全结肠系膜切除术治疗结肠癌的研究现状

Research status of complete mesocolic excision in colon cancer treatment

龙 赘,王子卫 (重庆医科大学第一附属医院胃肠外科,重庆 400016)

[关键词] 结肠癌;全结肠系膜切除术;淋巴结转移
[中图分类号] R656.9 [文献标识码] B [文章编号] 1672-5042(2015)02-0212-04

自2009年德国医师Hohenberger提出全结肠系膜切除术(complete mesocolic excision,CME)后[1],越来越多的外科医师认为CME是更好的结肠癌根治手术。CME的概念和全直肠系膜切除(total mesotectal excision,TME)类似。TME是基于胚胎学和解剖学的"直肠系膜"的概念,由于精确定义了外科平面,在降低局部复发、提高生存率方面有更好的效果,而成为直肠癌手术的"金标准"。类似的,全结肠系膜是一个胚胎学意义上筋膜,包绕着整个结肠系膜组织。在胚胎发育过程中结肠系膜后叶与腹膜后筋膜融合,在融合筋膜的脏、壁筋膜之间存在的潜在间隙,称之为腹膜后间隙,有人称之为Toldt's间隙。CME的基本原则就是沿着此间隙分离,得到一个完整的结肠系膜封套,移除此封套内的全部结构可确保完整切除肿瘤引流区域的淋巴组织、血管、神经等,从而避免破坏结肠系膜的完整性[1-2]。细化了结肠癌手术的筋膜平面,奠定了结肠癌环周切缘的病理评价标准[3]。本文就CME治疗结肠癌综述如下。

1 CME的手术原则

1.1 CME基本概念及手术内容

CME基于这样一个概念:结肠系膜区被前后两层筋膜(脏腹膜和Toldt's筋膜)像信封一样包绕,所有的肠管、脂肪、血管、淋巴、神经等组织结构都被包裹于其中。从病理和临床角度来看,彻底、完整的全结肠系膜标本显然比不完整的、撕裂的标本更加理想。CME有3个基本内容:①在Toldt's间隙内进行分离,完整移除被肠系膜和内脏筋膜封套的整个结肠系膜;②中央血管结扎(central vascular ligation,CVL),以此完整移除中央血管方向(垂直方向)的全部淋巴结;③沿肠长轴方向切除足够长的肠管及切除相关的结肠旁淋巴结。

1.2 CME手术方式争议

尽管CME-CVL的原则已被西方和日本主流接受,但实际操作上仍有差别,主要的差别是切除肠管的长度[4]。比如对右半结肠癌西方的做法是右半结肠切除,而日本的做法是根据肿瘤与供血动脉的关系选择切断肠管的位置,即是若肿瘤正对供血动脉,则切除肿瘤双侧10 cm长肠管;若位于供血动脉一侧,则超过供血动脉一侧5 cm切断肠管,而在相反方向的肿瘤一侧10 cm处切断肠管;若肿瘤位于两侧供血动脉正中,则超过两侧供血动脉5 cm切除肠管[5]。所以通常在欧洲切除的肠管要比在日本切除的更长。理想的方法是测量标本的长度和肿瘤与结扎血管之间的距离与切除系膜面积,为标本和标本床留下图像资料也是必要和可行的。

肿瘤供养血管的结扎也存在争议。CVL是CME的一个基本要素,它确保在中央方向彻底切除所有的区域淋巴引流。据欧洲CME和日本结肠癌手术指南[1,5],应该在根部结扎肿瘤供血血管,邻近的淋巴结应该和标本一起整块切除。但在根部游离这些血管可能损伤内脏神经。在主动脉和肠系膜上动脉(superior mesenteric artery,SMA)附近游离可能损伤腹下神经丛,引起严重腹泻。而在腹主动脉前结扎肠系膜下动脉(inferior mesenteric artery,IMA)可能引起性功能障碍和排尿功能障碍,所以如果这些区域没有淋巴转移,最好在SMA或主动脉前1 cm进行结扎。右半结肠的淋巴引流止于肠系膜上静脉(superior mesenteric vein,SMV)前,,没有必要清扫其左侧的SMA附近。所以,右半结肠切除应该沿着SMV,在其前方进行[6]。

