

2016 年度重庆市出版专项资金资助项目

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.12.018

微创及传统开放食管癌根治术疗效分析及远期随访结果的 Meta 分析

刘孝民, 王亚格, 肖中岳

(河南科技大学第一附属医院肿瘤外科, 洛阳 471003)

[摘要] **目的** 系统评价微创食管癌根治术(MIE)与传统的开放手术(Open)在治疗食管癌围术期并发症及长期随访结果中生存率的差异。**方法** 检索 Embase、Pubmed、Cohrane 评价员、Medline、万方、知网, 收集到相关的研究, 根据 Cochrane 评价员手册 5.0 筛选文献、提取资料、评价文献质量, 使用 Stata11.0 软件进行 Meta 分析。**结果** 本研究纳入 20 篇非随机对照研究, 总样本量 3 568 例(MIE 组 1 859 例, Open 组 1 709 例), 合并结果显示微创组手术时间、住院时间更短, 术中出血量更少, 术中清扫淋巴结的数目更多($P < 0.05$), 围术期总的并发症较少, 呼吸系统、循环系统并发症及围术期病死率均较低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。但两组术后重症监护病房(ICU)停留时间、围术期消化系统及外科技术相关并发症、吻合口瘘的发生率、3 年生存情况差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 微创手术在治疗食管癌中是可行的, 并且围术期相关并发症发生率较传统手术低。

[关键词] 食管肿瘤; 外科手术, 微创性; 开放手术; 围术期并发症; Meta 分析

[中图分类号] R734.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)12-1638-04

Effect analysis of minimally invasive esophagectomy versus traditional open radical resection for esophageal cancer and long-term follow up results: a meta-analysis

Liu Xiaomin, Wang Yage, Xiao Zhongyue

(Department of Oncological Surgery, First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang, Henan 471003, China)

[Abstract] **Objective** To systematically evaluate the survival rate difference between minimally invasive surgery (MIE) and traditional open surgery (Open) in treating esophageal cancer perioperative complications and long-term follow-up. **Methods** Embase, Pubmed, Cohrane library search, Medline, Wanfang and HowNet were retrieved, and the related researches were collected. The literatures screening, data extraction and literature quality evaluation were conducted according to the 5.0 Cochrane reviewers manual. Then the meta analysis was conducted by using the Stata11.0 software. **Results** This study included 20 non-randomized control trials, with a total sample size of 3 568 cases (1 859 cases in the MIE group and 1 709 cases in the Open group), the pooled results showed that the MIE group had shorter operative time, shorter hospital stay, less intraoperative blood loss and more intraoperative lymph nodes clearing ($P < 0.05$), and perioperative complications, respiratory system complications, circulatory system complications and perioperative mortality rates were lower ($P < 0.05$). But postoperative ICU stay time, perioperative complications of digestive system and surgery-related complications, incidence of anastomotic fistula and 3-year survival had no statistically significant differences between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** MIE surgery is feasible in the treatment of esophageal cancer, and has lower incidence of perioperative complication compared with traditional surgery.

[Key words] esophageal neoplasms; surgical procedures, minimally invasive; open surgery; perioperative complications; meta analysis

食管癌是常见的恶性肿瘤之一, 全球范围内每年大约有 482 300 例新病例, 而病死人数约 406 800, 病死率极高^[1]。在我国, 食管癌高居恶性肿瘤发病率第 5 位, 病死率位居第 4 位。鉴于我国饮食习惯等多方面因素, 食管癌被认为是严重危害我国人民健康的高发特色癌症之一^[2]。手术切除一直是治疗早期食管癌的金标准, 过去 30 年随着微创手术的不断开展及发展, 由于其在围术期及术后多居优势, 微创食管癌根治术(MIE)正逐步代替传统的开放手术(Open)^[3]。但因为 MIE 较 Open 操作难度大, 对技术要求高, 学习曲线长, 临床上对其是否安全可行, 是否达到肿瘤治疗原则等方面仍存在争议^[4]。本研究通过 Meta 分析进一步探讨微创手术与 Open 治疗食管癌的疗效及远期随访情况。

