

直肠癌手术中肠系膜下血管的离断部位——如何从现有的证据中作出选择

肖毅

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外科专业组,
北京 100730

Email: xiaoy@pumch.cn

【摘要】 直肠癌外科手术中于何处离断肠系膜下动脉、是否清扫中央组淋巴结,至今尚存争议,原因在于这方面的证据级别较低。现有的研究多为回顾性研究,或小样本的 RCT 研究,这些研究结果发现高位离断与低位离断之间,在吻合口漏及术后短期并发症等发生情况方面没有区别。低位离断有助于术后生殖泌尿功能的恢复。直肠癌中央组淋巴结的转移率不高,加之影响生存预后的混杂因素较多,难以说明离断部位或中央组清扫对生存的获益。期待开展一些针对性强、设计良好、样本量大的随机对照研究来说明肠系膜下动脉离断部位和淋巴结清扫范围的相关问题。

【关键词】 直肠肿瘤; 肠系膜下动脉; 淋巴结清扫

基金项目: 中国医学科学院北京协和医院-医疗新技术新项目(2021 年)

Location of inferior mesentery artery ligation in rectal cancer surgery: how to make decisions based on available evidence

Xiao Yi

Division of Colorectal Surgery, Department of General Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China

Email: xiaoy@pumch.cn

【Abstract】 There are still controversies as to the location of ligating the inferior mesenteric artery and the central lymph node dissection during rectal cancer surgery. The reason is that the level of evidence in this area is low. Existing studies are mostly retrospective, analyses or small-sample randomized controlled trials. These results showed no significant differences between high-ligation and low-ligation, in terms of anastomotic leakage and other short-term postoperative complications. Low-ligation seems better for the recovery of postoperative genitourinary function. Due to the low rate of central lymph node metastasis and many other confounding factors that affect the survival rate, it is difficult to conclude the survival benefits of ligation site or central node dissection. It is necessary to carry out some targeted, well-designed, large-scale randomized controlled trials to explain the related issues of inferior mesenteric artery ligation site and extent of central lymphadenectomy.

【Key words】 Rectal neoplasms; Inferior mesenteric artery; Lymph node dissection

Fund program: New Medical Technology and New Projects of Peking Union Medical College Hospital (2021)

中低位直肠癌外科手术应该遵循全直肠系膜切除(TME)原则、上段直肠癌或直乙交界处癌遵循

肿瘤部位相关的系膜切除原则,已成为直肠癌的外科手术规范。但是,对于手术中肠系膜下动脉

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20220106-00015

收稿日期 2022-01-06 本文编辑 王静

引用本文: 肖毅. 直肠癌手术中肠系膜下血管的离断部位——如何从现有的证据中作出选择[J]. 中华胃肠外科杂志, 2022, 25(4): 290-294. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20220106-00015.



(inferior mesenteric artery, IMA) 的离断部位, 或者中央组淋巴结(第 253 组淋巴结)是否清扫等问题, 仍然存在争议。当 IMA 从主动脉发出之后离断称之为高位结扎; 当发出左结肠动脉之后再结扎直肠上动脉, 称之为低位结扎。

关于乙状结肠癌和直肠癌外科手术中高位结扎和低位结扎的概念之源, 可以追溯到 20 世纪初。英国外科医生 Miles 提出腹会阴联合切除治疗直肠癌的同时, 指出直肠癌存在上方、侧方和下方 3 个淋巴转移途径, 并且主张在左结肠动脉发出之后的部位离断直肠上动脉, 同时清扫左髂总动脉分岔处的淋巴结^[1]。而 Moynihan^[2]认为, 恶性肿瘤的外科治疗不仅仅是器官的切除, 还应该重视淋巴系统的解剖, 建议清扫 IMA 根部的淋巴结。此后, 在近一个世纪的时间里, 人们一直在探索这个问题。英国 St. Mark 医院的病例分析结果认为, 无论对于直肠癌, 还是直乙交界处癌, IMA 的离断部位对术后是否出现并发症和远期生存并未产生影响^[3]。而对于淋巴结阳性患者似乎能够从高位结扎中获益的结论, 有可能是由于 Duke C2 期患者例数少, 因分配不均导致结果的偏倚^[4]。直到 21 世纪初, 随着循证医学理论逐渐深入外科领域、以及肿瘤治疗规范化和各种指南的普及, 大家才又开始关注乙状结肠癌和直肠癌的根治性切除是否应该清扫中央组淋巴结、以及 IMA 的离断部位。对于中央组淋巴结的清扫, 无论在开腹还是腹腔镜时代, 都不是一个难以掌握的技术, 临床争论并关注的焦点主要集中在根部血管离断后的短期并发症(比如: 肠道缺血、吻合口漏、自主神经损伤)以及根部淋巴结清扫是否能给肠癌患者带来生存获益等方面。

