

· 综述 ·

胰头癌区域淋巴结清扫的范围与理念

吴向嵩 刘颖斌

【摘要】 胰腺癌是消化系统常见恶性肿瘤,因为具有早期淋巴结转移和嗜神经性转移的特性其预后极差,根治性手术是目前唯一可能治愈该疾病的治疗方式。胰头癌区域淋巴结清扫作为根治性手术的重要组成部分而备受关注,但是其具体清扫范围以及是否联合血管切除一直也是争论的焦点。近年来,胰头癌切除的动脉优先原则被认为是胰头癌手术相关理论的很好补充。而全胰腺系膜切除理念的提出也为胰头癌区域淋巴结清扫提出了一个新的研究方向。

【关键词】 胰腺肿瘤; 区域淋巴结清扫; 动脉优先原则; 全胰腺系膜切除

Extent and ideas about regional lymphadenectomy for pancreatic head carcinoma Wu Xiangsong, Liu Yingbin. Department of General Surgery, Xinhua Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200092, China Corresponding author: Liu Yingbin, Email: laoniulyb@163.com

【Abstract】 Pancreatic carcinoma is a common malignancy of the digestive system, which has poor prognostic results because of its characteristics of lymphatic metastasis and perineural metastasis. Radical resection is considered as the only possible way to cure this malignant disease. As a part of the radical resection, regional lymphadenectomy has gained lots of attention, while there is no consensus regarding the extent of regional lymphadenectomy and the role of combined vessel resection. Recently, the artery-first approach and total mesopancreas excision have probed a new direction for the research of regional lymphadenectomy for pancreatic head carcinoma.

【Key words】 Pancreatic neoplasms; Regional lymphadenectomy; Artery-first approach; Total mesopancreas excision

胰腺癌是消化系统常见恶性肿瘤,其预后极差,确诊后 5 年内生存率仅为 5%^[1-2]。尽管近年来胰腺癌分子机制研究已有很大的进步,根治性手术仍然是目前唯一可能治愈该疾病的方式。胰腺癌具有早期淋巴结转移和嗜神经性转移的特性,约 80% 的患者有淋巴结转移^[3]。而据 Jung 等^[4]报道:直径 <

2 cm 的小胰腺癌中,有 46% 的患者出现淋巴结转移。Chatterjee 等^[5]报道:超过 50% 胰腺癌手术切除标本有神经浸润,且胰腺周围神经浸润是影响胰腺癌患者长期生存的独立危险因素。邵成浩等^[6]报道直径 <2cm 的小胰头癌中,35.4% 存在胰周淋巴结转移,52.1% 存在神经侵犯。胰腺癌这些病理特点也导致了经典的胰十二指肠切除术无法有效保证足够切除范围从而不能达到 R₀ 切除的标准,据统计,经典胰十二指肠切除术手术切除标本的切缘阳性率为 30%~40%^[7-8]。因此,对于胰头癌行胰十二指肠切除术的同时实施一定范围的区域淋巴结清扫是必要的。近年来,随着手术技术的进步和临床研究的深入,胰头癌区域淋巴结清扫的范围和相关理念也在发生不断的变化。

1 区域淋巴结清扫的范围

尽管区域淋巴结清扫的必要性已被广大学者所接受,但是其具体清扫范围仍存在很大争议。就解剖学角度而言,胰头的淋巴引流主要有两个方向:胰头上半部的淋巴液主要沿肝总动脉及腹腔干周围淋巴管道回流,而胰头下半部主要沿肠系膜上动脉进行淋巴回流。临床研究结果发现:淋巴结转移是影响胰头癌预后的独立危险因素,而对于淋巴结转移的患者,仅区域淋巴结发生转移的患者预后要优于远处淋巴结出现转移的患者^[9-10]。胰腺癌术后复发的源头多为手术时残留在切缘的肿瘤。因此,扩大的淋巴结清扫可以在理论上减少术后肿瘤局部复发的几率。胰腺区域切除术是第一个正式报道的胰头癌扩大淋巴结清扫术式,其范围为全胰腺或次全胰及其周围软组织、淋巴结、肝门以下胆管、十二指肠及部分空肠、部分胃及整块横结肠系膜,并将肝动脉、腹腔干、肠系膜上动脉周围淋巴结和部分腹膜后淋巴结切除,同时合并必要的门静脉切除和(或)腹腔动脉或肝动脉或肠系膜上动脉的切除。该术式多为日本学者所采用,有研究结果发现其可以显著提高患者的长期生存率^[11]。但西方学者对该术式持保留态度。关于比较胰头癌扩大淋巴结清扫和标准淋巴结清扫的前瞻性随机对照研究(randomized