同样的,在IMA附近切除转移淋巴结也能改善预后,报道局部复发率不到5%[1,7]。技术上,即使不能切除所有IMA根部的淋巴结,在胰腺下缘切断肠系膜下静脉(inferior mesenteric vein,IMV)和切断IMA也可以获得较长肠管,使吻合无张力。类似的,切断左结肠动脉也可以增加结肠的长度。回结肠动脉(ileocolic artery,ICA)从SMV后方经过的发生率为79%[8],将结肠向左上牵拉从后方暴露ICA,这样可多切除约28 mm的ICA[8]。但前文已提到,这种多切除可能没有必要[6]。

根据CME原则,当右半结肠原发灶为T3或T4,建议一并切除幽门下淋巴结、胃网膜血管旁和胰头前淋巴结。同样的,在横结肠的进展期肿瘤,肝曲、幽门下、胃网膜的淋巴结都被视为区域淋巴结,淋巴扩散的途径也可能向肝十二指肠韧带、脾脏附近变异。

2 腹腔镜手术与CME

CME的手术原则虽然是基于开腹手术提出来的,但腹腔镜CME也可以取得和开腹CME同样的效果[7,9],最近的研究表明,腹腔镜手术并发症更少[10]。在开腹手术,从外侧向中间入路进入Toldt's间隙相对容易,而腹腔镜手术最常用的中间入路是否能取得同样的清扫效果尚存争议[10]。横结肠肿瘤、巨大肿瘤、T4肿瘤(尤其是T4横结肠癌)、或高BMI患者是否应行腹腔镜手术尚存争议[7]。当肿瘤穿孔突破浆膜,气腹可能引起肿瘤细胞扩散,但文献并没有对这个假设取得一致意见。这些限制并不是绝对的。

doi:10.11659/jjssx.12E014018
[收稿日期] 2014-12-18 [修回日期] 2015-01-09

3 淋巴结转移与 CME

尽管已知和肿瘤体积、肿瘤侵犯深度、分化程度等多因素相关,但结肠癌转移的时间和模式仍然不是很清楚[11]。肿瘤可通过淋巴、血管、神经和直接侵犯等途径扩散。目前对于血管、神经的扩散转移还缺乏全面的研究。手术最关注的是淋巴结转移。

手术中仅靠视诊和触诊并不能完全判定淋巴结是否存在转移,所以应切除中央血管区的淋巴结,切缘应为阴性。近来有报道显示部分没有淋巴结转移的患者,例如 TNM II 期患者,也能从 CME 中获益[12]。可能阴性淋巴结内存在某些神秘的肿瘤细胞,或常规检查无法测出的未知变化,或一些尚不清楚的免疫进程等引起肿瘤转移[13]。可以推论,多种因素影响到淋巴结转移的检测继而影响了肿瘤的分期[14]。

3.1 中央淋巴结转移的肿瘤学意义

3.1.1 中央(D3)淋巴结转移 D3 淋巴结转移在右半结肠癌、横结肠右侧段癌研究得最多。D3 转移率 0 ~ 5.8%,最高达 11%[15]。回顾研究表明左半结肠切除时肠系膜下动脉旁淋巴结转移小于 5%[16]。在结肠癌位置未分类的研究资料中,D3 淋巴结的跳跃性转移为 0.8% ~ 2%[17-18]。两项研究取得较相似的结果:切除的所有淋巴结中有 18% 为跳跃性转移的淋巴结[17-18]。如果施行高质量的 D3 切除术以彻底清扫相关的尖端淋巴结,那么就可能改善预后。

