·专题论坛·

右半结肠癌D_3淋巴结清扫的内侧界

秦伟 马君俊 冯波
上海交通大学医学院附属瑞金医院普通外科 上海市微创外科临床医学中心,上海 200025
通信作者:冯波,Email:fengbo2022@163.com

【摘要】 目前对右半结肠癌D_3淋巴结清扫的范围,特别是中央淋巴结清扫的内侧界尚存争议。D_3淋巴结清扫和完整结肠系膜切除术(CME)是局部进展期右半结肠癌手术的两种主流术式。D_3是从淋巴结的分布角度描述内侧界,主流清扫内侧界应该是肠系膜上静脉(SMV)左侧,但也有肠系膜上动脉(SMA)左侧作为内侧界的报道;而CME是从结肠系膜起点的角度来描述内侧界,应该强调SMA左侧。本文结合D_3清扫内侧界的解剖学基础、肿瘤学疗效以及技术可行性等方面,综合认为,以SMA左侧为D_3淋巴结清扫的内侧界是安全可行的。这一方式同时兼顾了系膜和区域淋巴结清扫的完整性,且清扫了更多存在转移风险的远处淋巴结,有其解剖学依据和潜在的肿瘤学优势。但就目前而言,这一技术理念在实践上仍属探索阶段,相关临床证据尚未充分。

【关键词】 结肠肿瘤,右半; D_3淋巴结清扫; 完整结肠系膜切除
基金项目:上海市自然科学基金(18ZR1424100)

Medial border of D3 lymphadenectomy for right colon cancer

Qin Wei, Ma Junjun, Feng Bo
Department of General Surgery, Shanghai Clinical Medical Center for Minimally Invasive Surgery, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China
Corresponding author: Feng Bo, Email: fengbo2022@163.com

【Abstract】 The extent of D3 lymphadenectomy for right colon cancer, especially the medial border of central lymph node dissection remains controversial. D3 lymphadenectomy and complete mesocolon excision (CME) are two standard procedures for locally advanced right colon carcinoma. D3 lymphadenectomy determines the medial border according to the distribution of the lymph nodes. The mainstream medial border should be the left side of superior mesenteric vein (SMV) according to the definition of D3, but there are also some reports that regards the left side of superior mesenteric artery (SMA) as the medial border. In contrast, the CME procedure emphasizes the beginning of the colonic mesentery and the left side of SMA should be considered as the medial border. Combined with the anatomical basis, oncological efficacy and technical feasibility of D3 lymph node dissection, we think that it is safe and feasible to take the left side of SMA as the medial boundary of D3 lymph node dissection. This procedure not only takes into account the integrity of mesangial and regional lymph node dissection, but also dissects more distant lymph nodes at risk of metastasis. It has its anatomical basis and potential oncological advantages. However, at present, this technical concept is still in the exploratory stage in practice, and the related clinical evidence is not sufficient.

【Key words】 Colon neoplasms, right; D_3 lymphadenectomy; Complete mesocolon excision
Fund program: Natural Science Fund of Shanghai (18ZR1424100)

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20220129-00041
收稿日期 2022-01-29 **本文编辑** 王静
引用本文:秦伟,马君俊,冯波. 右半结肠癌D_3淋巴结清扫的内侧界[J]. 中华胃肠外科杂志, 2022,25(4): 305-308. DOI:10.3760/cma.j.cn441530-20220129-00041.