1 资料与方法

1.1 检索方法 检索截至 2016 年 1 月发表的所有比较分析

MIE 与 Open 治疗食管癌的相关文献。数据库 Embase、Pubmed、Cohrane library、Medline、万方数字化期刊全文数据库、中国知网(CNKI)均被检索, 另外, 还查阅相关的专题论文集、综述、检出论文的参考文献、专著、近期出版的英文期刊资料等作为补充。根据不同的数据库使用不同的检索词, 检索词有 esophageal neoplasms, esophagectomy, laparoscopy, thoracoscopy, MIE, 食管癌、食管切除、胸腔镜、腹腔镜。

1.2 纳入与排除标准 文献纳入标准: MIE 与 Open 在治疗食管癌上的效果及预后对比的已发表全文。排除标准: (1) 只对 MIE 或 Open 术单独作出分析。(2) 文献无法从原文或作者中提取可用数据或者无全文。由两个独立评价员独立筛选检索到的文献, 决定是否纳入。如意见不统一, 由双方讨论决定。

1.3 纳入文献质量评估 两名评价员根据 Cochrane 评价员手册 5.0 对纳入文献采用 Newcastle-Ottawa 量表进行质量评

价^[5-6],在此量表中除了“可比性”最高可获得两颗星外,符合其他 7 项指标均可获得一颗星,评价结果中所得星越多表示文献质量越高^[6]。

1.4 统计学处理 所有统计学数据的处理均由 Stata 11.0 软件来完成。二分类变量采用相对危险度(OR)。连续变量中,若度量单位相同则采用加权均数差(WMD),不同则采用标准化均数差(SMD),均计算 95% CI。统计学异质性采用 I-square 及 Q 检验评估,若 $P < 0.05$,则表明异质性较大,采用随机效应模型分析,否则使用固定效应模型。发表偏倚由漏斗图及 Egger's 检验去评估。

2 结果

2.1 纳入文献 共检索到相关文献 72 篇。阅读题目和摘要,初筛出 62 篇有关 MIE 与开腹术后疗效对比的文献,逐步排除 42 篇文献,最终 20 篇^[7-26]非随机对照文献进入 Meta 分析,检索流程图见图 1,其中 MIE 组 1 859 例,Open 组 1 709 例。纳入文献的基本资料见表 1。