高位结扎的优势在于具有更高的根治性、能够获取精确的淋巴结分期和保留更长的肠管用于无张力吻合, 从这些方面看, 似乎可以提高远期生存。而缺点在于可能减少吻合肠管的血供, 甚至增加吻合口漏的风险; 同时可能损伤交感神经而导致性功能以及排尿排便功能障碍。低位结扎的优缺点正好与之相反。

在精细化外科手术的今天, 我们提倡在保障肿瘤治疗效果的前提下, 尽可能保留功能, 提高患者生活质量。近十年来, 也正是由于这方面的文献以回顾性研究居多, 前瞻性、随机对照研究少, 证据级别不高, 所以, 争论至今不休。

一、淋巴结的解剖名称及部位

第 253 组淋巴结是日本结直肠癌规约中对 IMA

主淋巴结的命名, 指 IMA 与左结肠动脉起始部之间的淋巴结。西方国家习惯称之为 apical node^[5]; 定义为 IMA 从主动脉发出 1 cm 以内的淋巴结, 但实际手术操作中可能清除 2 cm 以内的淋巴结^[6]。国内也将其称为中央组淋巴结及根部淋巴结。在本文中统一称之为中央组淋巴结, 该部位的淋巴结涵盖了沿左结肠动脉、乙状结肠动脉和直肠上动脉分布的淋巴回流。

根据这样的淋巴回流特点, 上起降乙交界处、下至末端直肠的根治性切除, 均可能涉及中央组淋巴结的清扫问题。直肠癌中央组淋巴结的转移率与肿瘤浸润深度密切相关, 而且较乙状结肠癌更容易累及中央组淋巴结^[7]。

在早期的临床实践中, IMA 的离断水平与淋巴结清扫范围同步, 即高位结扎行中央组清扫(D₃), 低位结扎行直肠上动脉根部淋巴结清扫(D₂)。时至今日, 更提倡保留左结肠动脉的中央淋巴结清扫。

二、离断部位对左半结肠血供的影响

高位结扎 IMA 可以减少吻合肠管的血流灌注, 如果 Riolo 血管弓缺如, 吻合的近端结肠将面临缺血坏死的风险。而左结肠动脉以远的低位结扎, 在边缘血管弓的基础之上还保留了左结肠动脉及其升支血管, 血供更丰富。一些术中检测也发现, 离断部位的不同, 会影响结肠的血流和血供^[8-10]; 但是这些临床分析的病例数不多, 并未发现因结肠血供的降低而出现吻合口漏的增加。一项以吻合口漏作为主要研究终点的日本单中心 RCT 研究发现, 纳入分析的 215 例直肠癌患者术中, 低位或高位结扎 IMA 并不影响吻合口漏发生率(9.3% 和 11.2%)。但是该研究在估算样本量的时候, 预测吻合口漏发生率分别为 6% 和 15%, 如此高估结扎部位不同对吻合口漏发生率的差别, 有故意减少样本量之嫌; 况且这项研究的入组例数并未达到预期数量, 所以, 这样的结果无法提供可信的证据。另外, 从直肠前切除后的结肠-直肠吻合张力来看, 我们似乎也没有必要进行 IMA 的高位离断^[11]。

三、IMA 离断部位对患者生活质量的影响

人们的关注点多在于 IMA 离断部位对手术并发症和远期肿瘤学疗效的影响, 殊不知, 非常邻近的离断部位是难以左右吻合口漏和总生存率这些具有众多影响因素的结局事件发生的。然而, 离断部位越靠近主动脉越容易损伤腹下神经丛

