

文章编号 1006-8147(2021)01-0099-04

综述

主动脉旁淋巴结清扫术在进展期胃癌治疗中的研究进展

王昕宇 综述, 邓靖宇, 梁寒 审校

(天津医科大学肿瘤医院胃部肿瘤科, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060)

摘要 进展期胃癌常发生主动脉旁淋巴结转移。在临床研究 JCOG9501 否定主动脉旁淋巴结清扫术的预防性治疗的意义后, 其对进展期胃癌患者的益处尚存争议。研究发现, 主动脉旁淋巴结清扫术更适用于可手术治疗的高度怀疑主动脉旁淋巴结转移的进展期胃癌患者。而联合新辅助化疗、术后放化疗等综合治疗方式, 主动脉旁淋巴结清扫术体现了对患者更多的生存益处。相信随着多中心、多样本研究的开展, 主动脉旁淋巴结清扫术的优势会进一步体现。

关键词 胃癌; 主动脉旁淋巴结; 扩大淋巴结清扫术

中图分类号 R735.2

文献标志码 A

胃癌位列全球癌症相关死亡第2位^[1]。进展期胃癌主动脉旁淋巴结(para-aortic lymph node, PAN)转移率达8.5%~30.0%, 预后较差, 5年总体生存率(overall survival, OS)仅为10%^[2-4]。针对有PAN转移胃癌患者的治疗, 提出了主动脉旁淋巴结清扫术(para-aortic lymph node dissection, PAND)。然而, PAND的适应证、并发症以及收益目前仍存争议。此外, 相比传统姑息化疗, 如何更有效地联合化疗、放疗和手术等对进展期胃癌患者进行综合治疗也是临床研究的热点。

1 PAND的发展

1.1 主动脉旁淋巴结的解剖学范围及转移机制 日本胃癌处理规约将PAN划分为4组^[4]。即主动脉裂孔周围的No.16a1组淋巴结, 腹腔干上缘至左肾静脉下缘之间的No.16a2组淋巴结, 左肾静脉下缘至肠系膜下动脉上缘之间的No.16b1组淋巴结, 肠系膜下动脉上缘至腹主动脉分叉之间的No.16b2组淋巴结。

同时, 淋巴转移是胃癌主要转移途径, 约20%的早期和70%的进展期胃癌患者伴有淋巴转移。通常认为PAN转移有两种途径, 即通过胃滋养血管转移, 及通过腹膜后淋巴结和腹主动脉周围淋巴管转移^[5]。

1.2 PAND的提出和发展 20世纪60年代, 扩大淋巴结清扫术首先在日本提出。他们在胃切除术的基

础上对可疑转移的脾门、肝门、腹膜后和腹主动脉旁淋巴结进行清扫, 从而改善了患者生存。到20世纪80年代, 胃切除术联合D2及PAND被认为是进展期胃癌的标准治疗手术。然而, JCOG9501否定了PAND的预防性意义^[6]。随后, 日本专家将PAN转移定义为远处器官转移。近年来, 通过对进展期胃癌患者的综合治疗, PAND的意义被再次评价。

1.3 PAND的意义 PAND能否改善患者的长期生存和生活质量存在争议。一方面, PAND曾被认为是进展期胃癌的标准清扫术, 其手术风险也可接受, 但未提高OS。JCOG9501认为预防性PAND在患者长期生存和无复发生存中无更多获益^[6]。PAND虽未显著增加手术死亡率, 但术中出血量和时间增加, 患者OS无显著改善, 而对于PAN未转移患者, PAND无生存获益^[7]。因此, 更多医生认为PAN转移为远处器官转移而不能进行手术。目前, 胃切除术联合D2淋巴结清扫术是可切除进展期胃癌患者的标准治疗方式^[8]。另一方面, JCOG9501也有缺点, 如研究对象未考虑是否有PAN转移, PAND对PAN转移患者是否具有意义有待研究^[2]。理论上来说, 即使在PAN病理阴性的患者中, 也存在无法观察的微小淋巴结转移的可能性, 预防性PAND是可行的。临床研究发现, PAND可改善PAN病理转移阳性患者的OS^[9]。何裕隆^[10]发现对于T4期胃癌患者, D2联合PAND组OS显著优于行D2淋巴结清扫术组(28.1个月 vs. 17.2个月), 并且在同时具有淋巴结转移至第2站的患者中更为突出(40.8个月 vs. 12.6个月)。Han等^[11]证实, 送检超过30个淋巴结可改善行PAND后伴有PAN转移患者的OS。总之, PAND