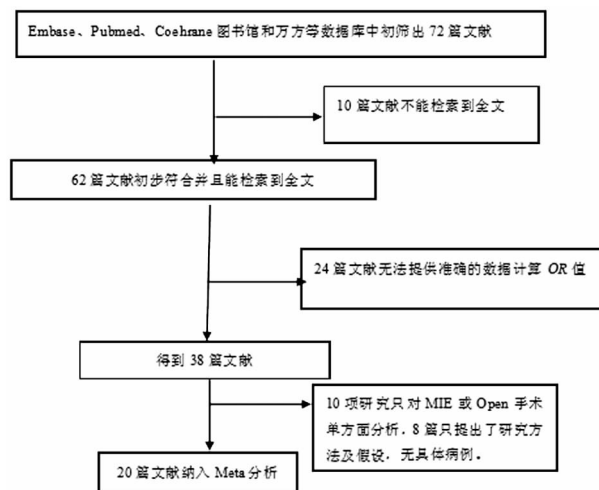


图 1 文献检索流程图

表 1 纳入文献一般资料

纳入文献	病例数 MIE/Open	男性 MIE/Open	年龄(年)MIE/Open	随访时间(月)MIE/Open	文献质量
Smithers 等 ^[7] 2007	23/114	20/102	63(29~81)/61(38~77)	18(0~107)/32(2~55)	8 星
Fabian 等 ^[8] 2008	22/43	16/31	63(46~86)/61(35~82)	48	8 星
Parameswaran 等 ^[9] 2009	50/30	45/21	67(47~81)/68(47~81)	19/38	8 星
Rerry 等 ^[10] 2009	21/21	18/17	69±8/61±9	29	8 星
Schoppmann 等 ^[11] 2010	31/31	25/21	62(36~75)/59(34~77)	23.6±13.9	8 星
Pham 等 ^[12] 2010	44/46	41/33	63.0±8.6/61.0±10.7	/	7 星
陈保富等 ^[13] 2010	67/38	45/25	61±7/66±6	14.0±2.2	8 星
Mehran 等 ^[14] 2011	44/44	44/43	61(42~79)/62.5(38~83)	12.1/18.3	8 星
Maas 等 ^[15] 2012	50/50	41/33	62.5(57~69)/65.0(57~69)	36	8 星
茅腾等 ^[16] 2012	34/38	28/26	62.0/60.0	/	7 星
汪灏等 ^[17] 2012	260/322	194/232	61.6±8.7/61.2±8.8	/	7 星
孟凡宇等 ^[18] 2013	94/89	65/63	59.7±9.3/61.1±6.7	20.0±4.4/28.0±2.2	8 星
李京沛等 ^[19] 2013	482/345	370/249	61.5±8.6/61.2±8.6	5~95	8 星
吴恺等 ^[20] 2014	103/105	68/75	65.1±5.6/63.7±6.8	24	8 星
肖文光等 ^[21] 2014	105/199	73/143	60.8±0.8/62.2±0.5	/	7 星
段东奎等 ^[22] 2015	54/54	35/37	58.1±3.2/57.6±3.0	12	8 星
韦海涛等 ^[23] 2015	66/54	40/36	39~70/45~73	36	8 星
Daiko 等 ^[24] 2015	31/33	28/28	66(49~78)/65(49~76)	13/26	8 星
马明全等 ^[25] 2015	125/82	93/54	62.2±7.9/59.5±9.9	/	7 星
杨军等 ^[26] 2015	62/62	45/45	62±9/62±8	20±10/18±11	8 星

2.2 纳入文献偏倚风险评价 文献的质量评价量表见表 1,一共有 9 颗星,获得的星越多表示文献的质量越高。在纳入的 20 项研究中均(100%)比较了 MIE 组和 Open 组年龄及性别比例,10 项研究(50%)比较了两组术前行辅助治疗情况,5 项研究(25%)比较了两组术前基础疾病(心血管疾病、呼吸道疾病、糖尿病)。15 项研究有足够长的随访。Smithers 等^[7]的研究中包含了开腹组、胸腔镜辅助组、微创手术组,在处理数据时只纳入了开腹组、微创组进行分析。Maas 等^[15]的研究中有 8 例患者由于术中脾动脉损失、腹腔粘连严重等因素中转开腹。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 两组术前一般资料比较 对纳入研究中术前一般资料合并分析后,显示两组在年龄($P = 0.76$)、术前辅助治疗($P = 0.71$)、术前基础疾病(心血管疾病、呼吸道疾病、糖尿病)比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.3.2 两组术中一般资料比较 术中清扫淋巴结数目:19 项研究^[7-9,11-26]报道了微创及开放食管癌根治术中淋巴结清扫情

况,因各研究间有明显的异质性($P < 0.01, I^2 = 94.1%$),遂采用随机效应模型分析,合并后结果显示两组淋巴结清扫数目有差异,且差异有统计学意义($WMD = 1.41, 95% CI: 0.05 \sim 2.78, P = 0.04$),见表 2。Egger's 检验未发现明显发表偏倚($bias P = 0.533$),漏斗图分布基本对称,见图 2。而术中出血量合并分析后结果显示微创组较开腹组出血量较少($WMD = -129.56, 95% CI: -169.52 \sim 89.49, P < 0.05$),见表 2。

