

早期非小细胞肺癌经电视胸腔镜和开胸手术治疗的 Meta 分析

徐月亮,王孝彬,韩 勇

(第四军医大学唐都医院,陕西 西安 710000)

摘 要: [目的] 评价电视胸腔镜手术 (VATS) 与开胸手术治疗早期非小细胞肺癌的近期疗效,以便为手术治疗决策提供依据。[方法] 通过检索 PubMed、Embase、The Cochrane Library、中国生物医学文献数据库(CBM)和中国期刊网全文数据库(CNKI)等数据库,收集 VATS 与开胸手术治疗早期非小细胞肺癌近期疗效的随机对照试验 (RCT),提取资料和评估方法学质量,采用 Cochrane 协作网 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。[结果] 共有 8 篇文献纳入研究,共计 1358 例患者。Meta 分析结果显示:与传统开胸手术治疗相比较,VATS 可减少胸腔引流量,并降低术后总的并发症发生率,缩短术后住院时间;但手术时间、淋巴结清扫数目、术中出血量、术后胸管留置时间等相当。[结论] 现有的临床资料显示:与开胸手术相比,VATS 是治疗早期非小细胞肺癌更好的选择,可以作为早期非小细胞肺癌的常规治疗手段。

主题词: 电视胸腔镜手术;开胸手术;非小细胞肺癌;Meta 分析

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2016)07-0583-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2016.07.B012

Meta Analysis on the Efficacy of Video-assisted Thoracoscopic Surgery(VATS) and Thoracotomy Surgery for Non-small Cell Lung Cancer Early Stage

XU Yu-liang, WANG Xiao-bin, HAN Yong

(Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710000, China)

Abstract: [Purpose] To evaluate the efficacy of video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) and thoracotomy surgery for non-small cell lung cancer (NSCLC) early stage, and to provide evidence for the treatment decision. [Methods] The randomized controlled trials(RCT) about the efficacy of VATS and thoracotomy surgery for early stage NSCLC were searched on PubMed, Embase, The Cochrane Library, Chinese Biomedical Literature Database (CBM) and China Journal Full-text Database (CNKI). By extracting data and assessing methodological quality, Meta analysis was conducted by the Cochrane Collaboration RevMan5.3 software. [Results] Eight articles and 1358 patients were included. Meta analysis indicated that, compared with the traditional thoracotomy surgery, VATS reduced chest drainage, and reduced overall postoperative complication rate, decreased postoperative hospital stay; and had the similar efficacy about the operation time, the number of lymph node dissection, blood loss, postoperative chest tube indwelling time. [Conclusion] The limited clinical trials show there is some evidence supporting the use of VATS, and VATS might be a good alternative to traditional open lobectomy.

Subject words: video-assisted thoracoscopic surgery; thoracotomy; non-small cell lung cancer; Meta analysis

自 20 世纪 90 年代以来,电视胸腔镜手术(video-assisted thoracoscopic surgery, VATS) 已成为早期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)治疗的主要手术方式^[1], 2006 年美国肺癌诊疗指南中就

已将 VATS 列入为 NSCLC 根治性手术方式^[2]。由于 VATS 具有创伤小、术后疼痛轻、肺功能损伤轻、恢复快,且能用于不能耐受开胸手术的患者而迅速得到广泛应用^[3]。但与开胸手术(thoracotomy surgery, TS)相比,尽管一些前瞻性或回顾性的研究文献报道了 VATS 和传统开胸手术治疗早期 NSCLC 的疗效,但是尚无一致的结论,以至于 VATS 是否具有同

通讯作者: 韩勇,主任医师,教授,硕士生导师,博士;第四军医大学唐都医院胸腔外科,陕西省西安市灞桥区新寺路 1 号(710000);E-mail: 616570778@qq.com

收稿日期: 2015-11-13; **修回日期:** 2015-12-26

等或更好的临床效果,仍存在争议。由于大多数临床研究文献是单个研究,缺乏高质量的循证医学证据,因此,笔者检索 VATS 与开胸手术治疗早期 NSCLC 近期疗效的相关文献,进行系统的、定量的综合性分析和评价,为临床采用最佳的手术治疗方法提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准与排除标准