3.1.2 淋巴结内微转移灶和游离肿瘤细胞 微转移灶是指淋巴结内通过特殊染色方法检测到的直径小于 2 mm 的肿瘤聚集。游离肿瘤细胞则是指淋巴结内直径小于 0.2 mm 不能被普通方法检测到的转移灶。当在标本中检测到它们时,TNM I ~ II 期的肿瘤可能就会重新划入 III 期[13]。CME 手术对微转移灶的切除或许可以解释为什么部分 TNM II 期患者可以从 CME 获益[13,17]。运用分子检测技术发现,在 55 个肿瘤标本中,组织学技术检测阴性的 111 个淋巴结中有来自 3 例患者共 9 个淋巴结发生了转移,发生率为 8.1% (9/111),中央淋巴结跳跃性转移发生率为 5.6% (3/55)[17]。尽管认为系膜中的游离肿瘤细胞有重要意义[19-20],但其与预后的关联性仍遭质疑[21],在 UICC 的 TNM 分期第 7 版中,微小转移灶仍被分为 N1C。

3.1.3 获得的淋巴结数目 手术标本包含的淋巴结数目一直是热门话题。2000 年左右医学界开始推荐切除的淋巴结数目大于 12,切除的淋巴结数目越多预后越好。如今在高质量的结肠切除术中找到淋巴结数目也越来越多。尽管如此,所获得的淋巴结多少能否成为衡量手术质量的指标仍存争议[14],因为病理科医师可能并不能找出标本中的所有淋巴结。病理学家应用了不同方法来提高淋巴结的检出率:如脂肪清除技术、GEWF 溶液(冰醋酸 - 乙醇 - 水 - 福尔马林溶液)固定技术、亚甲蓝血管注射等。在年轻患者能比老年患者获得更多的淋巴结,推测部分原因是他们有更强大、有效的免疫系统[14]。在右半结肠中微卫星不稳定性更常见,检出的淋巴结更多。所以能在标本中找到多少淋巴结有许多不确定因素,淋巴结数目也不能作为一个可信赖的预后指标。除非病理切片和报告的质量得到改善,否则只能谨慎地理解淋巴结数目的肿瘤学意义。

阳性淋巴结数与从切除标本中的全部淋巴结数之比,称为淋巴结阳性比率(lymph node ratio, LNR)。在 TNM III 期患者中,LNR 被推荐为一个比淋巴结数目更好的预后指标[22]。然而切除的标本越大范围越宽,就可能找到越多的阴性淋巴结,LNR 可能被不相关的淋巴结减低[4,23]。当考虑到这些指标的意义时,很多因素需要好好评估。

3.2 淋巴管方向的扩散

淋巴管和淋巴结在胚胎发育时随动脉一起分布到各个器官,所以应该沿着供养或邻近病变肠管的动脉进行淋巴结清扫,应该关注肿瘤近端远端和中央血管 3 个方向。日本外科界对此 3 个方向的切除范围进行了精确地描述和规定[5]。在肠轴方向只观察到 N1(5 cm 内)和 N2(10 cm)的肠旁淋巴转移[18]。如果两端供血动脉距肿瘤距离相等,那么近端远端动脉旁的淋巴结都可能转移[5]。

沿中央血管方向的淋巴管及淋巴结都应切除,区域淋巴结被分为 3 站:靠近结肠旁的为 D1,系膜或中间淋巴结为 D2,中央血管旁的为 D3。作为 CME-CVL 原则的一部分,包括 D3 在内的区域淋巴结都应被切除。然而,D3 淋巴结并没有精确定义,解剖术语也时常在改变[24]。与仅依靠肿瘤体积、术中触诊决定切除清扫范围,更随意、个性化的传统手术方式相比,CME-CVL 是一个更能在大多数结肠癌手术中应用的更优的手术策略。在 pT1 肿瘤患者,淋巴转移的风险较小,切除的范围可以小一些但应遵循 CME 原则。

结肠血管存在变异性,肿瘤细胞可能通过这些血管伴行的淋巴管和淋巴结转移。有患者幽门下血管区与右半结肠区的血管相交通,或是部分患者胃网膜血管与结肠系膜血管在大网膜后方吻合。幽门下淋巴结和胃网膜淋巴结并不是通常意义上的结肠引流区域淋巴结。然而在升结肠和横结肠癌,幽门下淋巴结仍可能转移,切除这些淋巴结将使患者获益。