2.3.3 两组术后一般资料比较 术后 3 年内生存情况:14 项研究^[7-11,13-15,18-20,23-24,26]对患者进行了时间不等的随访,其中有 4 项研究^[8,11,13,26]报道了 3 年内死亡例数。各研究间未见明显异质性($P = 0.893, I^2 = 0%$),遂使用固定效应模型进行合并分析,结果显示两组 3 年病死率无明显差异($OR = 0.88, 95% CI: 0.48 \sim 1.61, P = 0.68$)。术后 ICU 停留时间上,两组差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.3.4 两组围术期并发症发生率比较

表 2 术前术中术后相关指标合并分析结果

项目	文献数(总样本量,例)	异质性分析	OR/WMD(95%CI)	合并效应
年龄(年)	20(3 668)	$P < 0.01, I^2 = 84.4\%$	0.18(0.97, 1.34)	$Z = 0.31, P = 0.76$
术前辅助治疗	10(2 238)	$P < 0.01, I^2 = 72.7\%$	1.09(0.68, 1.74)	$Z = 0.37, P = 0.71$
术前基础疾病				
心血管疾病	5(765)	$P = 0.433, I^2 = 0\%$	0.96(0.67, 1.38)	$Z = 0.20, P = 0.84$
肺部疾病	5(765)	$P = 0.616, I^2 = 0\%$	0.97(0.65, 1.45)	$Z = 0.14, P = 0.87$
糖尿病	5(765)	$P = 0.741, I^2 = 0\%$	1.27(0.81, 1.98)	$Z = 1.03, P = 0.30$
清扫淋巴结数目(枚)	18(3 489)	$P < 0.01, I^2 = 94.1\%$	1.41(0.05, 2.78)	$Z = 2.03, P = 0.04$
术中出血量(mL)	15(3 152)	$P < 0.01, I^2 = 99.2\%$	-129.56(-169.52, 89.49)	$Z = 6.34, P < 0.05$
手术时间(min)	17(3 044)	$P < 0.01, I^2 = 97.7\%$	21.31(2.17, 40.45)	$Z = 2.18, P = 0.03$
住院时间(d)	16(2 948)	$P < 0.01, I^2 = 92.4\%$	-2.47(-3.64, -1.29)	$Z = 4.12, P < 0.05$
ICU 停留时间(d)	5(402)	$P < 0.01, I^2 = 92.9\%$	12.99(-34.65, 60.62)	$Z = 0.53, P = 0.59$
3 年病死率	4(356)	$P = 0.893, I^2 = 0\%$	0.88(0.48, 1.61)	$Z = 0.41, P = 0.68$

表 3 围术期并发症合并分析结果

围术期并发症	文献数(样本量)	异质性分析	OR/WMD(95%CI)	合并效应
总的并发症	19(3 580)	$P = 0.010, I^2 = 48.1\%$	0.57(0.47, 0.73)	$Z = 4.66, P < 0.05$
呼吸系统并发症	19(3 544)	$P = 0.081, I^2 = 34.3\%$	0.58(0.48, 0.70)	$Z = 5.54, P < 0.05$
循环系统并发症	15(3 009)	$P = 0.410, I^2 = 3.9\%$	0.69(0.54, 0.88)	$Z = 3.02, P < 0.05$
消化系统并发症	19(3 544)	$P < 0.05, I^2 = 51.6\%$	1.13(0.79, 1.61)	$Z = 0.68, P = 0.50$
吻合口瘘	19(3 544)	$P = 0.312, I^2 = 12.5\%$	0.87(0.67, 1.09)	$Z = 1.21, P = 0.23$
外科技术相关并发症	19(3 544)	$P = 0.037, I^2 = 40.2\%$	0.77(0.56, 1.06)	$Z = 1.60, P = 0.11$
围术期死亡	10(2 480)	$P = 0.883, I^2 = 0\%$	0.48(0.24, 0.94)	$Z = 2.16, P = 0.03$