完整结肠系膜切除(complete mesocolon excision, CME)与D_3淋巴结清扫均强调高位结扎供血血管及系膜切除的完整性,规范了右半结肠癌根治术,在一定程度上改善了患者预后,但对于D_3淋巴结清扫的内侧界仍存较大争议。《中国结直肠癌诊疗规范(2020版)》、美国国家综合癌症网络(NCCN)指南、欧洲肿瘤内科学会(ESMO)指南均认为,第3站淋巴结位于供血血管的"根部",但未对其具体的边界作出明确的界定[1-3]。日本结直肠癌研究会(JSCCR)指南对结肠癌淋巴结清扫范围的描述也未能够达成一致[4]。另外,对于中央淋巴结转移率的研究,报道其转移率为1%~22%[5],不够精确。目前尚缺乏大宗病例的前瞻性观察研究结果。如何界定此区域淋巴结,如何规范把握D_3淋巴结清扫的手术指征,是亟待解决的重要问题。

目前,多数学者将肠系膜上静脉(superior mesenteric vein, SMV)左侧缘作为D_3淋巴结清扫内侧界。而随着解剖学研究以及对结肠系膜研究的不断深入,以肠系膜上动脉(superior mesenteric artery, SMA)左侧作为D_3清扫内侧界重新受到审视。本文将从中央淋巴结清扫(边界)的理论和解剖学基础、SMA左侧清扫手术的安全性和肿瘤根治性,来探讨右半结肠癌D_3清扫内侧界的规范化选择。

一、D_3和CME手术理念与淋巴结清扫内侧界

D_3手术理念源于20世纪七八十年代,JSCCR根据淋巴回流规律将右半结肠癌区域淋巴结分为3站,即肠周淋巴结、中间和中央(主)淋巴结,3站淋巴结完全清扫的手术称为D_3手术[6]。D_3根治术的提出明确了肠管切除范围和血管的解剖终点,但并未强调结肠系膜切除范围及完整切除的重要性。对于主淋巴结的描述,是指位于供血血管的"根部"。第2版JSCCR规定,主淋巴结的概念是"Lymph nodes along the superior mesenteric vein and lateral to the superior mesenteric artery",即沿SMV的淋巴结和SMA侧面的淋巴结[7]。因此,右半结肠癌D_3根治术,需廓清沿SMV分布的所有淋巴结,需至少以SMV左侧缘作为内侧界。

Heald提出的全直肠系膜切除术(TME)为Hohenberger等[8] CME理念的提出提供理论支持,即锐性分离结肠脏壁层筋膜间隙,于系膜根部,连同系膜前后的筋膜、供养血管以及血管根部淋巴结完整切除。理论上,要做到CME,应该要详细描述结肠系膜的起点或者起点线,但在2009年CME理念提出之时,并无明确描述,只是强调"根部结扎"以及暴露SMA。直到2016年,Coffey团队提出"root region"概念,认为结肠系膜起自SMA根部,完整结肠系膜切除应该包括SMA根部淋巴结[9]。该解剖平面类似于"信封样",起源于胚胎发育期,由中胚层发展为覆盖结肠和结肠系膜的结肠系膜筋膜。前肠、中肠和后肠通过背系膜和后腹壁相连接,中肠绕肠系膜上动脉的轴线旋转发育并附着固定,形成正常的右半结肠解剖区域。因此,这为SMA左侧缘作为CME内侧界提供了理论依据。

日本学术界的主淋巴结和欧洲的中央淋巴结是同一位置。日本提出的D_3根治术,核心在于彻底的区域淋巴结清扫;而欧洲提出的CME,核心在于寻找结肠系膜层面、系膜切除的完整性及中央血管高位结扎。无论是CME还是D_3,除系膜的完整性之外,对于淋巴结清扫的范围都强调了血管根部淋巴结的清扫,以获得更多的淋巴结数目,尽可能地改善患者预后。但对于内侧界的描述,两者略有差异。D_3是从淋巴结的分布角度描述内侧界,主流的应该是SMV左侧,但也有SMA左侧作为内侧界的报道;而CME是从结肠系膜起点的角度来描述内侧界,应该强调SMA左侧。