4 血管外侵犯和神经周的侵犯

据报道[25]的血管外侵犯(extramural vascular invasion, EMVI)和神经周的侵犯(perineural invasion, PNI)发生率相对较低,为 25 ~ 34%,但如何检出这两种扩散方式也受多种因素影响,比如肿瘤的取材、免疫组化或者染色方法(苏木素、伊红或弹性蛋白)的影响等。在 TNM IV 期患者,这些因素的改善可能把血管外和神经周的侵犯发生率提升到 54%。然而,目前还不能完全在 IV 期患者的标本中检测所有的大小血管,所以目前尚不清楚能否因 CME-CVL 手术清扫这些血管转移而使得患者获益。PNI 的发生也是多变的,目前病理检测也不能详细显示,也许免疫组化方法能帮助 PNI 的检出,比如 S100。

5 TNM IV 期和 CME

晚期患者尽管已经发生了引流区域外的淋巴结转移,但切除这些淋巴结仍能使部分患者受益。部分有血管变异的患者,结肠肝曲血管与胃十二指肠或胃网膜血管有交通,这些血管决定了扩大切除术的范围。尽管被一些学者提倡,但目前还没有针对所有结肠癌患者的有关胃网膜淋巴结转移的正式评估。

这些淋巴结是否应划入 IV 期淋巴结和是否只有在怀疑有转移时才切除,目前还存争议。有研究报道,和其他远处转移相比,切除这些转移能轻度改善预后[26]。为取得 R0 切除,更倾向于 CME 同时或二期手术切除远处转移病灶。姑息切除仍然有可能使患者获益[27]。

6 关于 CME 的冷静声音

CME 一经提出,因其在解剖学、病理学显而易见的优势,且有类似的 TME 的巨大成功在前,很快在世界范围内受到热烈推崇,欧洲不少医院都对全部结肠癌患者实行 CME 手术,而完全放弃了传统的结肠癌根治术。然而,也有一些学者认为目前的证据尚不足以把 CME 作为结肠癌的标准术式。Willaert 等[28]通过严格分析 CME 与标准 D2 切除术的临床资料,提出 4 点疑问:①行结肠系膜非完整切除的结肠癌手术后的局部复发并不像非 TME 直肠癌术后那么多见,并且通常伴远处转移;②尽管 CME 可提高淋巴结切除数目和分期的精确性,尽管目前观察到淋巴结数目和预后存在某种联系,但实际上混杂着许多临床变异因素;③一些研究表明区域淋巴结转移早期即随机发生而并非逐步阶梯式的发生,所以同其他的消化道肿瘤一样,对照研究并未显示出更彻底的淋巴清除术与生存收益有明确关系;④CME 可能增加手术时间,有损伤主要血管和自主神经的风险。所以在 CME 成为结肠癌标准术式之前,需要更多的临床随机对照试验证据来证实 CME 能确定地改善患者预后。

7 展望

CME 通过严格定义手术范围,标准化 D3 切除术,关注结肠血管的变异性,可彻底切除区域淋巴结及潜在转移,提高了结肠癌手术和标本质量,显示了肿瘤学的优势。欧洲及日本一些著名学者甚至建议所有的 TNM II ~ III 期结肠癌患者都应行遵照 CME 原则的切除术,即使有局部或远处转移的 IV 期患者也遵循 CME 原则行同时或分次手术。CME 从理论上可提高肿瘤的疗效,但目前还需要更多的临床随机对照试验来证实其确切的预后优势。病理学报告可能需要包括图片资料和高质量的标本评估,比如淋巴结数目和 LNR、切除的系膜面积和中央血管长度等。随着更多方法应用,在标本中找到淋巴结能力的增强,CME 的优势愈加明显。在目前几乎所有的高质量的 CME 手术报道中,开腹手术和腹腔镜手术效果相同,足够的训练和丰富的经验可减少并发症。可以相信,同推广 TME 明显提高了直肠癌手术的质量和预后类似,CME 的广泛开展也很可能进一步提高结肠癌手术的水平。

[参考文献]

[1] 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 – 364.

[2] West NP, Hohenberger W, Weber K, et al. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(2): 272 – 278.

[3] 叶颖江, 王 彬. 对完整结肠系膜切除理念的再认识——在质疑声中完善与成熟[J]. 中华胃肠外科杂志, 2012, 15(10): 1005 – 1007.