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2014.11.019

基金项目:上海市级医院新兴前沿技术联合攻关项目(SHDC 12014109)

作者单位:200092 上海交通大学医学院附属新华医院普通外科
通信作者:刘颖斌,Email: laoniulyb@163.com

control trial, RCT) 结果显示:两种手术方法并不能显著影响术后总体并发症发生率、术后病死率以及长期生存率^[12-15]。然而这些 RCT 也存在明显的不足之处,首先,每个 RCT 纳入研究的样本量较少,最多仅为 163 例,远少于 Pawlik 等^[16]报道的比较该两种术式每组 202 000 例的最低标准。此外,这些 RCT 对于扩大的淋巴结清扫范围定义各不相同,存在较大差异,这也增加了其他学者评估分析这些研究的难度和分歧。

为了更好地统一不同胰头癌手术术式的切除和淋巴结清扫范围,学者不断进行探索。日本胰腺协会(JPS)将胰头周围淋巴结分为 3 站,第一站淋巴结为胰十二指肠前后淋巴结(第 13a、13b、17a、17b 组),属于在行胰十二指肠切除术时不可避免连同标本一起切除的淋巴结。第二站包括幽门下(第 6 组)、肝动脉(第 8a、8p 组)、肝十二指肠韧带(第 12b、12c、12p 组)和肠系膜上动脉淋巴结(第 14p、14d 组),这些淋巴结属于术者行根治性胰十二指肠切除术时所切除的区域淋巴结。第三站为上述两站淋巴结以外的腹腔远处淋巴结,行根治性胰十二指肠切除术时几乎很少所涉及。而国际胰腺癌手术研习会将胰头癌手术方式分为:标准胰十二指肠切除术、根治性胰十二指肠切除术及扩大的根治性胰十二指肠切除术。标准胰十二指肠切除术的切除范围是:胰腺及十二指肠周围的区域淋巴组织,即肝十二指肠韧带右侧的淋巴结(第 12b、12c 组)、胰十二指肠前后淋巴结(第 13a、13b、17a、17b 组);肝总动脉前组淋巴结(第 8a 组);肠系膜上动脉右则淋巴结(第 14a、14b 组)。根治性胰十二指肠切除术的淋巴结清扫范围则是:胰腺及十二指肠周围的区域淋巴组织加上整个第 12 组、8a、8p、肠系膜上动脉位于主动脉到十二指肠下缘之间区段(第 14a、b、c、d、v 组)、腹腔干(第 9 组)的淋巴结清扫,以及切除包括肾筋膜在内腹主动脉及下腔静脉前外侧部分(第 16a2、16b1 组)。扩大的根治性胰十二指肠切除术的淋巴结清扫范围则是:在根治性切除的基础上清扫整个第 16 组淋巴结^[17]。

笔者认为:胰十二指肠前后淋巴结(第 13a、13b、17a、17b 组)清扫对于改善胰腺癌的 R₀ 切除率和手术疗效的作用是相当有限的,而 JPS 所倡导的第二站淋巴结清扫范围相对较为合理,对于有经验的外科医师而言,行第一、二站淋巴结清扫并不会显著提高患者术后并发症发生率和病死率^[18-19]。同时,区域性淋巴结清扫得到的淋巴结病理结果有助