1.1.1 纳入标准

①试验设计为随机对照试验(RCT);②研究内容为 VATS 和传统开胸手术治疗早期 NSCLC 近期疗效的比较;③干预措施:试验组采用 VATS,对照组采用传统开胸手术;④研究对象为早期 NSCLC 患者;⑤观察指标:手术时间、术中出血量、清扫淋巴结数目、胸腔引流量、术后留置胸管时间、并发症发生率、住院时间;⑥提供或有足够的数据信息可以进行 Meta 分析。

1.1.2 排除标准

①综述、个案报道、摘要、动物试验、回顾性研究、重复发表的文献;②信息提供不完整的文献;③用不同方式或在不同肺癌阶段应用 VATS 或开胸手术。

1.2 资料检索策略

1.2.1 检索方法

在 PubMed、Embase、The Cochrane Library、中国生物医学文献数据库(CBM)和中国期刊网全文数据库(CNKI)等数据库检索,检索年限为各建库至 2015 年 7 月。

1.2.2 检索词

英文检索词包括 video-assisted thoracic surgery、VATS、thoracotomy lobectomy、open lobectomy、non-small cell lung neoplasm、lung neoplasm、randomized controlled trials; 中文检索词包括电视胸腔镜手术、开胸手术、非小细胞肺癌、肺癌。

1.3 文献的筛选和质量评价

质量评价和资料提取由 2 名研究者按照纳入标准对选入的研究文献独立进行,之后彼此核对,万一存在分歧需经讨论解决,讨论未达成一致的由第 3 位研究者帮助解决。纳入研究的方法学质量评价按

Cochrane RCT 的 4 条质量评价标准进行方法学质量评价:①随机方法是否正确;②随机分配隐藏方案是否正确;③是否采用盲法,对哪些人采用盲法;④有无失访或退出。依据以上评价指标,将研究质量从高到低分为 A、B、C 3 级,其中 A 级为低度偏倚,B 级为中度偏倚,C 级为高度偏倚。

1.4 统计学处理

对所提取的数据采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.3 软件进行分析。计量资料采用加权均数差(weighted mean difference, WMD);计数资料采用风险比(risk ratio, RR)为疗效分析统计量,均以 95% 可信区间(confidence interval, CI)表示各效应量,并绘制森林图。各研究的异质性检验采用 I^2 检验;若 $P>0.1$ 和 $I^2<50\%$,无异质性,采用固定效应模型合并效应值;反之,则采用随机效应模型。比较各种处理后 Meta 分析的结果,观察有无统计学差异;若无统计学差异,则报道合并的 Meta 分析结果。同时发表偏倚以漏斗图来进行判断,显著性差异以 $P<0.05$ 为标准。

2 结果

2.1 文献检索结果

按检索策略和资料收集方法,最终检索到相关文献 185 篇,通过阅读标题和摘要初步筛选出 70 篇。再进一步阅读全文,最终纳入 RCT 文献 8 篇^[4-11],均以全文形式发表,其中 6 篇^[4-6,7,9,11]为外文文献,2 篇^[8,10]为中文文献且被 PubMed 收录。文献筛选流程见图 1(Figure 1)。

2.2 纳入研究的基本特征与文章质量评价

按文献质量评价标准,所纳入的 8 篇文献均为 B 级,文献基本特征与质量评价见表 1,2(Table 1, 2)。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 手术时间

7 篇文献^[4,6-11]均报道了手术时间,纳入研究间有异质性($I^2=92\%$, $P<0.00001$),故采用随机效应模型分析。Meta 分析结果显示,VATS 与开胸手术相比,治疗早期 NSCLC 在手术时间方面差异无统计学意义(WMD=-5.30, 95%CI: -31.83~21.23, $P=0.70$),可见与开胸手术时间相比,VATS 组的手术时间并未缩短或延长,两者相当(Figure 2)。