二、中央淋巴结转移率

D_3根治术清扫边界的争议聚焦在中央淋巴结区域的血管标志,日本结直肠癌处理规约定义右半结肠癌的中央(主)淋巴结为回结肠动脉根部淋巴结(No.203)、右结肠动脉根部淋巴结(No.213)以及中结肠动脉根部淋巴结(No.223)3组淋巴结[7]。有研究表明,中央淋巴结转移与预后不良直接相关[10-11]。此区域淋巴结的转移模式是决定D_3清扫边界最直接的证据。关于右半结肠癌中央淋巴结转移率的报道不一。目前国内外关于中央淋巴结转移的研究结果显示,右半结肠癌中央淋巴结转移因肿瘤的位置和T分期而异,其总体转移率为1%~22%,右半结肠癌区域淋巴结跳跃性转移的风险为0~9%[5]。当对Ⅲ期结肠癌患者单独分析时,此转移率会更高。但长时间跨度的东西方研究异质性较强,特别是解剖学定义和病理学检测标准的不统一,很难明确中央淋巴结转移率。彻底的淋巴结清扫有助于提高肿瘤学预后,也有助于对第3站淋巴结转移率的评估。基于上述原因,笔者认为,有必要明确清扫的边界,以利于指导临床的实践和推广。

三、D_3淋巴结清扫内侧界的争议

D_3淋巴结清扫边界有SMV左侧、SMV右侧、SMA中线、SMA左侧等清扫方式。现今主流观点认为，右半结肠癌D_3淋巴结清扫的内侧界应当为SMV左侧。此观点主要基于中央淋巴结的定义和淋巴结引流规律，且大部分术者认为，SMV左侧清扫即可达到D_3引流区域淋巴结清扫的要求，同时也能够避免过度治疗带来的并发症。相比SMV左侧清扫，SMV右侧清扫只能达到D_2标准，无法满足对中央淋巴结清扫的要求，现已甚少有术者针对进展期右半结肠癌采用此种清扫范围。SMA中线清扫支持者则认为，SMA表面有淋巴结结存在，右结肠和小肠的淋巴引流能够跨过SMV向SMA汇聚，在SMA中线前方形成一条分水岭。根据肠系膜淋巴引流规律，肠系膜的淋巴结与相应的供血动脉相伴行，右半结肠的第3站淋巴结位于结肠动脉的根部，而以SMV左侧为内侧界无法满足D_3淋巴结清扫的彻底性[12]。同时，根据完整肠系膜切除的要求来看，完整的肠系膜切除必须达到肠系膜的根部水平，即SMA与主动脉的附着起点处[9]。2018年，Nesgaard等[13]的一项尸体解剖研究发现，存在长淋巴管穿过肠系膜上静脉，通过右结肠和小肠之间淋巴分水岭的位置，表明SMA的左侧边缘应该代表SMA的内侧边界。

基于此类解剖学相关研究及实践经验体会，笔者认为，对于右半结肠根治术，如果系膜只分离到SMV的左侧，虽然能够做到结扎根部血管，但在淋巴结清扫时仍然可能会有一部分分布在SMA前方的中央淋巴结残留，因此，对于中央淋巴结的清扫应当完整游离SMA前方系膜直至SMA左缘，但无需打开动脉血管鞘。对于SMV及SMA区域的系膜，建议术者只切除系膜的前叶，无需清扫SMA侧方和后方淋巴结。系膜后叶与大的神经、血管和淋巴管相邻，位置深，操作困难[14]。

四、SMA左侧清扫的可行性和肿瘤学预后

1. 可行性：右半结肠癌SMA区域解剖复杂，毗邻的血管和淋巴管变异较为常见，对此区域的淋巴结清扫在技术上要求相对较高，过度清扫有可能会损伤血管、肠系膜上植物神经和小肠系膜淋巴管等，随后可能会导致严重的出血，以及腹泻、腹痛和乳糜漏等一系列胃肠功能紊乱症状，增加术后并发症的发生率。评估中央清扫术的必要性和有效性的一个关键问题是，这一手术步骤对围手术期并发症发病率的影响有多大。目前，与此相关的短期结果研究相对比较滞后，且质量参差不齐。任宇峰等[15]的研究比较了83例腹腔镜下以SMA左侧与SMV左侧为界D_3根治术治疗右半肠癌患者的短期疗效，结果显示，两组的术中出血量、术后肛门排气时间以及住院时间的差异均无统计学意义，但SMA组的手术时间、术后引流量、术后引流放置时间以及术后并发症总发生率明显高于SMV组（均$P<0.05$）。

