

Current Trend of Lymph Node Dissection for Esophageal Cancer and New Concept: Total Mesoesophagus Excision

Zesen Du, Junhui Fu*

Department of Oncology Surgery, Shantou Central Hospital, Affiliated Shantou Hospital of Sun Yat-sen University, Shantou
Email: *Fjh464@163.net.

Received: Jul. 27th, 2012; revised: Aug. 3rd, 2012; accepted: Oct. 19th, 2012

Abstract: Systemic lymph node dissection helps increase the radical resection rate and the distant prognosis of esophageal cancer. Total mesoesophagus resection is a new concept based on embryology and anatomy of mesoesophagus which emphasize complete dissection including esophagus and peripheral vessels and fatty tissue. It is hoped to become quality control standard of esophagectomy.

Keywords: Esophageal Neoplasm; Mesoesophagus; Esophagectomy

食管癌淋巴结清扫的沿革及新概念：食管全系膜切除

杜泽森, 傅俊惠*

广东省汕头市中心医院肿瘤外科, 中山大学附属汕头医院, 汕头
Email: *Fjh464@163.net.

收稿日期: 2012年7月27日; 修回日期: 2012年8月3日; 录用日期: 2012年10月19日

摘要: 对食管癌进行系统性的淋巴结清扫是提高手术根治率及术后长期生存率的关键, 改善外科治疗的长期效果。食管全系膜切除是基于食管系膜的组织胚胎学、解剖学特点提出的新的概念, 强调完整的切除食管及其周围血管、脂肪组织, 有望成为食管癌手术的质量控制标准。

关键词: 四食管肿瘤; 食管系膜; 食管癌切除术

1. 引言

手术是食管癌目前最为可靠且主要的治疗方法。规范地手术操作和彻底地淋巴结清扫是影响患者康复和预后的关键所在^[1]。最近大宗病例报道, 食管癌患者5年生存率可达到42%^[2], 这与手术清扫彻底性的提高密切相关。

Heald^[3]1982年提出和应用直肠全系膜切除(total mesorectum excision, TME), 有效地提高了直肠癌手术根治性及术后5年生存率。受到TME的启示, 作者认为食管癌也同样需要一个新的治疗理念来指导, 对食管癌切除术中食管系膜微创解剖进行研究, 把食

*通讯作者。

管及其周围的系膜组织当作一个解剖单位予以切除, 并定义为食管全系膜切除(total mesoesophagus excision, TME), 该项研究经广东省医学情报研究所2012年4月查新结果(卫生部医药卫生科技项目查新咨询报告书编号440111201219818k), 目前国内外未见类似的研究, 认为具有创新性实用性。

2. 食管癌淋巴结清扫术的沿革及现状

由于术者对食管癌理解的差异和长期的临床经验, 对淋巴结清扫主要持两种不同观点: 一种认为食管癌不仅仅是局灶性病变(local disease), 而更应作为包括颈部、纵隔以及上腹部在内的“区域性疾病

(local-regional disease)”^[4]，理论上通过扩大淋巴结清扫范围，切除潜在的转移灶，减少癌细胞的残留，可以降低复发率，提高生存率。故极力推崇颈、胸、腹三野清扫术，日本 70% 的医院均采用此术式。另一种观点认为，临床诊断的食管癌多属中晚期，故认为食管癌淋巴结转移是肿瘤系统性转移的信号，淋巴结清扫只起到诊断的作用，任何手术都只能是姑息性的。早期欧美学者多数认为，食管癌较早期就有潜在转移灶，非区域性淋巴结及远处转移发生率高，应视作“全身性疾病(systemic disease)”，应以辅助治疗为主^[5,6]，手术范围应缩小，淋巴结清扫范围应以原发灶周围为主^[7]，过多的淋巴结清扫只能增加手术创伤，损害了大量淋巴免疫功能，对提高术后 5 年生存率并无益处，食管癌治疗效果的提高有赖于恶性肿瘤系统性治疗方面的发展与突破。但是，自从上世纪 90 年代开始，欧洲多家著名的临床医疗中心先后加入了淋巴结清扫术的研究行列，并取得了与日本相似的结果^[8,9]，因此观念逐渐改变，越来越重视淋巴结的清扫。根据 1994 年国际食管疾病协会的制定，目前食管癌根治性淋巴结清扫分为标准淋巴结清扫(standard lymphadenectomy)、扩大的淋巴结清扫(extended lymphadenectomy)、总淋巴结清扫术(total lymphadenectomy)及三野淋巴结清扫(three-field lymphadenectomy)四种^[10]。