于更加准确地判断患者预后,为进一步治疗提供依据^[20-21]。但对于其能否改善患者预后,仍需样本量更大的多中心 RCT 验证。

2 联合血管切除

胰头癌区域淋巴结清扫的目的在于更好地根治肿瘤,提高 R₀ 切除率,然后当肿瘤与血管粘连或浸润血管时,是否联合血管切除以配合区域淋巴结清扫达到 R₀ 切除的目标就成了外科医师所面临的问题。目前的研究结果表明:肠系膜上静脉、门静脉为惯性浸润并非胰腺癌的生物学行为,与胰头癌生长的特殊部位有关,是肿瘤的局部蔓延。因此,对孤立的上述静脉腔外受侵犯的胰腺癌应行联合对应静脉切除。随着手术技术及围手术期管理的完善,联合门静脉或肠系膜上静脉切除已不再是困扰胰腺外科医师的难题,国内外学者均有相关报道:胰十二指肠切除术联合门静脉切除与传统胰十二指肠切除术的手术并发症发生率和病死率比较,差异无统计学意义^[22-23]。Nakao 等^[24]报道了 201 例行胰十二指肠切除术联合门静脉切除重建术,发现手术切缘阳性可显著降低患者 3 年生存率,认为进行血管切除征应是尽可能获得手术阴性切缘,而切缘阳性则是联合血管切除的手术禁忌证。对于胰头癌侵犯肠系膜上动脉、肝动脉、腹腔干等重要血管的患者,是否行联合动脉切除重建的手术学术界是存在争议的。大多数医师认为:当肠系膜上动脉、肝动脉或腹腔干受侵犯时,肿瘤往往已向周围广泛浸润,并且动脉切除重建对主刀医师的手术水平要求极高,因此,上述动脉受肿瘤侵犯属根治性手术的禁忌证^[25]。有 Meta 分析结果也显示:联合肠系膜上动脉、肝总动脉、肝动脉或腹腔干切除会增加胰腺癌术后的病死率,且不能改善患者的生存情况^[26]。

3 动脉优先原则

动脉优先原则指在判断胰头癌可切除性时将动脉放在首要位置,通过试探性游离动脉,从而在进行不可逆的手术步骤之前早期判断是否存在动脉的侵犯。近年来,该原则受到越来越多的胰腺外科医师的关注,以下 3 个因素可能促成了该理念的提出和进步:(1)静脉侵犯已不再是胰头癌切除的禁忌证,目前判断手术不可切除性多是以动脉侵犯作为衡量标准。(2)术中早期判断肠系膜上动脉等是否受侵犯可以避免进行不必要的手术步骤,使一部分无法手术切除的患者减少了进一步的手术创伤。(3)肠

系膜上动脉右侧和其起始部位的骨骼化可以达到精确切除胰腺后方中部的目的,进而为更有效的区域淋巴结清扫和达到 R_0 切除提供了机会,这也是该技术在区域淋巴结清扫中受关注的原因^[27]。根据手术入路的不同,动脉优先原则可分为:后入路、中间钩突入路、结肠下肠系膜入路、左侧后入路、结肠上入路、和上入路。这些方式各有优缺点,术者手术时需灵活运用,如结肠下肠系膜入路通过分离横结肠系膜根部的肠系膜内的肠系膜上动脉,从而在无需游离胰头和肿瘤的情况下,就可以判断肠系膜上动脉是否受侵犯,还有利于早期离断胰十二指肠下动脉,不足之处在于该技术在肥胖患者或者肠系膜上动脉起始位置较高的患者上有一定应用难度。上入路以游离肝十二指肠韧带开始从右向左清扫肝总动脉、胃十二指肠动脉周围淋巴结,然后游离胰腺上缘与腹腔干之间的间隙,该入路适合暴露肠系膜上动脉起始处,但对于该动脉起始部位较低者有一定技术难度。此外,该入路还适用于早期判断是否存在肝总动脉侵犯。临床研究结果发现:在手术时间、术中出血量、术后并发症发生率和复发率等方面,采用动脉优先原则的胰十二指肠切除术与传统的胰十二指肠切除术比较,差异无统计学意义^[28-29]。但是目前这一原则的相关报道较少,且缺乏强有力的循证医学证据,尚无法有效判断该原则能提高所有的胰十二指肠切除术手术效率和安全性。然而,对于部分术前判断动脉可能受侵犯、切除性可疑的患者,实行动脉优先原则是一个合适且安全的选择。

4 全胰腺系膜切除 (total mesopancreas excision, TMpE)

胰腺系膜最早由 Gockel 等^[30]提出:具体指胰腺背侧神经淋巴组织层,其内存在大量的淋巴管和神经丛组织,并以直肠全系膜切除类推了胰腺系膜切除的原则,即包括胰腺及胰周淋巴结脂肪组织层在内的整块切除的理念。关于胰腺系膜的界限范围还没公认的标准,Adhama 和 Singhirunnusorn^[31]提出了“胰腺系膜三角”的概念,三角形的底边即肠系膜上静脉和门静脉的后方,顶点在腹腔干和肠系膜上动脉起点间的腹主动脉的前方,包括肠系膜上动脉和腹腔干右侧半的神经丛,呈一倒三角形,他们分析术后病理检查结果发现切除该三角之后, R_0 切除率达到了 80.7%。胰头后方、肠系膜上静脉-门静脉后方、肠系膜上动脉、腹腔干的右侧半及腹主动脉前方及右侧的结缔组织,该区域是胰头癌发生侵袭转移