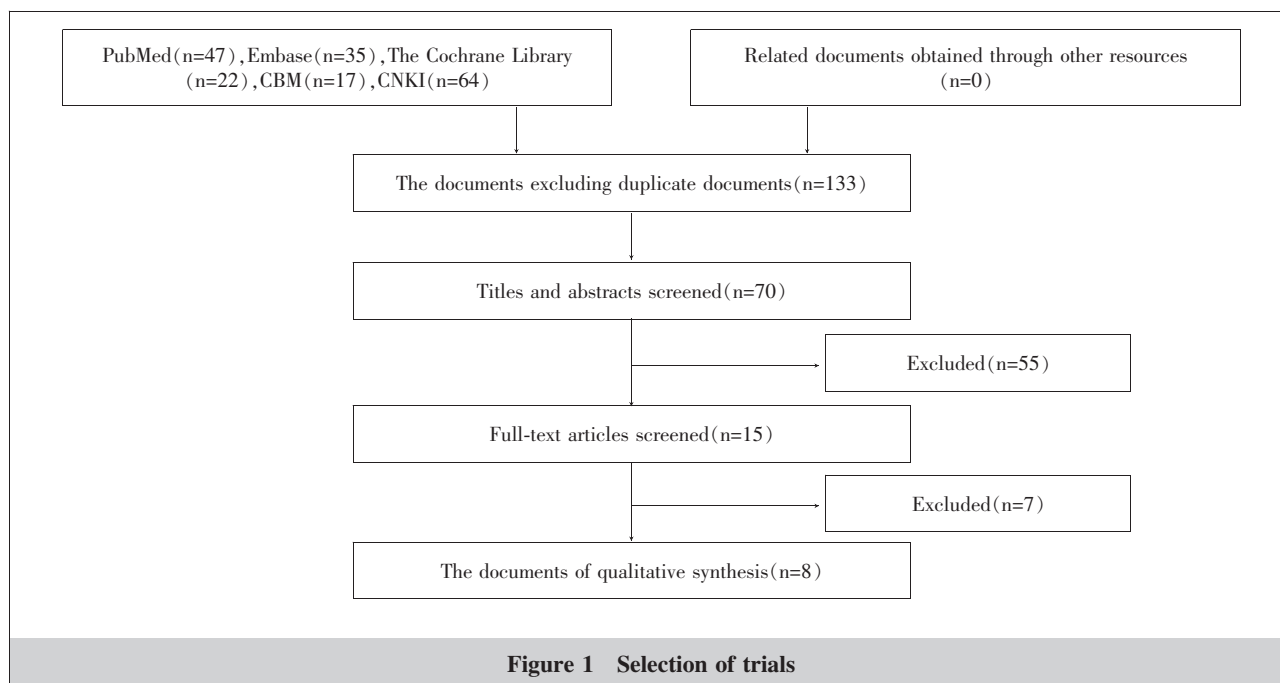


Table 1 Assessment characteristics of included studies

Included studies	Research design	N	VATS	TS
Kirby (1995)	RCT	55	25	30
Sugi(2000)	RCT	100	48	52
Yim(2000)	RCT	36	18	18
Craig(2001)	RCT	41	22	19
Long (2008)	RCT	44	22	22
Scott (2010)	RCT	752	66	686
Zhang (2010)	RCT	266	128	138
Palade (2013)	RCT	64	32	32

Table 2 Assessment methodologic quality of included studies

Authors	Sequence generation	Allocated concealment	Blinding	Follow-up/Withdraw	Quality grading
Kirby (1995)	Yes	Unclear	Unclear	Yes	B
Sugi(2000)	Yes	Unclear	Unclear	Yes	B
Yim(2000)	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	B
Craig (2001)	Yes	Unclear	Unclear	Yes	B
Long (2008)	Yes	Unclear	Unclear	Yes	B
Scott (2010)	Yes	Unclear	Unclear	Yes	B
Zhang (2010)	Yes	Unclear	Unclear	Yes	B
Palade (2013)	Yes	Unclear	Unclear	Yes	B

2.3.2 术中出血量

2 篇文献^[8,10]报道了术中出血量,纳入研究间无异质性($I^2=0\%$, $P=0.87$),故采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示,VATS 与开胸手术相比,治疗早期 NSCLC 在术中出血量方面差异无统计学意义($WMD=-20.94$, $95\% CI: -57.94 \sim 16.06$, $P=0.27$),但

VATS 组的术中出血量比开胸手术组有所减少,略显优势(Figure 3)。

2.3.3 清扫淋巴结数目

6 篇文献^[4,5,8-11]报道了淋巴结清扫数目,纳入研究间有异质性($I^2=70\%$, $P=0.005$),故采用随机效应模型分析。Meta 分析结果显示,VATS 与开胸手术相比,治疗早期 NSCLC 在淋巴结清扫数目方面差异无统计学意义($WMD=-0.56$, $95\% CI: -1.75, 0.63$, $P=0.36$)(Figure 4)。