2.1. 标准淋巴结清扫

传统的食管癌手术仅仅注重食管病灶的切除，淋巴结清扫仅限于肉眼明显肿大的食管旁淋巴结。因此，经左胸后外侧切口入路行标准淋巴结清扫是国内最常见的食管癌术式，由于其对胸下段食管提供良好显露，且主动脉显露良好，对与主动脉关系密切的食管癌切除相对安全，通过切开左侧膈肌的切口也容易直视下将胃纳入胸腔内吻合。但是由于主动脉弓、左侧颈总动脉、锁骨下动脉的遮挡，无法对右上纵隔(左右两侧气管食管沟和喉返神经旁)及颈胸交界部的淋巴结予以清扫。朱坤寿^[11]等发现，食管癌患者术后出现下颈上纵隔的淋巴结复发的概率为 47.7%，为淋巴结转移复发的主要部位，与国内外报告结果相似。这说明标准淋巴结清扫是十分局限的，以标准淋巴结清扫为主的左胸后外侧切口入路的食管癌手术治疗效

果近 30 年内没有明显进步，5 年生存率一直徘徊在 30%~40% 之间。

2.2. 剖右胸、腹 Ivor-Lewis 扩大(或完全)淋巴结清扫

由于右侧开胸避开了主动脉弓的遮挡，方便清扫上纵隔的淋巴结，锁骨平面下的食管旁淋巴结一般都能清扫干净；气管膜部、隆突、奇静脉、左右喉返神经及胸导管均在直视下，易于解剖及处理；不切开膈肌，对术后呼吸功能的影响小；不过弓，对心血管的影响小。虽然需要重新摆体位和消毒，手术时间稍延长，但清扫淋巴结比传统左胸入路更为彻底，因此，剖右胸、腹行扩大(或完全)清扫是目前国内外较为推崇的术式之一。上海胸科医院的一项前瞻性研究结果表明^[12]，胸腹二野淋巴结清扫与传统左胸标准淋巴结清扫相比，可明显提高转移淋巴结检出率、手术病理分期准确率及手术根治率；虽然手术时间延长，但术中出血量及术后并发症发生率和病死率并无明显升高。目前国内越来越多的单位采用 Ivor-Lewis 术式，行较完整的二野淋巴结清扫术，取得了较好的效果。部分单位报道^[13,14]，患者术后 5 年生存率达 49.2%~54.8%，与传统左胸手术治疗效果相比，提高了 10%~20%。

2.3. 颈、胸、腹三野清扫术

食管癌三野淋巴结清扫术最早由日本学者于 20 世纪 80 年代提出，其清扫的范围除与二野有相同的纵隔、上腹部两个区域外增加了中、下颈部的淋巴结清扫，具体清扫范围均包括：a) 颈部淋巴结：颈段气管食管旁淋巴结、双侧锁骨上淋巴结；b) 上纵隔淋巴结：左右喉返神经旁、上段食管旁、上段气管旁、奇静脉旁淋巴结；c) 中纵隔淋巴结：中段食管旁、隆突下、左右总支气管旁、后纵隔淋巴结；d) 下纵隔淋巴结：下段食管旁、膈肌旁、下肺韧带旁淋巴结；e) 上腹区淋巴结：贲门旁、胃小弯、胃左动脉旁淋巴结。提倡三野清扫的学者认为，三野清扫能提高手术的分期、减少局部复发率、提高生存率及生存质量。有学者认为^[15,16]，胸段食管癌临床隐性颈淋巴结转移的发生率可达 14%~35%，而二野清扫术对此部分淋巴结清扫的遗漏，是术后出现颈部淋巴结复发的主要原