最常见的部位,也是现阶段外科手术切除后最易导致肿瘤残留和局部复发的部位^[32]。因此,该区域被认为是目前胰头癌根治手术的关键部位。TMpE 手术范围并没有与胰头癌区域淋巴结清扫存在直接矛盾。事实上,胰腺系膜是包括在胰头癌区域淋巴结清扫的范围,所不同在于该理念更加强调该区域的重要性。目前的困难在于胰头后方的软组织并不存在一个明确界限,因此,术中难以明确界定切除的具体范围,这种不确定性也会增加今后该方面相关研究之间的异质性,进而影响到对该理念价值的评估。目前评价 TMpE 安全性及有效性的报道仍非常少,Adhama 和 Singhirunnusorn^[31]的研究结果显示:在手术时间、术中出血量、术后并发症的发生率、住院时间、围手术期病死率方面,TMpE 与目前胰头癌其他手术方式比较,差异均无统计学意义。术后病理检查证实胰头癌胰腺系膜浸润的阳性率为 23%,中位淋巴结清扫数为 24 枚,行 TMpE 后总体 R_0 切除率高达 80%。因此 Adhama 和 Singhirunnusorn^[31]认为 TMpE 降低了后腹膜切缘的阳性率,提高了胰头癌 R_0 切除率。笔者团队的研究结果与上述报道一致^[33-34]。总体而言,TMpE 作为一种胰头癌区域淋巴结清扫相关的新理念,受到了胰腺外科医师的关注,但是由于相关报道较少且缺乏长期生存分析,TMpE 在胰头癌根治的地位和价值仍需进一步研究。

5 小结

总之,区域淋巴结清扫是目前胰头癌根治切除术的重点和难点,如何做到在保证淋巴结清扫安全性的同时提高其有效性,从而改善患者的预后仍然是广大胰腺外科医师今后的主要任务。

参考文献

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62(1):10-29.
- [2] 苗毅. 胰腺癌外科治疗的困惑与思考[J]. 中华消化外科杂志, 2013, 12(2):100-104.
- [3] Kat'uchová J, Bober J, Kat'uch V, et al. Significance of lymph node micrometastasis in pancreatic cancer patients[J]. Eur Surg Res, 2012, 48(1):10-15.
- [4] Jung KW, Kim MH, Lee TY, et al. Clinicopathological aspects of 542 cases of pancreatic cancer: a special emphasis on small pancreatic cancer[J]. J Korean Med Sci, 2007, 22 Suppl:S79-85.
- [5] Chatterjee D, Katz MH, Rashid A, et al. Perineural and intraneural invasion in posttherapy pancreaticoduodenectomy specimens predicts poor prognosis in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Am J Surg Pathol, 2012, 36(3):409-417.
- [6] 邵成浩, 胡先贵, 刘瑞, 等. 2cm 以下的胰头癌的临床特点和外科治疗[J]. 外科理论与实践, 2005, 10(3):222-224.
- [7] Cameron JL, Riall TS, Coleman J, et al. One thousand consecutive