2.3.4 胸腔引流量

3 篇文献^[8-10]报道了胸腔引流量,纳入研究间无异质性($I^2=46\%$, $P=0.16$),故采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示,VATS 与开胸手术相比,治疗早期 NSCLC 在胸腔引流量方面差异有统计学意义($WMD=-239.02$, $95\% CI: -389.55 \sim 88.50$, $P=0.002$),VATS 组术后胸腔引流液量少于开胸组(Figure 5)。

2.3.5 术后留置胸管时间

5 篇文献^[4,6,8,10,11]报道了术后留置胸管时间,纳入研究间无异质性($I^2=18\%$, $P=0.30$),故采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示,VATS 与开胸手术相比,治疗早期 NSCLC 在术后留置胸管时间方面差异无统计学意义($WMD=0.08$, $95\% CI: -0.35 \sim 0.51$, $P=$

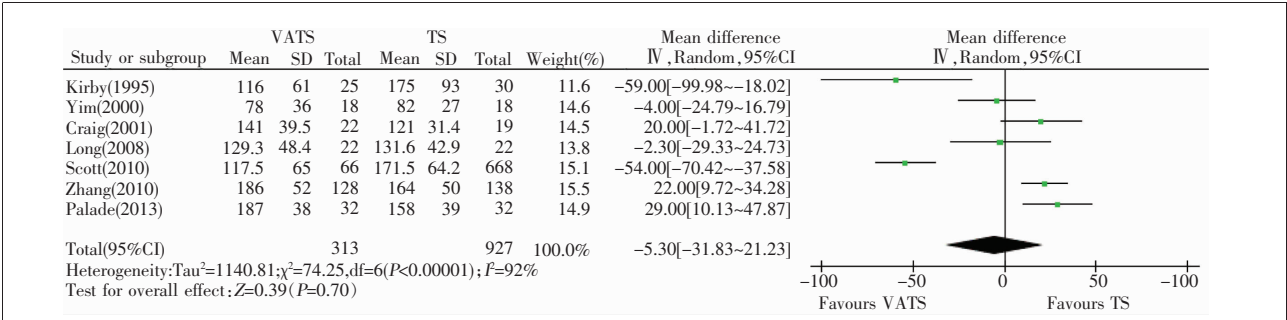


Figure 2 The comparison of the operation time between VATS and thoracotomy (min)

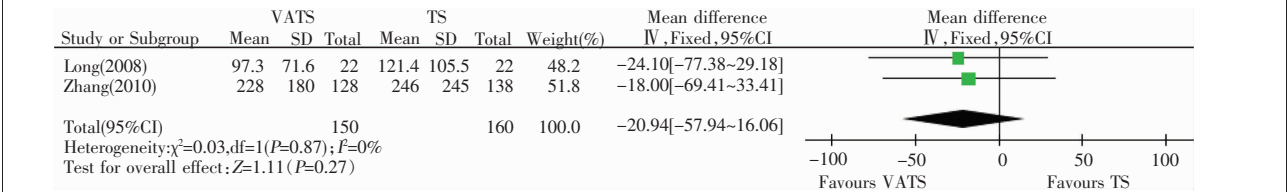


Figure 3 The comparison of blood loss between VATS and thoracotomy(ml)