Nagakawa等[16]的解剖学研究指出，中央淋巴结区域的肠系膜上神经丛与周围的毛细血管包绕在一层由胶原纤维和结缔组织组成的致密结构中。在术中要注意避免此纤维束的损伤，有可能会减少术后相关腹泻以及胃肠功能紊乱症等并发症的产生。刁德昌等[17]探索了SMA鞘内淋巴结清扫和鞘外清扫两组患者术中、术后及并发症的情况，结果提示，保留植物神经的右半结肠癌D_3根治术安全可行，神经保留组较神经部分切除组术中出血量、手术时间、术中血管损伤以及术后排气时间的差异均无统计学意义，术后乳糜漏和腹泻发生率均明显降低。笔者认为，通过适当的培训和遵守操作标准，这种并发症的发生是可以预防的，或者至少是可以控制的。最近的研究表明，以SMA左侧为淋巴结清扫内侧界的手术是安全可行的，其在手术时间、术中出血量、术后住院时间及并发症的发生率均未见明显增加[18]。由于手术的复杂性，也有报道认为，会使手术时间延长以及乳糜漏发病率增加的情况发生[19-20]。因此，以SMA左侧为D_3淋巴结清扫边界，有其理论依据和解剖学基础的支撑，在具备一定的解剖学认识和手术经验的前提下，该清扫范围是安全可行的。

2. 肿瘤学预后：最近，SMA左侧清扫的研究结果均显示，SMA左侧清扫相比SMV左侧或SMA右侧淋巴结清扫可以获得更多的淋巴结，但阳性淋巴结数目的差异无统计学意义[15,18,20]。淋巴结总数获取优势在整体上会为患者预后带来益处，也存在改变小部分患者准确分期的潜在可能。关于以SMA左侧为清扫边界的预后研究有限，且结论不一致。2019年孙跃明等[18]开展的回顾性队列研究显示，以SMA左侧为清扫边界和静脉左侧为边界的对照组患者5年总体生存率（OS）分别为91.8%和84.9%，SMA左侧清扫显示出更高的OS（$P<0.05$）。我们团队近期的一项多中心探索性先导研究显示，两组之间OS和无病生存率（DFS）无明显差异；亚组分析显示，Ⅲ期

患者中SMA组倾向于获得更好的DFS,但是差异并无统计学意义;沿SMA左侧行D_3淋巴结清扫是Ⅲ期患者DFS独立保护性因素[18]。结肠癌淋巴结转移与疾病的不良预后密切相关,对于中央淋巴结的清扫边界和清扫意义问题,仍将是近期内值得关注的争议与热点话题。

五、小结

目前,针对右半结肠癌的两种标准术式CME和D_3根治术逐步走向成熟,虽然主流观点认为,淋巴结清扫的内侧界为SMV左侧,但仍存在争议。争议的原因主要是对于清扫边界的解剖学、手术学和肿瘤学相关证据尚不充分。如何在保证手术安全性和肿瘤根治性的前提下探索右半结肠癌清扫边界,是目前的研究热点问题之一。近年来,随着对中央淋巴区域解剖认识的深入和腹腔镜手术技术的成熟,已有逐渐增多的证据显示,以SMA左侧为D_3淋巴结清扫的内侧界是安全可行的。以SMA左侧为D_3淋巴结清扫的内侧界,同时兼顾了系膜和区域淋巴结清扫的完整性,且清扫了更多存在转移风险的远处淋巴结,有其解剖学依据和潜在的肿瘤学优势。其可通过获得更多的淋巴结数目,从而可能在肿瘤准确分期以及清除潜在转移性淋巴结方面发挥重要作用。但就目前而言,这一技术理念在实践上仍属探索阶段,相关临床证据尚不充分。未来,期待针对这一问题,对进展期右半结肠癌患者开展设计良好的前瞻性RCT研究,以获得高级别的循证医学证据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] 中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)专家组. 国家卫生健康委员会中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)[J]. 中华胃肠外科杂志, 2020, 23(6): 521-540. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200520-00289.