因，三野清扫术能提高手术的分期，并减少局部复发率，据 Kato 等^[17]报道，三野清扫后淋巴结复发率由 23% 降至 11%。目前关于三野清扫术的研究大多为回顾性，随机前瞻性的研究主要有两组，一组为 Kato^[18]报道 150 例食管癌患者中，三野清扫与二野清扫相比，五年生存率由 33.7% 提高到 48.7%；另一组为 Nishihira^[19]报道共 264 例患者，随机为三野清扫组和二野清扫组，5 年生存率为 66.2% 与 48%。

然而，三野淋巴结清扫术的术后并发症明显增多，主要表现在呼吸道并发症及喉返神经损伤，这是制约三野清扫术发展与普及的主要原因。颈段食管旁双侧喉返神经链淋巴结是颈部淋巴结清扫的重点区域，此处的操作易引起喉返神经一过性功能损伤，所造成的吞咽活动异常及声门关闭障碍可导致反复的吸入和肺部感染，严重者甚至引起窒息。喉返神经损伤引起的声音嘶哑也对患者的生活质量造成很大影响。由于手术者操作习惯的不同及操作经验原因，盲目的三野清扫往往只增加手术创伤及并发症，而无法对患者预后生存做出原本应有的贡献。故有学者提出“选择性三野淋巴结清扫”，仅对颈部淋巴结转移高危患者进行针对性清扫，避免无谓的扩大手术。Nakagawa^[20]等提出只对胸上段肿瘤进行颈清扫；方文涛等^[21]认为，超声判断颈淋巴结转移的敏感度和准确性为 82% 和 95%，提倡超声指导下进行选择淋巴结清扫；Noguchi 等^[22]提倡对于胸段食管癌患者，一期手术不作颈部淋巴结清扫，仅在二野清扫术后发现上纵隔淋巴结转移的病例于术后三周附加颈部淋巴结清扫，可使食管癌病人获益。这是一种类似于“前哨淋巴结”的概念，但由于食管癌跳跃性转移的特点，初步研究结果并不理想。所有这些都是为了保证手术根治性的同时降低手术风险，使治疗更为合理而出现的新趋势。

理论上，如果在切除病灶的同时，能够彻底清扫食管引流范围内的受累淋巴结，将会大大的提高手术的治愈机会。因此，三野清扫是食管癌理想的术式。但现实中，三野清扫所带来的并发症是无法忽视的，因此，这也是提倡二野清扫的原因。笔者认为，食管癌清扫范围的争议已久，目前并无统一术式。尽管各项术式的优劣至今尚无定论，但肿瘤外科的基本原则应该得到足够的重视，即最大限度地切除肿瘤组织，

最大限度地保留正常组织和功能。根据食管癌淋巴结转移的解剖和生物学行为特点，并结合患者的病情和医院的技术水平，选择规范、合理的清扫，制定个体化的治疗方案，是提高食管癌疗效的关键。

3. 食管全系膜切除概念的提出

临床医学的进步，往往是由于临床医生对于某疾病治疗的现状的不满意，发现问题，在临床实践中提出新的概念，再通过大量的临床实践进行验证，从而改善治疗的效果，我们称之为“概念带来的进步(terminology-driven improvements; concept-driving change)”^[23]。

近年来直肠癌外科的治疗取得重大的进步，很大程度上归功于直肠癌全系膜切除(total mesorectal excision, TME)概念的提出与应用。Heald 于 1982 年将直肠后方包裹在盆腔脏层筋膜之内的脂肪组织、神经血管和淋巴结等定义为直肠系膜，并将直肠及其系膜视为一个解剖单位完整切除，显著降低了直肠癌术后局部复发率，改善了预后，目前已得到广泛的应用，并且成为了直肠癌手术的质量控制标准。正如直肠全系膜切除的提出为直肠癌的手术发展带来革命性的进步一样，食管癌同样需要一种原则性的概念及思想来指导临床的发展。食管全系膜切除是基于食管的组织胚胎学、解剖学特点，在三野清扫的基础上提出的更为细致的新的概念。