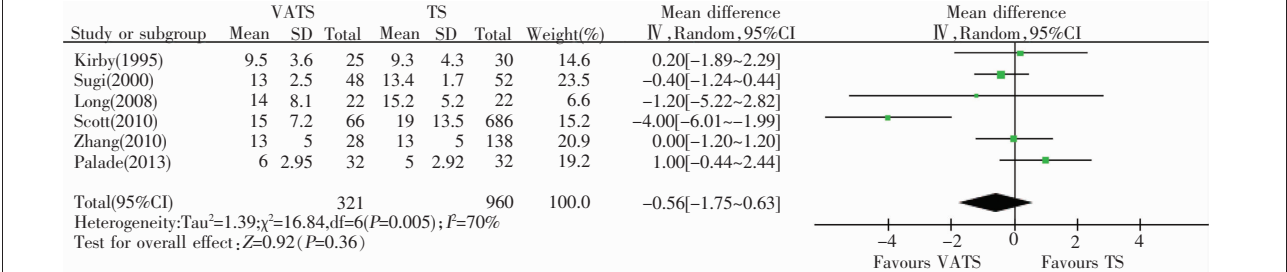


Figure 4 The comparison of harvested lymph nodes between VATS and thoracotomy

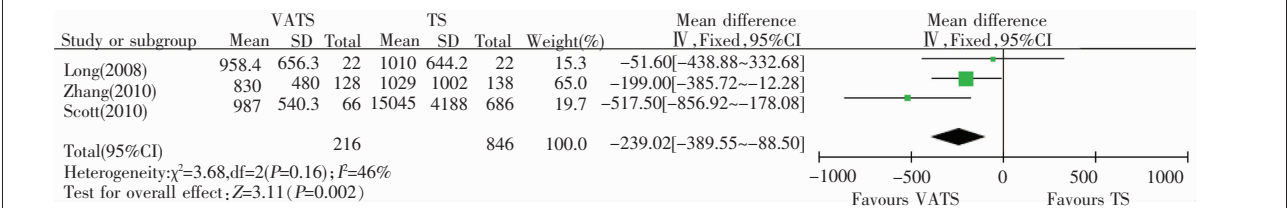


Figure 5 The comparison of chest tube drainage flow between VATS and thoracotomy(ml)

0.71)(Figure 6)。

2.3.6 术后并发症发生率

6 篇文献^[4,7,8-11]报道了术后并发症发生率,纳入研究间无异质性($I^2=0\%$, $P=0.97$),故采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示,VATS 与开胸手术相比,治疗早期 NSCLC 在术后并发症发生率方面差异有统计学意义($RR=0.54$, $95\%CI:0.41\sim0.73$, $P<0.0001$),

VATS 组术后并发症发生率明显少于开胸组(Figure 7)。

2.3.7 术后住院时间

6 篇文献^[4,6,7,9-11]报道了术后住院时间,纳入研究间无异质性($I^2=31\%$, $P=0.20$),故采用固定效应模型分析。Meta 分析结果显示,VATS 与开胸手术相比,治疗早期 NSCLC 在术后住院时间方面差异有统计学意义 (WMD =-1.51, $95\%CI: -2.21 \sim -0.82$, $P<0.0001$),

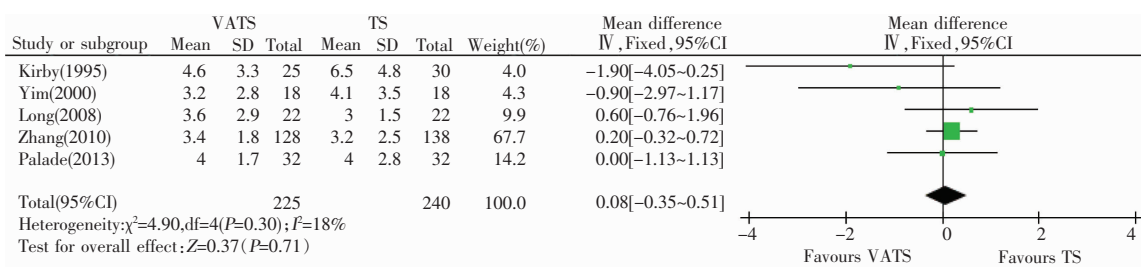


Figure 6 The comparison of chest tube time between VATS and thoracotomy(d)

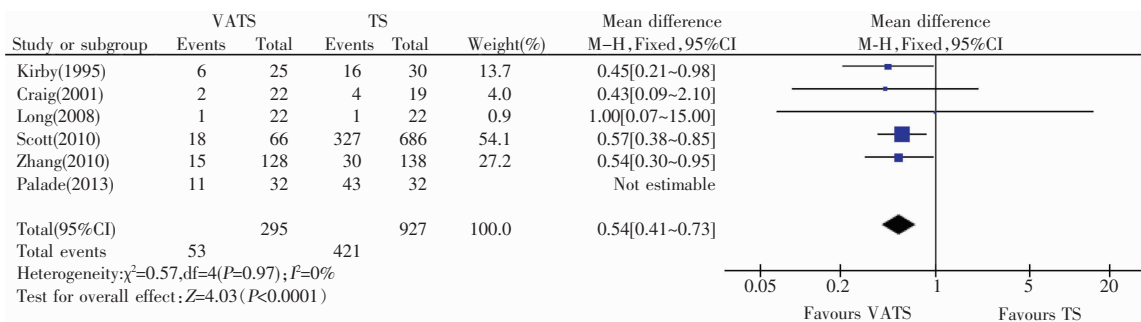


Figure 7 The comparison of postoperative complications between VATS and thoracotomy