2.3.4.1 总的并发症 19 项研究^[7-13,15-26]报道了围术期并发症发生情况,因各研究之间有一定的异质性($P = 0.01, I^2 = 48.1\%$)遂使用随机效应模型进行合并分析,结果显示微创组较开腹组围术期总的并发症发生率较低($OR = 0.57, 95\% CI: 0.47 \sim 0.73, P < 0.05$),见表 3。Egger's 检验未发现明显发表偏倚($bias P = 0.987$),漏斗图分布基本对称,见图 3。

2.3.4.2 吻合口瘘发生率 19 项研究报道了围术期吻合口瘘的发生情况,各研究之间无明显的异质性($P = 0.312, I^2 = 12.5\%$)遂使用固定效应模型进行合并分析,结果显示两组无明显差异($OR = 0.87, 95\% CI: 0.67 \sim 1.09, P = 0.23$),见表 3。Egger's 检验未发现明显发表偏倚($bias P = 0.130$),漏斗图分布基本对称。

2.3.4.3 其他并发症 微创组较开腹组呼吸系统及循环系统围术期并发症发生率均较低,且差异具有统计学意义,合并后均 $P < 0.05$ 。而消化系统及外科技术相关并发症在两组发生情况无明显差异,合并后均 $P > 0.05$,见表 3。

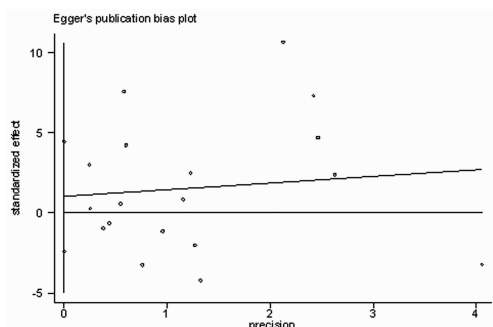


图 2 淋巴结清扫数目合并分析 Egger's 检验漏斗图

2.3.5 两组围术期病死率 9 项研究^[7,9,12,15-16,18-19,23,25]报道

了术后围术期内(术后 30 d 内)病死例数,各研究之间无明显的异质性($P = 0.883, I^2 = 0\%$)使用固定效应模型合并分析后显示微创组较开腹组有较低的围术期病死率($OR = 0.48, 95\% CI: 0.24 \sim 0.94, P = 0.03$)。见表 3。Egger's 检验未发现明显发表偏倚($bias P = 0.743$),漏斗图分布基本对称。

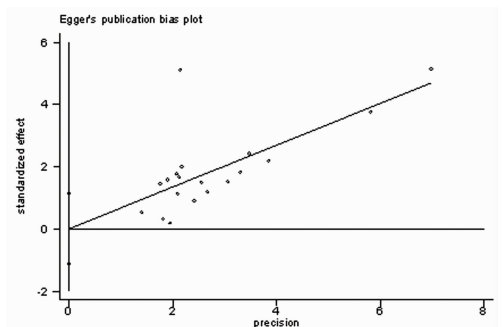


图 3 总的并发症合并分析 Egger's 检验漏斗图

3 讨论

虽然微创食管癌根治术至初步开展到现今已十多年,但其手术疗效一直在临床上较有争论。本 Meta 分析通过纳入 20 项研究 3 568 例(MIE 组 1 859 例,Open 组 1 709 例)病例,术前一般资料(年龄,术前辅助治疗情况,基础疾病)合并后结果无明显差异。而术中、术后相关资料合并分析后显示微创组手术时间、住院时间更短,术中出血量更少,术中清扫淋巴结的数目更多,围术期总的并发症较少,呼吸系统、循环系统并发症,以及围术期病死率均较低,且差异具有统计学意义。但两组术后 ICU 停留时间、围术期消化系统及外科技术相关并发症、吻合口瘘的发生率、3 年生存情况均无明显差异。