3.1. 食管系膜的组织胚胎学基础

3.1.1. 食管的发生分化

消化道属于内胚层组织。胚胎发育第 3 周末时，当胚体由盘状卷折成圆柱形时，内胚层被卷入胚体内，形成原始消化管。食管由原始消化管的前肠口侧部分分化而来。胚胎初期，前肠的大部分为胃所占据，食管很短，但随着心脏的下移，呼吸器原器官转化为肺，后者发生膨胀，使原本很短的食管，急速生长为纵长的组织。因此，也就产生了以后血管系、淋巴系上下方向扩展的不同。

3.1.2. 食管血管淋巴神经系统的发生分化

食管是位于第 6 鳃弓远端的组织。它在发生阶段位于第 6 动脉弓即动脉导管的远端，但随着发育，逐渐向近端移行，这是食管血管神经的支配向上下两方向扩展的原因。

原始前肠的血流，主要来自腹腔动脉。而食管由于向前肠的近端急速发展，因而既接受腹腔动脉的供血，也接受来自上方的供血。食管接受来自上下双方向的血管神经支配的这一特点，也同样存在于食管的淋巴系统，两者一同构成了食管系膜的内容物^[24,25]。

3.1.3. 食管系膜的发生分化

紧贴内胚层的脏器中胚层包围原始消化管，并在其背侧和腹侧逐渐向中线靠拢，最后相贴形成双侧膜状结构，称为原始系膜，分为腹系膜和背系膜。系膜的发生和演变使内脏器官在体腔内保持相对稳定的位置，并有一定的活动度，另外也是血管和神经进出内脏器官的通道。

原始系膜形成后，各段发生复杂的演变，有的不同程度保留，有的退化消失或与体壁愈合，从而决定了腹腔脏器的相对位置和活动度。

腹系膜的演变：由于咽和食管的上段没有体腔，故无系膜发生。十二指肠中部以下的腹系膜，在胚胎发育早期就退化消失了，故腹系膜只存在于食管中、下段，胃及十二指肠上段。由于心脏存在于食管腹系膜内，食管腹系膜又分为心背系膜和心腹系膜。人胚的心腹系膜很早就退化消失或并未发生，心背系膜存在一段时间后也退化消失，因此，人胚的心脏较早的游离于心包内，有利于心脏的外形改变及节律性搏动。肺最初发生于心脏背侧的食管腹系膜内，当两肺向背侧和两外侧扩展时，食管腹系膜夹于两肺之间，最后扩展形成纵隔。

背系膜的演变：食管背系膜较宽厚，其中包括除心、肺以外的胸部器官，以后演变成纵隔的背侧部和膈的一部分。

3.2. 食管系膜的解剖学特点

类似于直肠系膜，食管系膜可以认为是包裹在食管周围的脂肪组织、神经血管和淋巴结。由于食管并没有典型的浆膜层，仅有一层纤维膜及疏松结缔组织，且食管位于后纵隔内，走行从颈部到上腹部，其间广泛分布着许多淋巴网络，与同在纵隔内的大血管纵横交错，使其系膜构造复杂。临床解剖研究发现^[24]：食管的系膜分为颈部、胸部、腹部三段。颈部食管系膜分为左右两叶，以左右甲状腺下动脉为系膜根部，两侧喉返神经及区域淋巴结在系膜内沿着甲状腺下

动脉分布；胸部食管系膜在上中段食管与气管共有系膜，包含上纵隔左右喉返神经、支气管动脉及所引流淋巴结，而在胸下段则以食管固有动脉为根部，为关键切除部位；腹部食管系膜以膈下动脉和腹腔动脉为基部。