[2] Daly MB, Pal T, Berry MP, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19(1): 77-102. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0001.

[3] Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making[J]. Ann Oncol, 2012, 23(10): 2479-2516. DOI: 10.1093/annonc/mds236.

[4] Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer[J]. Int J Clin Oncol, 2020, 25(1): 1-42. DOI: 10.1007/s10147-019-01485-z.

[5] Bertelsen CA, Kirkegaard-Klitbo A, Nielsen M, et al. Pattern of colon cancer lymph node metastases in patients undergoing central mesocolic lymph node excision: a systematic review[J]. Dis Colon Rectum, 2016, 59(12): 1209-1221. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000658.

[6] 陈峻青. 大肠癌临床、病理处理规约(日本大肠癌研究会1980年)[J]. 浙江肿瘤通讯, 1983, (1): 94-124.

[7] Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Classification of Colorectal Carcinoma, 2nd ed [M]. Tokyo: Kanehara, 2009.

[8] Hohenberger W, Weber K, Matzel K, et al. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation--technical notes and outcome[J]. Colorectal Dis, 2009, 11(4): 354-365. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2008.01735.x.

[9] Coffey JC, O'Leary DP. The mesentery: structure, function, and role in disease[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2016, 1(3): 238-247. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30026-7.

[10] Shida H, Ban K, Matsumoto M, et al. Prognostic significance of location of lymph node metastases in colorectal cancer[J]. Dis Colon Rectum, 1992, 35(11): 1046-1050. DOI: 10.1007/BF02252994.

[11] Kawada H, Kurita N, Nakamura F, et al. Incorporation of apical lymph node status into the seventh edition of the TNM classification improves prediction of prognosis in stage III colonic cancer[J]. Br J Surg, 2014, 101(9): 1143-1152. DOI: 10.1002/bjs.9548.

[12] Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer[J]. Int J Clin Oncol, 2012, 17(1): 1-29. DOI: 10.1007/s10147-011-0315-2.

[13] Nesgaard JM, Stimec BV, Soulie P, et al. Defining minimal clearances for adequate lymphatic resection relevant to right colectomy for cancer: a post-mortem study[J]. Surg Endosc, 2018, 32(9): 3806-3812. DOI: 10.1007/s00464-018-6106-3.

[14] 冯波, 臧卫东, 周建平. 腹腔镜右半结肠切除术: 技术与理念[M]. 福州: 福建科学技术出版社, 2021.

[15] 任宇峰, 张海波, 田健, 等. 腹腔镜SMA与SMV左侧为界D_3根治术治疗右半肠癌的临床价值比较[J/CD]. 中华普外科手术学杂志(电子版), 2021, 15(1): 104-106. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3946.2021.01.030.

[16] Nagakawa T, Mori K, Kayahara M, et al. Three-dimensional studies on the structure of the tissue surrounding the superior mesenteric artery[J]. Int J Pancreatol, 1994, 15(2): 129-188. DOI: 10.1007/BF02924663.

[17] 刁德昌, 万进, 易小江, 等. 腹腔镜下保留植物神经右半结肠癌D_3根治术的可行性及应用价值[J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 21(8): 908-912. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.08.012.

[18] Zhou L, Diao D, Ye K, et al. The medial border of laparoscopic d3 lymphadenectomy for right colon cancer: results from an exploratory pilot study[J]. Dis Colon Rectum, 2021, 64(10): 1286-1296. DOI: 10.1097/DCR.0000000000002046.

[19] 周乐其, 冯波, 苏浩, 等. 以肠系膜上动脉左侧为右半结肠癌D_3根治术淋巴结清扫内侧界可行性研究[J]. 中国实用外科杂志, 2019, 39(7): 712-715. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2019.07.17.