伴随着腹腔镜微创手术技术日益成熟,食管癌手术创伤越来越

越小,术中出血量、手术时间、住院时间也相应地降低。淋巴结的清扫作为手术切除疗效的重要指标,微创手术在分离过程中对食管间隙的判断更方便、精准,本文纳入的多项研究中均证实微创手术能够提供常规开胸手术一样的视野宽度,对外侵和严重黏连淋巴结有很好的清扫效果。胸腔镜使术者能够清晰地分辨食管周围组织结构,术者熟练的操作和合理地应用超声刀清扫淋巴结比常规开胸手术更加安全有效,茅腾等^[16]研究发现腔镜组淋巴结清扫枚数较少,另有其他 10 项研究^[7,11,13-15,18,20-21,23-24]中均未发现微创组在清扫淋巴结上有较好的优势,与之前 Verhage 等^[27]、Nagpal 等^[28]及陈亮等^[29]的 Meta 分析结果一致,本文合并最终结果显示微创手术清扫淋巴结有较明显优势,这一结果与之前 Dantoc 等^[30] Meta 分析结果相一致。本文对围术期并发症合并后显示微创组较开腹组并发症发生率较低,这些与 Verhage 等^[27]、Nagpal 等^[28]及陈亮等^[29]结果是一致的,并且在呼吸系统并发症上,微创组具有保护作用,这主要由于微创操作能减少对心肺的打击及保持了胸廓和腹部完整性,进而对呼吸功能影响较小,降低了肺部感染的发生率,且手术时间的缩短、术中出血量的降低等均可以减少手术本身对机体的打击,有利于术后心肺功能较快的恢复。消化系统、外科相关并发症及吻合口瘘的发生率上,两组并无明显差异。围术期病死率合并分析后显示微创组较开腹组明显降低,这与 Smithers 等^[7]及李京沛等^[19]研究结果相一致。14 项研究^[7-11,13-15,18-20,23-24,26]对患者进行了时间不等的随访,结果均显示两组的 3 年累计生存率并无差异,本文对其合并分析后差异无统计学意义($P=0.68$),这与陈亮等^[29] Meta 分析结果一致。

本文的优点,关于 MEI 及 Open 手术在食管癌根治术方面的 Meta 分析可查阅到的一共 4 篇,但因为此前研究大部分以纳入英文文献为主,只有陈亮等 Meta 分析中纳入了两篇中文,这些可导致 Meta 分析中稳定性降低、混杂因素增加,发表偏倚增加。此外本文纳入的文献数目较之前 4 篇 Meta 分析多,且纳入了多篇最近发表的文献。当然,本文也有诸多不足,多个指标在合并分析时发现异质性较高,再行敏感性分析及亚组分析时,发现异质性仍较高,这可能与不同术者对手术操控的能力、熟练程度有关。此外,本研究纳入的全部是回顾性研究,无随机对照试验,在检索的过程中发现 Briez 等^[31]只对本问题提出随机试验的设计方案及结果的预判,但无具体病例分析。

综上所述, MIE 遵循肿瘤外科治疗原则,是安全可行的,并且在相关并发症发生率上较传统的开腹术低。但仍需更多中心、更大样本的随机对照试验进一步论证。

参考文献

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistic [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] 毛友生,赫捷,高树庚,等.我国食管癌外科治疗目前存在的热点争议与未来研究方向[J].中华胃肠外科杂志, 2015, 16(9): 851-854.
- [3] Shah R, Jobe BA. Open versus minimally invasive esophagectomy: what is the best approach? Minimally invasive esophagectomy [J]. J Gastrointest Surg, 2011, 15(9): 1503-1505.
- [4] Law S, Wong J. Lymph node dissection in surgical treatment of esophageal neoplasms [J]. Surg Oncol Clin N Am, 2007, 16(1): 115-131.