[4] West NP, Kobayashi H, Takahashi K, et al. Understanding optimal colonic cancer surgery: comparison of Japanese D3 resection and European complete mesocolic excision with central vascular ligation[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(15): 1763 – 1769.

[5] Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Classification of Colorectal Carcinoma (2nd English edn). Kanehara, Tokyo, 2009.

[6] SØndenaa K, Quirke P, Hohenberger W, et al. The rationale behind complete mesocolic excision (CME) and a central vascular ligation for colon cancer in open and laparoscopic surgery[J]. Int J Colorectal Dis, 2014, 29(4): 419 – 428.

[7] Storli KE, SØndenaa K, Furnes B, et al. Outcome after introduction of complete mesocolic excision for colon cancer is similarl for open and laparoscopic surgical treatments[J]. Dig Surg, 2013, 30(4 – 6): 317 – 327.

[8] Spasojevic M, Stimec BV, Fasel JF, et al. 3D relations between right colon arteries and the superior mesenteric vein: a preliminary study with multidetector computed tomography[J]. Surg Endosc, 2011, 25(6): 1883 – 1886.

[9] Ding J, Liao G, Xia Y, et al. Medial versus lateral approach in laparoscopic colorectal resection: a systematic review and meta-analysis[J]. World J Surg, 2013, 37(4): 863 – 872.

[10] Poon JT, Law WL, Fan JK, et al. Impact of the standardized medial-to-latearal approach on outcome of laparoscopic colorectal resection[J]. World J Surg, 2009, 33(10): 2177 – 2182.

[11] Morikawa T, Tanaka N, Kuchiba A, et al. Predictors of lymph node count in colorectal cancer resections[J]. Arch Surg, 2012, 147(8): 715 – 723.

[12] Rosenberg R, Engel J, Bruns C, et al. The prognostic value of lymph node ratio in a population based collective of colorectal cancer patients[J]. Ann Surg, 2010, 251(6): 1070 – 1078.

[13] F? rden AE, Sjo OH, Bukholm IR, et al. Lymph node micrometastases and isolated tumor cells influence survival in stage I and II colon cancer[J]. Dis Colon Rectum, 2011, 54(2): 200 – 206.

[14] Storli K, Lindboe CF, Kristoffersen C, et al. Lymph node harvest in colon cancer specimens depends on tumour factors, patients and doctors, but foremost on specimen handling[J]. APMIS, 2010, 119(2): 127 – 134.

[15] Park IJ, Choi GS, Kang BM, et al. Lymph node metastasis patterns in right-sided colon cancers: is segmental resection of these tumors oncologically safe? [J]. Ann Surg Oncol, 2009, 16(6): 1501 – 1506.

[16] Titu LV, Tweedle E, Rooney PS. High tie of the inferior mesenteric artery in curative surgery for left colonic and rectal cancers[J]. Dig Surg, 2008, 25(2): 148 – 157.

[17] Merrie AEH, Phillips LV, Yun K, et al. Skip metastases in colon cancer: assessment by lymph node mapping using molecular detection[J]. Surgery, 2001, 129(6): 684 – 691.

[18] Tan KY, Kawamura YJ, Mizokami K, et al. Distribution of the first metastatic lymph node in colon cancer and its clinical significance[J]. Colorectal Dis, 2010, 12(1): 44 – 47.

·临床与实践·

细针穿刺细胞诊断乳腺肿块性质的临床应用价值

Clinical application value of FNA in the diagnosis of the breast lumps

张 艳[1],李华强[2],潘永霞[3] (1. 开县人民医院病理科,重庆 开县 405400;2. 巴南区人民医院病理科,重庆 401320;3. 巴南区人民医院神经内科,重庆 401320)

[摘 要] **目的** 探讨细针穿刺细胞学(fine needle aspiration,FNA)确诊乳腺肿块性质的临床应用价值。**方法** 回顾分析开县人民医院 415 例乳腺肿块细针穿刺结果及组织学对照。**结果** 415 例乳腺肿块患者行细针穿刺细胞学检查中发现乳腺癌 112 例,纤维腺瘤 180 例,其他良性病变共 123 例。415 例均有组织学对照,确诊乳腺癌 117 例,本组数据统计细胞学诊断乳腺癌(乳腺癌及可疑乳腺癌)的准确率 95.7%,假阴性率 4.3%。**结论** 针吸细胞学操作简便,且诊断准确率高,可作为医院检查乳腺肿块的常规项目。