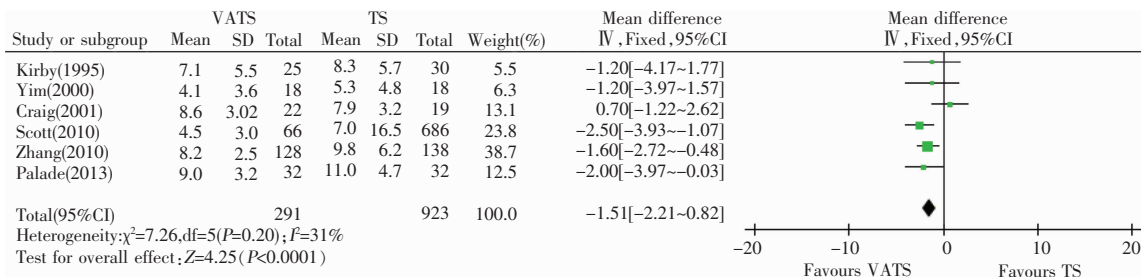


Figure 8 The comparison of postoperative hospital stay between VATS and thoracotomy(d)

VATS 组术后住院时间明显少于开胸组(Figure 8)。

2.3.8 发表偏倚评估

将纳入文献 ≥ 6 篇的指标做漏斗图分析,显示:手术时间、淋巴结清扫情况及术后住院时间偏倚较大;各项并发症发生率和胸管留置时间漏斗图对称性较好,表明发表偏倚较小。

3 讨论

手术是治疗 NSCLC 的主要手段,其主要对象为肺癌 I 期和 II 期患者以及部分 III 期经评估能全部切除的患者。随着我国健康普查的开展,特别是受益于低剂量螺旋 CT 的应用,肺癌患者早期发现也逐渐

增多,以至需要手术治疗的肺癌患者逐渐增加。近年来,有关肺癌放化疗研究的 Meta 分析报道较多,但在肺癌外科中 Meta 分析的应用很少。笔者考虑这可能是因为实施标准化、一致性的外科手术相对比较困难,由于不同术者的手术技能、经验、个人习惯的差异以及围手术期并发症发生率和处理方法的差别,即便对同一种手术都会存在差异,因此,这种部分基线上存在的差异导致了 Meta 分析的空间相对变小。本文严格按照纳入和排除标准,共收集了近 20 年来发表的 8 篇 RCT,病例数 1358 例,并对手术时间、术中出血量、淋巴结清扫数目、胸腔引流量、胸管留置时间、并发症发生率、住院时间进行 Meta 分析,以期对 VATS 肺叶切除术治疗早期 NSCLC 的价

值作出系统的评价。

Meta 分析显示, VATS 组和开胸手术组的手术时间、术中出血量、清扫淋巴结数目及胸管留置时间的差异均无统计学意义, 按以上指标评价这两种手术方式效果相当, 说明 VATS 是安全的、可行的。在胸腔引流量、并发症发生率及住院时间上两组差异均有统计学意义, 说明 VATS 组胸腔引流量少、并发症发生率低、住院时间短, 比开胸手术更具优势。手术时间主要受客观因素和主观因素的影响, 即腔镜手术器械的功能限制和手术操作者的熟练程度。但我们相信随着腔镜手术的积极开展与发展, 手术操作者熟练程度的提高, 手术时间会逐步缩短。

淋巴清扫充分是肺癌手术治疗评估的重要内容, 这也是 VATS 争议的焦点。最近 Cai 等^[12]研究表明: VATS 肺叶切除术的淋巴结清扫方面与开胸手术效果相当, 这与本研究显示的 VATS 与传统开胸手术清扫的淋巴结数目相当, 可以获得相同的根治效果是一致的。患者胸腔引流管放置的时间主要取决于引流量多少和医生的经验判断, 极会被主观因素所干扰。所以, 笔者认为这一指标缺乏一定的客观性。Jiang 等^[13]研究发现 VATS 肺叶切除术可使术后引流量减少, 较传统开胸手术能提前拔出引流管, 并表明: 早拔除胸腔引流管是可行的, 安全的, 它可以减少术后疼痛, 帮助快速恢复。本研究显示胸腔引流量两组间差异有统计学意义, VATS 手术引流量明显减少。肺癌切除术后主要的并发症包括感染、肺不张、漏气、心律失常、肺栓塞等, 本研究显示 VATS 组并发症发生率明显降低, 并发症减少显然能缩短患者的住院周期, 本研究显示 VATS 组住院时间明显缩短, 当然这还得归功于 VATS 的微创性。