(hypogastric plexus), 由自主神经组成的腹下神经丛, 在沿主动脉下行的过程中, 从 IMA 发出部位绕行而过。所以, 在清扫中央组淋巴结的时候, 无论 IMA 的离断部位如何, 都有自主神经损伤的可能性。

在意大利的一项以术后生殖-泌尿功能为研究终点的多中心 RCT 研究中, 高位和低位结扎组都实施了中央组淋巴结清扫^[12]。评估项目包括国际勃起功能指数、国际失禁问卷调查、国际前列腺症状评分和女性性功能; 尿流量、超声测量的术后残余尿; 生活质量问卷等。结果显示, 两组患者的生殖-泌尿功能指标均受到损害; 但在术后 9 个月的时间里, 低位结扎组的功能损害基本能恢复到术前水平; 高位结扎组的损害却是不可逆的。两组的吻合口漏发生情况以及肿瘤学疗效的差异并无统计学意义。这项研究提示, IMA 离断的部位不同对生殖-泌尿功能的影响是有差异的, 尚无法说明淋巴结清扫范围(D₂或D₃)对此功能的影响。

日本一项单中心的 RCT 研究比较了结扎部位对排便功能的影响(采用 Wexner 评分和排便失禁生活量表等方式来评估), 但该研究未描述两组在淋巴结清扫范围存在区别, 结果显示, 两组无论在排便功能还是肿瘤学疗效方面, 差异均无统计学意义^[13]。

四、淋巴结清扫范围与患者生存情况

早期的病例分析结果显示, 相比低位结扎(D₂清扫), 高位结扎(D₃清扫)在淋巴结阳性的患者中可能带来生存获益, 但是这种获益在总体分期中却未能显现出来^[4]。众所周知, 中央组淋巴结的阳性率随 T 分期变化而呈现较大差异, 如欲在不同 TNM 分期中获得临床研究证据的支持, 可能需要大样本的 RCT 研究来证实。

Sokolov 等^[14]将淋巴结清扫范围作为影响因素纳入研究, 将患者分为高位结扎-D₃清扫、低位结扎-D₂清扫与以及低位结扎-D₃清扫 3 组进行前瞻性观察研究, 结果显示, 3 组间吻合口漏发生情况和肿瘤学疗效间的差异并无统计学意义, 仅在手术时间上存在差异, 低位结扎-D₃组清扫耗时最长, 低位结扎-D₂组清扫时间最短。但是影响全程手术时间的因素太多, 包括手术医生的技巧以及是否游离脾曲结肠等, 所以全程手术时间并不能准确衡量 IMA 离断部位或淋巴结清扫范围。

影响结直肠癌生存预后的因素很多, 除中央组淋巴结清扫之外, 诸如 TNM 分期、完整系膜切除与

否、是否给予新辅助治疗、侧方淋巴结清扫、外科手术标本质量、术后是否辅助治疗、是否应用抗癌药物或生物制剂等, 若不厘清这些混杂因素, 很难判断 IMA 离断部位这个单一因素能对患者生存产生影响。所以, 在一些实施了中央组淋巴结清扫的低位结扎与高位结扎的临床研究中, 由于样本量少, 即使考虑到不同 T 分期的影响因素而进行了分层分析, 也难以说明仅离断部位不同会对患者生存产生影响^[10]。

两项对比低位离断-D₂清扫与高位离断-D₃清扫患者预后的 RCT 研究结果显示, 两组的 5 年总体生存率(OS)和无病生存率(DFS)差异均无统计学意义, 由于第 253 组淋巴结的阳性率较低, 清扫的结果难以在生存获益中反映出来^[13,15]。而且遗憾的是, 这两项研究都未进行 N 分期的亚组分析, 且样本量都不大。

Uehara 等^[16]对 285 例接受 D₂、D₃、D₄清扫的中低位直肠癌患者进行回顾性分析, 94 例 II 期和 191 例 III 期病例中, 不论采用哪种淋巴结清扫范围, 其总生存率差异均无统计学意义; 比较 D₂清扫与 D₃和 D₄清扫组的远处转移脏器和发生率的差异, 亦无统计学意义; 而 207 例接受 D₃和 D₄清扫的病例中, 仅 4 例(1.9%)为中央组淋巴结阳性, 阳性率虽低, 但总生存率显著低于中央组淋巴结阴性的患者。