3.3. 食管全系膜切除的必要性

新版《食管癌规范化诊治指南》要求清除食管癌相应引流区域内淋巴组织，以保证手术切除的根治性^[26]。从食管系膜的解剖学的角度以及食管癌的生物特性来看，必须考虑横向切缘、纵向切缘及淋巴结清扫三个方面：由于胸段食管缺乏浆膜层，大多数患者就诊时肿瘤已浸润或超过食管外膜，故若肿瘤已累及胸膜、心包、奇静脉或胸导管等周边结构，横向切缘必须将病灶与受累结构一并切除，减少瘤床局部复发。其次，胸段食管鳞癌具有多中心起源的特点，而且由于食管黏膜下层具有丰富的纵向淋巴引流，肿瘤侵犯淋巴管后在远离原发瘤床的食管黏膜下形成转移灶，食管癌可以较早就有颈、腹部淋巴结转移，甚至多于胸内转移，这也是食管鳞癌特有的临床现象。因此，手术的纵向切缘应尽可能行食管次全切除，避免微小癌灶的残留。由于食管的粘膜层、粘膜下层和肌层均富有毛细淋巴管网，在粘膜下层及肌层形成淋巴管丛，粘膜层的毛细淋巴管网位于粘膜固有层，最为密集，具有环向及纵向流向的特点，并与粘膜下层的毛细淋巴管网相互交通。而粘膜下层毛细淋巴管网汇合而成的淋巴管相互吻合，进而形成粘膜下淋巴管丛，不仅横向发出集合淋巴管，直接穿过肌层注入局部淋巴结，还存在着垂直的纵向交通，通过淋巴结染色研究发现，这种纵向的淋巴流量甚至比水平方向的淋巴引流更为丰富。这种粘膜下循环途径，可以解释远距离远离原发病灶的跳跃性转移及食管癌周围淋巴结转移的现象。因此，即使是没有远处转移的食管癌也并非只是癌肿本身的局灶性病变，而更应视作包括颈部、纵隔及上腹部在内的区域性疾病。如果在切除肿瘤病灶的同时能够彻底清除食管系膜内的受累淋巴组织，则患者通过外科手术获得治愈的机会将大大增加。食管系膜在食管癌淋巴结清扫手术中的意义主要有两个：一是清扫根治性的保证，食管系膜内容物包括淋巴结及神经、血管、淋巴组织，从食管系膜的解剖学特点出发，其原则是沿着形成系膜两侧的筋膜

进行剥离，要点是在正确的剥离层内进行手术。最大限度的切除食管系膜，能够满足上述食管横向、纵向及淋巴结清扫要求，提高手术的根治性。二是手术创伤小，按照食管系膜的解剖学特点清扫，由于该手术层面主要是筋膜间隙，内主要为疏松结缔组织，仅有少数食管固有血管穿过，在此层面操作可减少出血及风险。

4. 总结与展望

淋巴结清扫是食管癌根治术中的重要组成部分。传统开左胸入路对于胸下段病灶切除暴露好，安全，但清扫范围仅局限于下纵隔及上腹部，无法清扫右上纵隔。开右胸 Ivor-Lewis 术式比开左胸术式清扫彻底，对右上纵隔及隆突等区域淋巴结直视下清扫，但手术时间延长，创伤较大。三野清扫的彻底性高，但创伤大，并发症发生率高是制约其发展的瓶颈及争议所在。食管全系膜切除是在三野清扫的基础上提出的更为细致的新的概念，强调寻找正确的解剖层面，将食管及食管系膜作为一个单位完整切除，理论上能够完全清扫食管癌引流淋巴组织，能够提高清扫的彻底性，从而降低复发率，改善预后。

直肠全系膜切除经过近 30 年大量临床实践和循证医学证据的积累，有了成熟的外科、解剖和病理学基础。而食管全系膜作为一个新的概念，目前国内外相关病理学、解剖学、胚胎学与临床学科的报道很少，需进一步研究探索及积累更多的循证医学证据。

参考文献 (References)

