laparoscopic hepatectomy)306 例,开腹手术组(open hepatectomy)430 例。术者均为有多年临床经验的医生。纳入研究的一般情况及质量评价见表 1、2。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	国籍	分组	病例(n)	年龄(岁)	性别(M/F)	肝硬化(n)	肿瘤大小(mm)	结局指标
(1)Laurent 2003	法国	LH	13	62.6±9.5	10/3	—	33.5±8.9	①②③④⑤⑥⑦⑧
		OH	14	65.9±5.5	10/4	—	34.3±10.5	
(2)Kaneko 2005	日本	LH	30	59±8	18/12	13	30±8	①②③④⑤⑥⑦⑧
		OH	28	61±10	18/10	—	31±9	
(3)Endo 2009	日本	LH	10	72±4	8/2	6	30±15	①②④⑤⑥⑦⑧
		OH	11	64±2	8/3	9	41±8	
(4)Lai 2009	香港	LH	25	59(35~79)	18/7	23	2.5(1~7)	①④⑤⑥⑦⑧
		OH	33	59(38~77)	21/12	31	2.6(1~8)	
(5)Sarpel 2009	美国	LH	20	63.8±10.3	15/5	9	43±21	①④⑤⑥⑧
		OH	56	58.3±11.0	45/11	27	43±22	
(6)Aldrighetti 2010	意大利	LH	16	65±10	11/5	9	40±22	①②③④⑤⑥
		OH	16	71±10	12/4	9	46±25	
(7)Tranchart 2010	法国	LH	42	63.7±13.1	15/27	31	35.8±17.5	①②③④⑤⑥⑦⑧
		OH	42	65.7±7.1	14/28	34	36.8±20.9	
(8)Hu BS 2011	中国	LH	30	46±12	20/10	11	67±31	①②④⑤⑧
		OH	30	48±15	19/11	14	87±23	
(9)Belli 2010	意大利	LH	54	63.3±6.1	31/23	54	38±13	①②③④⑤
		OH	125	61.5±7.8	78/47	125	60±23	
(10)Kim 2011	韩国	LH	29	57.84±9.66	18/8	24	31.5(1~8)	①②③④⑤
		OH	29	57.08±9.78	20/9	25	36(1~19)	
(11)Lee 2011	香港	LH	33	59(36~85)	24/9	28	2.5(1.5~9)	①②③④⑤⑦⑧
		OH	50	58.5(32-81)	40/10	32	2.9(1.2~9)	

LH:腹腔镜手术组;OH:开腹手术组;①:手术时间;②:术中出血量;③:术中输血率;④:中转开腹;⑤:并发症;⑥:围术期死亡率;⑦:无瘤生存率;⑧:生存率。“—”代表文献未作描述。

表 2 纳入研究的方法学质量评价

纳入研究	分组方法	研究设计是否有平衡 各组基线的方法	对影响预后因素的描述	统计分析是否有 减少偏倚的方法
Laurent 2003	医生分配患者自愿	是	报告了研究对象的年龄、性别、肿块位置、肿块大小等情况。	无
Kaneko 2005	医生分配患者自愿	是	报告了研究对象的年龄、性别、肿块位置、肿块大小等情况。	无
Endo 2009	医生分配患者自愿	是	报告了研究对象的年龄、性别、肿块位置、肿块大小、肝硬化等情况。	无
Lai 2009	医生分配患者自愿	是	报告了研究对象的年龄、性别、肿块位置、肿块大小、肝硬化等情况。	无

续表 2 纳入研究的方法学质量评价

纳入研究	分组方法	研究设计是否有平衡 各组基线的方法	对影响预后因素的描述	统计分析是否有 减少偏倚的方法
Sarpel 2009	医生分配患者自愿	是	报告了研究对象的年龄、性别、肿块位置、肿块大小、肝硬化等情况。	无
Aldrighetti 2010	医生分配患者自愿	是	报告了研究对象的年龄、性别、肿块位置、肿块大小、肝硬化等情况。	无
Tranchart 2010	医生分配患者自愿	是	报告了研究对象的年龄、性别、肿块位置、肿块大小、肝硬化等情况。	无
Hu BS 2011	医生分配患者自愿	是	报告了研究对象的年龄、性别、肿块位置、肿块大小、肝硬化等情况。	无
Belli 2010	医生分配患者自愿	是	报告了研究对象的年龄、性别、肿块位置、肿块大小、肝硬化等情况。	无
Kim 2011	医生分配患者自愿	是	报告了研究对象的年龄、性别、肿块位置、肿块大小、肝硬化等情况。	无
Lee 2011	医生分配患者自愿	是	报告了研究对象的年龄、性别、肿块位置、肿块大小、肝硬化等情况。	无