[关键词] 穿刺;乳腺肿块;细胞学

[中图分类号] R737.9 [文献标识码] B [文章编号] 1672-5042(2015)02-0215-02

近年来乳腺癌的发病率越来越高,且有明显年轻化趋势[1-3],严重影响了女性的身心健康[4-5]。因此,对乳腺疾病的早期诊断及治疗越来越重要。乳腺位于身体表面,发生病变时常常出现肿块,所以患者能早期发现[6]。现在最重要的问题是确定肿块的性质。临床普遍开展有 X 线、B 超、红外线、钼靶等方法进行检查,但这些方法对乳腺肿块性质的判定缺乏可靠性[7]。细针穿刺细胞学却具有独特价值,特别是对于乳腺癌的确诊更具诊断意义[8]。现对我院 2012 年 1 月至 2013 年 12 月进行乳腺肿块细针穿刺的临床资料进行回顾性分析,以评价细针穿刺细胞学对乳腺肿块性质的诊断价值,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

415 例患者中女性 403 例,男性 12 例,年龄 17 ~ 83 岁,平均 47.3 岁,肿块直径 0.5 ~ 8 cm,肿块位于外上象限 210 例,外下象限 103,内下象限 67 例,内上象限 18 例,乳晕区 17 例,腋下有明显(直径大于等于 1 cm)肿大淋巴结 23 例。

1.2 方法

患者经初诊后,具有穿刺适应证来我科进行穿刺检查。全面了解患者身体状况及相关病史,并向患者简单介绍穿刺检查过程,稳定患者情绪,并签署细针穿刺检查知情同意书。患者一般取坐位或平躺位,仔细触诊肿块,了解肿块的大小、边界、

doi:10.11659/jjssx.06E014096

[通讯作者] 李华强,E-mail:346151245@qq.com

[收稿日期] 2014-06-01 [修回日期] 2014-06-11

[19] Ueno H, Mochizuki H, Shirouzu K, et alJSCCR. Multicenter study for optimal categorization of extramural tumor deposits for colorectal cancer staging[J]. Ann Surg, 2012, 255(4): 739 - 746.

[20] Ueno H, Mochizuki H, Shirouzu K, et al. JSCCR. Actual status of distribution and prognostic impact of extramural discontinuous cancer spread in colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(18): 1 - 7.

[21] Nagtegaal ID, Quirke P. Colorectal tumour deposits in the mesorectum and pericolon; a critical review[J]. Histopathology, 2007, 51(2): 141 - 149.

[22] Storli KE, SØndenaa K, Bukholm IRK, et al. Overall survival after resection for colon cancer in a national cohort study was affected by TNM stage, lymph node ration[J]. Int J Colorectal Dis, 2011, 26(10): 1299 - 1307.

[23] Kobayashi H, Enomoto M, Higuchi T, et al. Clinical significance of lymph node ratio and location of nodal involvement in patients with right colon cancer[J]. Dig Surg, 2011, 28(3): 190 - 197.

[24] 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.

[25] Horn A, Dahl O, Morild I. Venous and neural invasion as predictors of recurrence in rectal adenocarcinoima[J]. Dis Colon Rectum, 1991, 34(9): 798 - 804.

[26] Kobayashi H, Mochizuki H, Sugihara K et al. Characteristics of recurrence and surveillance tools after curative resection for colorectal cancer: a multicenter study[J]. Surgery, 2007, 141(1): 67 - 75.

[27] Hida K, Hasegawa S, Kinjo Y, et al. Open versus laparoscopic resection of primary tumor for incurable stage IV colorectal cancer: a large multicenter consecutive patients cohort study[J]. Ann Surg, 2012, 255(5): 929 - 934.

[28] Willaert W, Ceelen W. Extent of surgery in cancer of the colon: Is more better? [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(1): 132 - 138.

(编辑:杨 颖)