- pancreaticoduodenectomies[J]. Ann Surg, 2006, 244(1):10-15.
- [8] Schmidt CM, Powell ES, Yiannoutsos CT, et al. Pancreaticoduodenectomy: a 20-year experience in 516 patients[J]. Arch Surg, 2004, 139(7):718-727.
- [9] Yamada S, Nakao A, Fujii T, et al. Pancreatic cancer with para-aortic lymph node metastasis: a contraindication for radical surgery? [J]. Pancreas, 2009, 38(1):e13-17.
- [10] Murakami Y, Uemura K, Sudo T, et al. Prognostic impact of para-aortic lymph node metastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. World J Surg, 2010, 34(8):1900-1907.
- [11] Mu DQ, Peng SY, Wang GF. Extended radical operation of pancreatic head cancer: appraisal of its clinical significance [J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(16):2467-2471.
- [12] Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R, et al. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreaticoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group[J]. Ann Surg, 1998, 228(4):508-517.
- [13] Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality[J]. Ann Surg, 2002, 236(3):355-368.
- [14] Farnell MB, Pearson RK, Sarr MG, et al. A prospective randomized trial comparing standard pancreaticoduodenectomy with pancreaticoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma[J]. Surgery, 2005, 138(4):618-630.
- [15] Nimura Y, Nagino M, Takao S, et al. Standard versus extended lymphadenectomy in radical pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas: long-term results of a Japanese multicenter randomized controlled trial[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2012, 19(3):230-241.
- [16] Pawlik TM, Abdalla EK, Barnett CC, et al. Feasibility of a randomized trial of extended lymphadenectomy for pancreatic cancer [J]. Arch Surg, 2005, 140(6):584-591.
- [17] Pedrazzoli S, Beger HG, Obertop H, et al. A surgical and pathological based classification of resective treatment of pancreatic cancer[J]. Summary of an international workshop on surgical procedures in pancreatic cancer. Dig Surg, 1999, 16(4):337-345.
- [18] 刘颖斌, 吴文广. 胰体尾癌根治性切除的范围探讨[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2011, 18(1):11-13.
- [19] 吴文广, 吴向嵩, 刘颖斌. 胰体尾癌根治性手术治疗进展[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2011, 18(1):26-28.
- [20] Pomianowska E, Westgaard A, Mathisen Ø, et al. Prognostic relevance of number and ratio of metastatic lymph nodes in resected pancreatic, ampullary, and distal bile duct carcinomas[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(1):233-241.
- [21] Takahashi H, Ohigashi H, Ishikawa O, et al. Perineural invasion and lymph node involvement as indicators of surgical outcome and pattern of recurrence in the setting of preoperative gemcitabine-based chemoradiation therapy for resectable pancreatic cancer[J]. Ann Surg, 2012, 255(1):95-102.
- [22] Zhou Y, Zhang Z, Liu Y, et al. Pancreatectomy combined with superior mesenteric vein-portal vein resection for pancreatic cancer: a meta-analysis[J]. World J Surg, 2012, 36(4):884-891.
- [23] 李强, 李慧镓. 肠系膜上静脉/门静脉切除在胰腺癌根治切除中的临床价值探讨[J/CD]. 中华普外科手术学杂志:电子版, 2009, 3(1):48-50.
- [24] Nakao A, Takeda S, Inoue S, et al. Indications and techniques of extended resection for pancreatic cancer[J]. World J Surg, 2006, 30(6):976-984.
- [25] Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy[J]. Ann Surg Oncol, 2006, 13(8):1035-1046.
- [26] Mollberg N, Rahbari NN, Koch M, et al. Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Surg, 2011, 254(6):882-893.
- [27] Sanjay P, Takaori K, Govil S, et al. 'Artery-first' approaches to pancreaticoduodenectomy[J]. Br J Surg, 2012, 99(8):1027-1035.
- [28] Dumitrescu T, David L, Popescu I. Posterior versus standard approach in pancreaticoduodenectomy: a case-match study[J]. Langenbecks Arch Surg, 2010, 395(6):677-684.
- [29] Kurosaki I, Minagawa M, Takano K, et al. Left posterior approach to the superior mesenteric vascular pedicle in pancreaticoduodenectomy for cancer of the pancreatic head[J]. JOP, 2011, 12(3):220-229.
- [30] Gockel I, Domeyer M, Wolloscheck T, et al. Resection of the mesopancreas (RMP): a new surgical classification of a known anatomical space[J]. World J Surg Oncol, 2007, 5:44.
- [31] Adhama M, Singhirunnusorn J. Surgical technique and results of total mesopancreas excision (TMpE) in pancreatic tumors[J]. Eur J Surg Oncol, 2012, 38(4):340-345.
- [32] Popescu I, Dumitrescu T. Total mesopancreas excision: key point of resection in pancreatic head adenocarcinoma[J]. Hepatogastroenterology, 2011, 58(105):202-207.
- [33] 刘颖斌, 全志伟, 彭淑牖. 胰头癌行胰腺全系膜切除的理念与争议[J]. 中国实用外科杂志, 2013, 33(10):856-858.
- [34] 吴文广, 吴向嵩, 李茂岚, 等. 胰头癌行胰腺全系膜切除 75 例报告[J]. 中国实用外科杂志, 2013, 33(10):859-862.

(收稿日期: 2014-08-13)

(本文编辑: 王雪梅)

广告目次

柯惠医疗器材国际贸易(上海)有限公司…………… 封二
 奥林巴斯(北京)销售服务有限公司…………… 对封二
 深圳市瑞霖医疗器械有限公司…………… 对中文目次 1
 深圳翰宇药业股份有限公司…………… 对中文目次 2
 江苏先声药业有限公司…………… 对英文目次 1

雅培制药有限公司…………… 对英文目次 2
 华瑞制药有限公司…………… 对正文
 阿斯利康制药有限公司…………… 对封三
 柯惠医疗器材国际贸易(上海)有限公司…………… 封三
 强生(上海)医疗器材有限公司…………… 封四