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 手术时间 11 个研究均报道了手术时间^[4-14],但 3 个研究^[7,13-14]没有提标准差,故仅采用 8 个研究($n=528$)的数据,各研究间异质性较大($P=0.001$; $I^2=71\%$),采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示两组比较差异无统计意义 [$MD=3.05 \text{ min}, 95\%CI(-14.33, 20.42), P=0.73$]。

2.2.2 术中出血量 9 个研究^[4-6,9-14]报道了术中出血量,但 2 个研究^[13-14]未提供标准差,故仅采用 7 个研究($n=461$)的数据。各研究间异质性明显($P=0.00001$; $I^2=97\%$),采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示两组比较差异无统计学意义 [$MD=-167.45, 95\%CI(-334.92, 0.03), P=0.05$]。因 Hu 等^[11]的研究报告中术中出血量标准差远小于其它研究,剔除后进行敏感性分析发现合并统计量发生变化 [$MD=-217.88, 95\%CI(-314.32, -121.44), P<0.00001$]。

2.2.3 术中输血率 6 个研究^[4,9,10,12-14]报道了术中输血情况,各研究间无明显异质性($P=0.93$; $I^2=0\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示两组比较差异有统计学意义 [$RR=0.54, 95\%CI(0.34, 0.85), P=0.008$]。

2.2.4 术后并发症 10 个研究^[4-7,9-14]报道了术后并发症发生率,组间同质性好($P=0.73$; $I^2=0\%$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示两组比较差异有统计学意义 [$RR=0.55, 95\%CI(0.41, 0.76), P=0.0002$]。

2.2.5 中转开腹 纳入研究 11 篇文献腹腔镜组共 306 例,中转开腹 20 例,中转开腹率为 6.5%(20/306)。

2.2.6 无瘤生存率 7 个研究^[4-7,10,12,14]报道了无瘤存活时间或无瘤生存率,1 个研究^[12]仅报道了 2 年随访结果,6 个研究报道了 5 年无瘤生存率。各组间无明显异质性,分别比较实验组与对照组 1、3、5 年无瘤生存率的随访结果,结果显示差异无统计学意义 [$RR=1.08, 95\%CI(0.96, 1.22), P=0.20$; $RR=1.06, 95\%CI(0.86, 1.30), P=0.60$; $RR=1.06, 95\%CI(0.82, 1.37), P=0.63$] (表 3)。

2.2.7 生存率 9 个研究^[4-8,10-12,14]报道了无瘤存活时间或无瘤生存率,1 个研究^[12]仅报道了 2 年的随访结果,1 个研究^[8]未报道对照组的随访结果,7 个研究报道了 5 年生存率的随访结果。各组间无明显异质性,分别比较实验组与对照组 1、3、5 年无瘤生存率,结果显示差异无统计学意义 [$RR=1.02, 95\%CI(0.96, 1.09), P=0.51$; $RR=1.12, 95\%CI(1.00, 1.27), P=0.06$; $RR=1.06, 95\%CI(0.89, 1.27), P=0.50$] (表 3)。

2.3 发表性偏倚分析 对于以上 6 个指标分别通过绘制漏斗图观察其发表性偏倚,结果显示:各研究中并发症、无瘤生存率、生存率指标的漏斗图集中在图形上部,左右基本对称,提示

发表性偏倚较小,而手术时间、术中出血量、术中输血的漏斗图不对称,提示发表性偏倚较大,见图 1。

表 3 无瘤生存率及生存率的 Meta 分析结果

观察指标	纳入研究	(n)	RR	95% CI	P	I ²
无瘤生存率						
1 年	(1),(2),(3),(4),(9),(11)	LH=152 OH=175	1.08	0.96,1.22	0.20	0
3 年			1.06	0.86,1.30	0.60	0
5 年			1.06	0.82,1.37	0.63	0
生存率						
1 年	(1),(2),(3),(4),(7),(9),(11)	LH=185 OH=205	1.02	0.96,1.09	0.51	0
3 年			1.12	1.00,1.27	0.06	0
5 年			1.06	0.89,1.27	0.50	0