- [1] 赫捷. 食管癌综合治疗的现状与展望[J]. 中华胃肠外科杂志, 2012, 14(9): 657-659.
- [2] T. W. Rice, V. W. Rusch, H. C. Apperson, et al. Worldwide esophageal cancer collaboration. *Diseases of the Esophagus*, 2009, 22(1): 1-8.
- [3] R. J. Heald, E. M. Husband and R. D. H. Ryall. The mesorectum in rectal cancer surgery: The clue to pelvic recurrence? *British Journal of Surgery*, 1982, 69(10): 613-616.
- [4] K. Isono, S. Onada, K. Okuyama, et al. Recurrence of intrathoracic esophageal cancer. *Clinical Oncology*, 1985, 159(10): 49-60.
- [5] D. H. Ison, D. P. Kelsen. Combined modality therapy in the treatment of esophageal cancer. *Semi Oncology*, 1994, 21: 493-507.
- [6] D. P. Kelsen, D. H. Ison. Chemotherapy and combined modality therapy for esophageal cancer. *Chest*, 1995, 107(Supp1): 224-232.
- [7] J. R. Siewert, H. J. Stein. Lymph-node dissection in squamous cell esophageal cancer: Who benefits? *Langenbecks Archives of Surgery*, 1999, 384(2): 141-148.
- [8] T. Lerut, P. de Leyn, W. Coosemans, et al. Surgical strategies in esophageal carcinoma with emphasis on radical lymphadenectomy. *Annals of Surgery*, 1992, 216(5): 583-589.
- [9] N. K. Altorki, D. B. Skinner. Occult cervical nodal metastasis in esophageal cancer preliminary results of three-field lymphadenectomy. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 1997, 113: 540-544.
- [10] H. Fujita, S. Sueyoshi, T. Tanaka, et al. Optimal lymphadenectomy for squamous cell carcinoma in the thoracic esophagus: Comparing the short- and long-term outcome among the four types of lymphadenectomy. *World Journal of Surgery*, 2003, 27(5): 571-579.
- [11] 朱坤寿, 余志廉. 食管癌术后复发形式及其对策的探讨[J]. 福建医药杂志, 2000, 22(1): 38-39.
- [12] 方文涛, 陈文虎, 林强等. 食管癌的优化治疗[J]. 肿瘤, 2001, 21(6): 485-487.
- [13] 彭林, 陈利华, 李强等. Ivor Lewis 食管次全切除术和二野淋巴结清扫术及其对预后的影响[J]. 中国癌症杂志, 2003, 13(6): 574-576.
- [14] 吴昌荣, 薛恒川, 朱宗海等. 现代二野淋巴结清扫食管癌切除术的疗效分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2009, 31(8): 630-633.
- [15] K. Isono, H. Sato and K. Nakayama. Results of a nationwide study on the three-field lymph node dissection of esophageal cancer. *Oncology*, 1991, 48(5): 411-420.
- [16] H. Udagawa, H. Akiyama. Surgical treatment of esophageal cancer: Tokyo experience of the three-field technique. *Diseases of the Esophagus*, 2001, 14(2): 110-114.
- [17] H. Kato, Y. Tachimori, H. Watanabe, et al. Recurrent esophageal carcinoma after esophagectomy with three-field lymph node dissection. *Journal of Surgical Oncology*, 1996, 61: 267-272.
- [18] H. Kato, H. Watanabe, Y. Tachimori, et al. Evaluation of neck lymph node dissection for thoracic esophageal carcinoma. *Annals of Surgery*, 1991, 51(6): 931-935.
- [19] T. Nishihira, K. Hiramaya, S. Mori, et al. A prospective randomized trial of extended cervical and superior mediastinal lymphadenectomy for carcinoma of the thoracic esophagus. *The American Journal of Surgery*, 1998, 175(1): 47-51.
- [20] S. Nakagawa, T. Nishimaki, S. Kosugi, et al. Cervical lymphadenectomy is beneficial for patients with carcinoma of the upper and mid-thoracic esophagus. *Diseases of the Esophagus*, 2003, 16(1): 4-8.
- [21] W. T. Fang, W. H. Chen, T. Mao, et al. Selective three-field lymphadenectomy for thoracic esophageal squamous carcinoma. *Diseases of the Esophagus*, 2007, 20(3): 206-211.
- [22] T. Noguchi, S. Wada, S. Takeno, et al. Two-step three-field lymph node dissection is beneficial for thoracic esophageal carcinoma. *Diseases of the Esophagus*, 2004, 17(1): 27-31.
- [23] N. West, W. Hohenberger, P. Finan, et al. Mesocolic plane surgery: An old but forgotten technique? *Colorectal Disease*, 2009, 11(9): 988-989.
- [24] 王正康, 高桥孝, 徐文怀等. 肿瘤外科新手术[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2001: 98-108.
- [25] 姜宗来, 于伟勇, 张炎. 胸心外科临床解剖学[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2010: 161-165.
- [26] 中国抗癌协会食管癌专业委员会. 可切除食管癌的手术治疗原则. 食管癌规范化诊治指南[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2010: 36-50.