基金项目 国家自然科学基金(81572372); 国家重点研发计划(2016YFC1303202, 2017YFC0908300)

作者简介 王昕宇(1995-), 男, 硕士在读, 研究方向: 胃部肿瘤; 通信作者: 邓靖宇, E-mail: dengery@126.com。

的价值与患者的选择及联合治疗密切相关,对适合患者行适当的治疗方案才能达到预期效果^[12]。

1.4 PAND 用于其他肿瘤 除胃癌外,PAND 也广泛应用于其他肿瘤。PAND 应用于子宫内膜癌、卵巢癌等,对妇科恶性肿瘤的临床分期、治疗和预后非常重要^[13]。在胆囊癌患者中,PAND 不会增加手术并发症的发生率,显著改善了长期 OS^[14]。近年来,PAND 越来越多地用于结肠癌,癌胚抗原水平较低和高分化的结肠癌患者获益更多^[15]。

2 PAND 的应用

2.1 PAND 的适应证 首先是高度怀疑 PAN 转移的患者。Manzoni 等^[16]报道肿瘤位于胃上 1/3 患者的 PAN 转移率高达 28.6%。在 T3 或 T4 期患者中,PAN 转移率达 18.3%和 28.6%。Lauren 分型为混合型或弥漫型患者的 PAN 转移率为 21.9%。因此,研究者定义同时具有这些特征的患者为“高风险因素患者”,这些“患者”PAN 转移率超过 50%,PAND 是必要的^[16]。多项研究发现胃上 1/3 癌、Borrmann 分型为Ⅲ型或Ⅳ型、高 N 分期患者发生 PAN 转移的可能性更大^[5,11]。而接受 D2 联合 PAND 治疗的胃上 1/3 癌患者获益更多^[17]。Zhou 等^[17]指出,肿瘤直径超过 5 cm 的患者 PAN 转移率显著增加。同时,病情进展状态也需要被考虑。Park 等^[18]发现,单发 PAN 转移患者的预后优于多发转移患者。多项研究发现,伴有 T4a 或 T4b 期且无远处转移的患者更适合 PAND^[5,10]。随着新辅助化疗的广泛发展,越来越多研究表明,新辅助化疗对选择合适的 PAND 患者具有重要意义。此外,患者的健康状况可以耐受手术,外科医生有手术经验等也是手术条件。

随着大量临床试验的开展,PAND 的适应证也得到初步发现。梁寒^[19]报道,PAND 可用于术前强化化疗后临床诊断为 PAN 转移或腹腔干淋巴结融合肿大的患者、转移仅限于 No.16a2 组和 NO.16b1 组或 N2 融合淋巴结转移无 PAN 转移的患者、胃食管交界部腺癌 Siewert Ⅱ、Ⅲ型的患者。

2.2 PAND 的禁忌证 PAND 的主要禁忌证是患者无法耐受手术、早期胃癌、PAN 融合、肝转移或其他远处器官转移、术前检查未提示 PAN 转移等。

3 PAND 的并发症

在胃癌术后常见并发症中,D2 联合 PAND 并未表现出较 D2 手术总体上的差异,但也易发生多种并发症^[4,7]。

3.1 术中影响 与 D2 淋巴结清扫术相比,D2 联合 PAND 切除范围大,对组织的损伤大。PAN 位于腹主动脉周围,有诸多动、静脉,在手术过程中容易损

伤血管,导致手术时间和失血量均较 D2 淋巴结清扫术增加^[20]。有报道 D2 联合 PAND 的平均手术时间为 423 min,而 D2 淋巴结清扫术为 263 min,D2 联合 PAND 术中平均失血量为 1 073 mL,而 D2 淋巴结清扫术为 418 mL^[4]。

3.2 淋巴漏与乳糜漏 主动脉旁区域富含淋巴管,术中损伤较易发生淋巴漏。淋巴漏主要表现为腹腔引流液 > 200 mL/d 并持续 1 周以上,引流液为非血性,检测结果为淋巴液且淀粉酶正常。多个报道发现,PAND 后淋巴漏的发生率高于 D2 淋巴结清扫术。而手术中损伤胸导管或主要分支淋巴管,淋巴管结扎不完全可能导致乳糜漏^[13]。PAND 后乳糜漏的发生率约为 1.2%~1.3%,并且有发现乳糜漏的发生率与切除的淋巴结数量呈正相关。