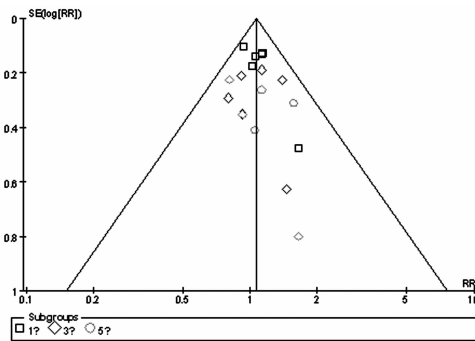


图 1 无瘤生存率的漏斗图

3 讨论

随着腹腔镜肝切除的广泛应用,腹腔镜手术具有创伤小、恢复快、术后“无疤痕”、住院时间短等优势被大家所接受,但腹腔镜手术应用到治疗肝癌的医疗单位不多。Nguyen 等^[15]统计了全世界近 3 000 例腹腔镜肝切除,治疗肝细胞肝癌的腹腔镜肝切手术除约占 25%,总体认为腹腔镜肝癌手术是安全的,与开腹肝切除相比具有出血少、切口小、并发症低、手术死亡率低。中转开腹率为 4.8%,本研究中发生率为 6.5%。中转开腹的原因因为术中出血、不能确定肿瘤边缘、腹腔粘连、周围脏器损伤等。中转开腹不是手术的失败,主要是避免给患者造成大的创伤。这与本研究中结果提示并发症发生少、术中输血率低相符。有研究认为腹腔镜肝癌切除手术时间较开腹手术时间长^[3],本研究结果显示两者之间无差别,可能与术者手术熟练

程度,腹腔镜器械、断肝技术、止血技术的进步有关。

目前,腹腔镜应用到肝细胞肝癌存在的争议问题:(1)术中能否达到与开腹手术一样的根治效果;(2)腹腔镜手术是否增加了肿瘤的复发和转移;(3)腹腔镜肝癌手术长期疗效是否与开腹手术一样或更好。肝癌的切除必须要求足够切缘,术中要遵循无瘤技术;否则,极易复发。而腹腔镜下无法用手来触摸以确定肿瘤的边界,不容易达到根治性切除且不小心则容易切破肿瘤,导致癌肿转移和扩散^[16-17]。本文 11 个研究对象对术后肿瘤切缘都有描述,有些研究中描述为 R0、R1、有些描述为肿瘤切除边缘范围,缺乏统一标准,样本量较少,不宜行统计学比较。但 Belli 等^[18]研究认为术后肿瘤切缘与开腹无差别,甚至优于开腹手术。

有研究认为腹腔镜手术可导致手术切口、腹腔肿瘤种植,腹腔镜难以完成开腹手术的淋巴结清扫,增加肝癌手术患者术后复发,其肿瘤学结果缺乏长期随访结果^[19-21]。本研究 11 个研究对象中均未发生上述情况,并对其中有长期随访结果的研究对象进行分析,腹腔镜组治疗肝癌 1、3、5 年的无瘤生存率和生存率分别为 79.6%、53.9%、42.8%和 92.3%、76.9%、50.5%,开腹组分别为 73.1%、51.4%、41.1%和 90.2%、68.3%、49.3%。两组比较结果提示腹腔镜及开腹肝癌手术 1、3、5 年无瘤生存率和生存率无差别。因此,腹腔镜肝切除治疗原发性肝癌是安全可行的,其长期疗效与开腹肝癌手术无差别,腹腔镜手术有可能成为肝癌首选治疗方法。

本系统评价的实验均为非随机临床对照实验,所有实验对纳入病例的分配和影响预后的因素均有描述,但并不是所有的能行手术切除的肝癌患者都可行腹腔镜肝切除,临床上选择患者时很难做到两组间基线资料完全匹配,且在统计分析阶段都没有采用减少偏倚的统计学方法,Meta 分析时发现手术时间、术中出血量 2 个指标的异质性较大,术中出血量剔除一个研究(Hu)后,发现统计学结果发生了反转。综上所述,本研究的结果需谨慎对待,确切的结论有待大样本多中心的随机临床对照试验去证实。