- [5] Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses [EB/OL]. (2016-02-03) [2016-06-19] http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- [6] Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis [J]. Stat Med, 2002, 21(11): 1539-1558.
- [7] Smithers BM, Gotley DC, Martin I, et al. Comparison of the outcomes between open and minimally invasive esophagectomy [J]. Ann Surg, 2007, 245(2): 232-240.
- [8] Fabian T, Martin JT, Mckelvey AA, et al. Minimally invasive esophagectomy: a teaching hospital's first year experience [J]. Dis Esophagus, 2008, 21(3): 220-225.
- [9] Parameswaran R, Veeramootoo D, Krishnadas R, et al. Comparative experience of open and minimally invasive esophagectomy [J]. World J Surg, 2009, 33(9): 1868-1875.
- [10] Perry KA, Enestvedt CK, Pham T, et al. Comparison of laparoscopic inversion esophagectomy and open transhiatal esophagectomy for high-grade dysplasia and stage I esophageal adenocarcinoma [J]. Arch Surg, 2009, 144(7): 679-684.
- [11] Schoppmann SF, Prager G, Langer FB, et al. Open versus minimally invasive esophagectomy: a single-center case controlled study [J]. Surg Endosc, 2010, 24(12): 3044-3053.
- [12] Pham TH, Perry KA, Dolan JP, et al. Comparison of perioperative outcomes after combined thoracoscopic-laparoscopic esophagectomy and open Ivor-Lewis esophagectomy [J]. Am J Surg, 2010, 199(5): 594-598.
- [13] 陈保富,朱成楚,王春国,等.胸腔镜腹腔镜联合手术与开放手术治疗食管癌的同期临床对照研究[J].中华外科杂志, 2010, 48(16): 1206-1209.
- [14] Mehran R, Rice D, El-Zein R, et al. Minimally invasive esophagectomy versus open esophagectomy, a symptom assessment study [J]. Dis Esophagus, 2011, 24(3): 147-152.
- [15] Maas KW, Biere SS, Scheepers JJ, et al. Laparoscopic versus open transhiatal esophagectomy for distal and junction cancer [J]. Rev Esp Enferm Dig, 2012, 104(4): 197-202.
- [16] 茅腾,方文涛,谷志涛,等.腔镜微创与开放食管癌根治术围术期并发症和淋巴结清扫的比较研究[J].中华胃肠外科杂志, 2012, 15(9): 922-925.
- [17] 汪灏,谭黎杰,李京沛,等.胸腔镜食管癌根治术的安全性评价[J].中华胃肠外科杂志, 2012, 15(9): 926-929.
- [18] 孟凡宇,马海波,张瑞祥,等.胸腹腔镜联合与常规三切口手术治疗食管癌的同期临床及远期预后对照研究[J].中华消化内镜杂志, 2013, 30(10): 569-573.
- [19] 李京沛,谭黎杰,王群,等.三切口食管癌根治术:胸腔镜与开放手术的回顾性研究[J].中华胸心血管外科杂志, 2013, 29(6): 339-341, 361.
- [20] 吴恺,温丰标,杨洋,等. HALS 在食管癌管状胃制作和腹部淋巴结清扫中的应用 [J]. 中华胸心血管外科杂志, 2014, 30(2): 108-109.

and in combination for BRAF-mutant metastatic melanoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(8):2035-2043.

- [15] Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(20):1867-1876.
- [16] Flaherty KT, Infante JR, Daud A, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(18):1694-1703.
- [17] Falchook GS, Long GV, Kurzrock R, et al. Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: a phase 1 dose-escalation trial[J]. *Lancet*, 2012, 379(9829):1893-1901.
- [18] Rheault TR, Stellwagen JC, Adjabeng GM, et al. Discovery of dabrafenib: a selective inhibitor of Raf kinases with antitumor activity against B-Raf-Driven tumors[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2013, 4(3):358-362.
- [19] Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(2):107-114.
- [20] Solus JF, Kraft S. Ras, Raf, and MAP kinase in melanoma [J]. *Adv Anat Pathol*, 2013, 20(4):217-226.
- [21] Schadendorf D, Amonkar MM, Stroyakovskiy D, et al. Health-related quality of Life impact in a randomised phase III study of the combination of dabrafenib and trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with BRAF V600 metastatic melanoma [J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(7):833-840.
- [22] Zhan Y, Dahabieh MS, Rajakumar A, et al. The role of

eIF4E in response and acquired resistance to vemurafenib in melanoma[J]. *J Invest Dermatol*, 2015, 135(5):1368-1376.