最近发表在 *Dis Colon Rectum* 的一篇荟萃分析纳入 8 项比较高位和低位结扎的 RCT 研究, 总样本量为 1 102 例, 综合考虑该荟萃分析的异质性、稳健性和把握度, 结果显示, 不同的 IMA 结扎部位对于术后吻合口漏以及其他术后并发症发生率、术后病死率、术中出血、中转开腹、DFS 和 OS 等方面都无影响^[17]。但是, 该研究没有注明纳入研究的淋巴结清扫范围(中央组淋巴结或侧方淋巴结), 没有解释 TNM 分期分布不均衡的现象, 而这些因素都可能影响淋巴结获取率和远期生存。

所以, 我们至今仅能从小样本的回顾研究、RCT 研究及荟萃分析中获取质量不高的证据。与高位结扎相比, 完成 D₃清扫的低位结扎可能具有同样的围手术期并发症和相似的肿瘤学疗效; 但是不同之处在于, 后者所带来的术后泌尿生殖功能障碍是可逆的。因此, 清扫 IMA 发出部位 2 cm 以外的淋巴结、在左结肠血管起始部以远离断直肠上动脉, 应该成为直肠癌外科手术的标准。

同时, 十分遗憾的是, 我们也应该注意到, 当这

些 RCT 研究或者荟萃分析的结果都显示,进行中央组淋巴结清扫不能带来生存获益的时候,研究中都缺少了对 T 分期或者肿瘤分化类型等进行亚组分析的结果。所以,清扫中央组淋巴结是否能给 T₃₋₄ 期肿瘤患者带来生存获益,目前尚无证据。中央组淋巴结清扫的必要性,应该根据术前影像评估和术中探查结果,谨慎选择预防性清扫。

越来越多的大宗回顾性分析研究证实了上述的观点。由美国 6 家三级医院组成的直肠癌联盟的回顾性队列研究结果显示,IMA 根部离断与直肠上动脉根部离断在吻合口漏和总并发症发生率以及局部复发率和 OS 等方面,差异均无统计学意义^[18]。但是手术医生对手术方式的选择存在偏移,且该研究没有描述不同离断部位的淋巴结清扫范围,也未按 TNM 分期进行亚组分析,由于这些局限性的存在,研究结果的可信度受到一定的影响。瑞典的一项全国登记性研究,共纳入 2007—2014 年间的 8 287 例经腹直肠癌手术患者,结果显示,不同离断方式的两组间 1、3、5 年的肿瘤特异存活率、OS、局部复发率以及远处转移率的差异,均未达到统计学意义;并且在肿瘤分期(I~III 期)和手术方式的亚组分层分析中,也均未发现生存时间的差异^[19]。

综上,基于目前有限的证据,尚不能支持高位结扎 IMA 或者中央组淋巴结清扫有利于患者的功能恢复和生存延长的结论,不建议所有直肠癌患者都进行预防性中央组淋巴结清扫,但可以根据术前影像分期(虽然这是个难以解决的问题)或者术中探查决定是否实施。在进行中央组淋巴结清扫时,建议保留左结肠动脉,尽量不清扫至 IMA 起始部 1 cm 以内,以保留泌尿生殖功能。