参考文献:

- [1] 郑树国,李建伟,陈健,等.腹腔镜手术治疗肝癌 128 例的疗效评析[J].中华消化外科杂志,2010,9(1):35-37.
- [2] 陈亚进,张磊,商昌珍,等.腹腔镜切除 78 例肝肿瘤的临床研究[J].中华腔镜外科杂志:电子版,2009,2(1):48-51.
- [3] 逢世江,徐静,董志勇.腹腔镜与开腹手术切除治疗肝癌比较的系统评价[J].中国循证医学杂志,2010,10(1):40-46.
- [4] Laurent A,Cherqui D,Lesurtel M, et al. Laparoscopic liver resection for subcapsular hepatocellular carcinoma complicating chronic liver disease[J]. Arch Surg, 2003, 138(7):763-769.
- [5] Kaneko H, Takagi S, Otsuka Y, et al. Laparoscopic liver resection of hepatocellular carcinoma[J]. Am J Surg, 2005, 189(2):190-194.
- [6] Endo Y, Ohta M, Sasaki A, et al. A comparative study of the long-term outcomes after laparoscopy-assisted and open left lateral hepatectomy for hepatocellular carcinoma[J]. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2009, 19(5): e171-e174.
- [7] Lai EC, Tang CN, Ha JP, et al. Laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma: ten-year experience in a single center[J]. Arch Surg, 2009, 144(2):143-148.
- [8] Sarpel U, Hefli MM, Wisniewsky JP, et al. Outcome for patients treated with laparoscopic versus open resection of hepatocellular carcinoma: case-matched analysis[J]. Ann Surg Oncol, 2009, 16(6):1572-1577.
- [9] Aldrighetti L, Guzzetti E, Pulitano C, et al. Case-matched analysis of totally laparoscopic versus open liver resection for HCC: short and middle term results[J]. J Surg Oncol, 2010, 102(1):82-86.
- [10] Tranchart H, Di Giuro G, Lainas P, et al. Laparoscopic resection for hepatocellular carcinoma: a matched-pair comparative study[J]. Surg Endosc, 2010, 24(5):1170-1176.
- [11] Hu BS, Chen K, Tan HM, et al. Comparison of laparoscopic vs open liver lobectomy(segmentectomy) for hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(42):4725-4728.
- [12] Belli G, Fantini C, Belli A, et al. Laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: long-term outcomes[J]. Dig Surg, 2011, 28(2):134-140.
- [13] Kim HH, Park EK, Seoung JS, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma: case-matched analysis of laparoscopic versus open resection[J]. J Korean Surg Soc, 2011, 80(6):412-419.
- [14] Lee KF, Chong CN, Wong J, et al. Long-term results of laparoscopic hepatectomy versus open hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a case-matched analysis[J]. World J Surg, 2011, 35(10):2268-2274.
- [15] Nguyen KT, Gamblin TC, Geller DA. World review of laparoscopic liver resection-2 804 patients[J]. Ann Surg, 2009, 250(5):831-841.
- [16] 江文枢,卢榜裕,蔡小勇,等.腹腔镜肝切除治疗原发性肝癌的探讨(附 74 例报告)[J].中国内镜杂志,2007,13(12):1253-1256.
- [17] 陈亚进.腹腔镜肝切除在肝癌治疗中的应用[J].消化肿瘤杂志:电子版,2009,1(2):82-84.
- [18] Belli G, Limongelli P, Fantini C, et al. Laparoscopic and open treatment of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis[J]. Br J Surg, 2009, 96(9):1041-1048.
- [19] Li N, Wu YR, Wu B, et al. Surgical and oncologic outcomes following laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis[J]. Hepatol Res, 2012, 42(1):51-59.
- [20] Gagner M, Rogula T, Selzer D. Laparoscopic liver resection: benefits and controversies[J]. Surg Clin North Am, 2004, 84(2):451-462.
- [21] Dagher I, Proske JM, Carloni A, et al. Laparoscopic liver resection: results for 70 patients[J]. Surg Endosc, 2007, 21(4):619-624.