- [23] Hanly EK, Tuli NY, Bednarczyk RB, et al. Hyperactive ERK and persistent mTOR signaling characterize vemurafenib resistance in papillary thyroid cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(8):8676-8687.
- [24] Grob JJ, Amonkar MM, Karaszewska B, et al. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of Life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(13):1389-1398.
- [25] Tolcher AW, Patnaik A, Papadopoulos KP, et al. Phase I study of the MEK inhibitor trametinib in combination with the AKT inhibitor afuresertib in patients with solid tumors and multiple myeloma [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, 75(1):183-189.
- [26] Jansen JP. Network meta-analysis of individual and aggregate level data[J]. *Res Synth Methods*, 2012, 3(2):177-190.
- [27] Saramago P, Sutton AJ, Cooper NJ, et al. Mixed treatment comparisons using aggregate and individual participant level data[J]. *Stat Med*, 2012, 31(28):3516-3536.

(收稿日期:2016-11-18 修回日期:2017-01-21)

(上接第 1641 页)

- [21] 肖文光, 马可, 彭林, 等. 胸腔镜与开放食管癌根治术中纵隔淋巴结清扫情况的比较[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2014, 17(9):911-914.
- [22] 段东奎. 全胸腔镜联合非气腹腹腔镜辅助食管癌根治术与常规手术的疗效比较[J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(4):580-583.
- [23] 韦海涛, 李丽, 王作培, 等. 全胸腔镜手术与传统开胸手术治疗食管癌近期临床疗效比较[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2015, 31(2):108-109.
- [24] Daiko H, Fujita T. Laparoscopic assisted versus open gastric pull-up following thoracoscopic esophagectomy: A cohort study[J]. *Int J Surg*, 2015, 19(7):61-66.
- [25] 马明全, 姜宏景, 唐鹏, 等. 胸腔镜微创与开放食管癌根治术围术期并发症和淋巴结清扫情况的回顾性比较[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2015, 31(5):260-263.
- [26] 杨军, 吕必宏, 朱卫东, 等. 胸腔镜和腹腔镜联合手术与开放手术治疗食管癌的回顾性队列研究[J]. *中华外科杂志*, 2015, 53(5):378-381.
- [27] Verhage R, Hazebroek EJ, Boone J, et al. Minimally inva-

sive surgery compared to open procedures in esophagectomy for cancer: a systematic review of the literature[J]. *Minerva Chir*, 2009, 64(2):135-146.

- [28] Nagpal K, Ahmed K, Vats A, et al. Is minimally invasive surgery beneficial in the management of esophageal cancer? A meta-analysis[J]. *Surg Endosc*, 2010, 24(7):1621-1629.
- [29] 陈亮, 王武军, 蔡瑞君. 胸腔镜腹腔镜联合手术与开放手术治疗食管癌的 Meta 分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2012, 15(6):603-607.
- [30] Dantoc M, Cox MR, Eslick GD. Evidence to support the use of minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer: a meta-analysis[J]. *Arch Surg*, 2012, 147(8):768-776.
- [31] Briez N, Piessen G, Bonnetain F, et al. Open versus laparoscopically-assisted oesophagectomy for cancer: a multicentre randomised controlled phase III trial-the MIRO trial [J]. *BMC Cancer*, 2011, 11(7):310-318.

(收稿日期:2016-11-10 修回日期:2017-02-05)