利益冲突 本文作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Miles WE. A method of performing abdomino-perineal excision for rectal carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon[J]. CA Cancer J Clin, 1971, 21(6): 361-364. DOI: 10.3322/canjclin.21.6.361.
- [2] Moynihan BG. The surgical treatment of cancer of the sigmoid flexure and rectum[J]. Surg Gynecol Obstet, 1908, 6: 463.
- [3] Pezim ME, Nicholls RJ. Survival after high or low ligation of the inferior mesenteric artery during curative surgery for rectal cancer[J]. Ann Surg, 1984, 200(6): 729-733. DOI: 10.1097/00000658-198412000-00010.
- [4] Surtees P, Ritchie JK, Phillips RK. High versus low ligation of the inferior mesenteric artery in rectal cancer[J]. Br J Surg, 1990, 77(6): 618-621. DOI: 10.1002/bjs.1800770607.
- [5] Newland RC, Dent OF, Lyttle MN, et al. Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases. A multivariate analysis of 579 patients[J]. Cancer, 1994, 73(8): 2076-2082. DOI: 10.1002/1097-0142(19940415)73:8<2076::aid-cnrcr2820730811>3.0.co;2-6.
- [6] Mari GM, Crippa J, Coccoza E, et al. Low ligation of inferior mesenteric artery in laparoscopic anterior resection for rectal cancer reduces genitourinary dysfunction: results from a randomized controlled trial (HIGHLOW Trial)[J]. Ann Surg, 2019, 269(6): 1018-1024. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002947.
- [7] 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.
- [8] Seike K, Koda K, Saito N, et al. Laser Doppler assessment of the influence of division at the root of the inferior mesenteric artery on anastomotic blood flow in rectosigmoid cancer surgery[J]. Int J Colorectal Dis, 2007, 22(6): 689-697. DOI: 10.1007/s00384-006-0221-7.
- [9] Komen N, Sliker J, de Kort P, et al. High tie versus low tie in rectal surgery: comparison of anastomotic perfusion[J]. Int J Colorectal Dis, 2011, 26(8): 1075-1078. DOI: 10.1007/s00384-011-1188-6.
- [10] Fujii S, Ishibe A, Ota M, et al. Short-term and long-term results of a randomized study comparing high tie and low tie inferior mesenteric artery ligation in laparoscopic rectal anterior resection: subanalysis of the HTLT (high tie vs. low tie) study[J]. Surg Endosc, 2019, 33(4): 1100-1110. DOI: 10.1007/s00464-018-6363-1.
- [11] Buunen M, Lange MM, Ditzel M, et al. Level of arterial ligation in total mesorectal excision (TME): an anatomical study[J]. Int J Colorectal Dis, 2009, 24(11): 1317-1320. DOI: 10.1007/s00384-009-0761-8.
- [12] Mari G, Maggioni D, Costanzi A, et al. "High or low inferior mesenteric artery ligation in laparoscopic low anterior resection: study protocol for a randomized controlled trial" (HIGHLOW trial)[J]. Trials, 2015, 16: 21. DOI: 10.1186/s13063-014-0537-5.
- [13] Matsuda K, Hotta T, Takifuji K, et al. Randomized clinical trial of defaecatory function after anterior resection for rectal cancer with high versus low ligation of the inferior mesenteric artery[J]. Br J Surg, 2015, 102(5): 501-508. DOI: 10.1002/bjs.9739.
- [14] Sokolov M, Petrov B, Maslyankov S, et al. Technical considerations depending on the level of vascular ligation in laparoscopic rectal resection[J]. Surg Endosc, 2021, In press. DOI: 10.1007/s00464-021-08479-x.
- [15] Kruszewski WJ, Szajewski M, Ciesielski M, et al. Level of inferior mesenteric artery ligation does not affect rectal cancer treatment outcomes despite better cancer-specific survival after

- low ligation-randomized trial results [J]. *Colorectal Dis*, 2021, 23(10):2575-2583. DOI:10.1111/codi.15798.
- [16] Uehara K, Yamamoto S, Fujita S, et al. Impact of upward lymph node dissection on survival rates in advanced lower rectal carcinoma[J]. *Dig Surg*, 2007, 24(5):375-381. DOI: 10.1159/000107779.
- [17] Hajibandeh S, Hajibandeh S, Maw A. Meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials comparing high and low ligation of the inferior mesenteric artery in rectal cancer surgery [J]. *Dis Colon Rectum*, 2020, 63(7):988-999. DOI:10.1097/DCR.0000000000001693.
- [18] Turgeon MK, Gamboa AC, Regenbogen SE, et al. A US rectal cancer consortium study of inferior mesenteric artery versus superior rectal artery ligation: how high do we need to go? [J]. *Dis Colon Rectum*, 2021, 64(10):1198-1211. DOI:10.1097/DCR.0000000000002052.
- [19] Boström P, Hultberg DK, Häggström J, et al. Oncological impact of high vascular tie after surgery for rectal cancer: a nationwide cohort study [J]. *Ann Surg*, 2021, 274(3):e236-e244. DOI:10.1097/SLA.0000000000003663.