综上所述, 与开胸手术相比, VATS 手术治疗早期 NSCLC 时, 胸腔引流液量减少, 并发症发生率降低, 术后住院时间缩短, 手术时间、引流管放置时间、术中出血量、淋巴结清扫数目相当, VATS 可作为早期 NSCLC 的一种常规治疗手段, 是治疗早期 NSCLC 更好的选择。本次系统评价存在一定局限性, 如纳入的 RCT 文献偏少, 部分评价指标存在异质性, 肺癌具体分期和不同术者主观及客观上的差异, 所纳入的研究等级均为 B 级, 可能出现中度偏倚, 统计检验效能有所不足。因此, 有待于今后更多设计良好的、大样本、高质量、多中心的 RCT 的发表, 并用累积 Meta 分析的方法进行进一步评价。

参考文献:

- [1] Hartwing MG, D'Amico AT. Thoracoscopic lobectomy: the gold standard for early-stage lung cancer [J]. *Ann Thorac Surg*, 2010, 89(6): 2098-2101.
- [2] Luh S, Liu H. Video-assisted thoracic surgery—the past, present status and the future [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2006, 7: 118-128.
- [3] Garzon JC, Ng CS, Sihoe AD, et al. Video-assisted thoracic surgery pulmonary resection for lung cancer in patients with poor lung function [J]. *Ann Thorac Surg*, 2006, 81(6): 1996-2003.
- [4] Kirby TJ, Mack MJ, Landreneau RJ, et al. Lobectomy-video-assisted thoracic surgery versus muscle-sparing thoracotomy. A randomized trial [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1995, 109(5): 997-1001.
- [5] Sugi K, Kaneda Y, Esato K. Video-assisted thoracoscopic lobectomy achieves a satisfactory long-term prognosis in patients with clinical stage I A lung cancer [J]. *World J Surg*, 2000, 24(1): 27-30.
- [6] Yim AP, Wan S, Lee TW, et al. VATS lobectomy reduces cytokine responses compared with conventional surgery [J]. *Ann Thorac Surg* 2000, 70: 243-247.
- [7] Craig SR, Leaver HA, Yap PL, et al. Acute phase response following minimal access and conventional thoracic surgery [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2001, 20(3): 455-463.
- [8] Long H, Lin ZC, SiTu DR. Injuries after lobectomy: a prospective randomized comparison of video-assisted thoracoscopic surgery and mini-thoracotomy [J]. *Chinese Journal of Surgery*, 2008, 46(6): 401-404. [龙浩, 林志潮, 司徒冬荣. 电视辅助胸腔镜与小切口开胸肺切除术所致损伤的对照研究 [J]. *中华外科杂志*, 2008, 46(6): 401-404.]
- [9] Scott WJ, Allen MS, Darling G, et al. Video-assisted thoracic surgery versus open lobectomy for lung cancer: a secondary analysis of data from the American College of Surgeons Oncology Group Z0030 randomized clinical trial [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 139(4): 976-981.
- [10] Zhang Y, Jiang GN, Wang Q, et al. Cytokine responses after lobectomy for early non-small cell lung cancer: a prospective randomized comparison of video-assisted thoracic surgery and open thoracotomy [J]. *Chinese Journal of Surgery*, 2010, 48(17): 1285-1288. [张轶, 姜格宁, 王群, 等. 早期非小细胞肺癌胸腔镜与开胸肺叶切除术后细胞因子变化的随机对照研究 [J]. *中华外科杂志*, 2010, 48(17): 1285-1288.]
- [11] Palade E, Passlick B, Osei-Agyemang T, et al. Video-assisted vs open mediastinal lymphadenectomy for stage I non-small-cell lung cancer: results of a prospective randomized trial [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013, 44(2): 244-249.
- [12] Cai HB, Li YX, Li Z. Short term curative effect of video assisted thoracoscopic lobectomy for early-stage lung cancer [J]. *Indian J Cancer*, 2015, 51(2): 37-41.
- [13] Jiang H, Wang J, Yuan DF, et al. Feasibility and safety of early chest tube removal after complete video-assisted thoracic lobectomy [J]. *Indian J Cancer*, 2015, 51(2): 60-62.