3.3 腹膜后损伤 PAND 后肠麻痹、顽固性腹泻和排气时间延长的发生率显著增加,这可能与手术损伤腹膜后交感神经有关^[4]。PAND 会彻底清除腹腔神经丛、肠系膜上动脉神经丛神经节及内脏大小神经,导致术后消化吸收功能受影响。此外,输尿管同样位于腹膜后,沿腰大肌内侧的前方垂直下降,走行于腹主动脉和下腔静脉外侧。当清扫腹主动脉旁淋巴结外侧群时,易伤及输尿管,但临床中对其报道较少。

4 PAND 在胃癌综合治疗中的应用价值

4.1 在进展期胃癌综合治疗中的必要性 胃癌较易发生原位复发和远处转移。Kaito 等^[2]发现,在完全和不完全 PAND 中均观察到 PAN 转移复发,表明再好的外科医生、再精细的系统性清扫都可能存在残余 PAN。理论上来说,术前新辅助化疗可清除部分肿瘤细胞和潜在转移,减少肿瘤体积,为手术提供更多的可能性,并筛选敏感化疗药物,提供术后化疗指导。有临床报道,术前化疗可减少肿瘤体积,为最初难以完全切除的肿瘤提供切除机会,切除率可增加 40%~50%,患者中位生存率也有所提高^[21]。Park 等^[18]发现,单独 PAN 转移患者对化疗的敏感性高于单一其他器官或多器官转移患者,特别是复发性 PAN 转移的敏感性优于原发性 PAN 转移。这一研究不仅说明进展期胃癌伴 PAN 转移是可化疗的,更说明在既往认为无法治疗的复发 PAN 转移是可以缓解的。同时,他们发现超过半数接受放疗的患者有继发其他部位转移,因此,化疗应作为进展期胃癌的首选治疗手段。Valentina 等^[22]发现,多模式治疗胃癌伴 PAN 转移患者,与单独手术相比,患者 OS 有很大程度上改善。总之,进展期胃癌的综合治疗是必要的,这可能为不可切除的患者提供手

术机会^[3,23]。

4.2 新辅助化疗方案的探索 新辅助化疗的系统临床研究开始于JCOG0001,该临床试验使用 70 mg/m² 伊立替康 day1、day15, 80 mg/m² 顺铂 day1 方案,随后行胃切除术联合 D2 加 PAND, 3 年 OS 为 27.0%,但因较高的相关死亡率而终止。JCOG0001 的化疗方案虽有利于患者生存,而高毒性导致难以推广。临床试验 JCOG0002 使用 2 个疗程的 S-1 [100~120 mg/(人·d)],发现 S-1 对患者有效但未达到预期效果。JCOG0405 使用 CS 方案 (60 mg/m² 顺铂 day8, 80 mg/m² S day1~21), 随后行胃切除术联合 D2 加 PAND, 与 JCOG0001 相比, 3 年 OS 高达 58.8%,无治疗相关死亡且化疗毒性较小,更适合临床使用并得到推广^[4]。JCOG1002 采用 DCS 方案,即 40 mg/m² 多西他赛 day1, 60 mg/m² 顺铂 day1, 40 mg/m² S-1 day1~14, 每日 2 次, 随后行胃切除术联合 D2 加 PAND。试验中,临床反应率达 57.7%, R0 切除率达 84.6%,化疗毒性在接受范围内,但较 JCOG0405 试验略高。因此, JCOG0405 试验 CS 方案仍认为是标准的新辅助化疗方案^[23]。然而,在 JCOG 1002 的长期研究中,采用 CS 方案进行术前化疗,后行胃切除术联合 D2 加 PAND,术后联合 S-1 化疗,显示出更好的 OS^[24]。Katayama 等^[25]通过对 JCOG0001 和 JCOG0405 的分析,认为 CS 方案是进展期胃癌伴广泛淋巴结转移患者较好的术前化疗方案。因此, JCOG 0405 试验 CS 方案被视为标准新辅助化疗^[23,26]。

此外,新辅助化疗的探索也在多中心开展。研究发现 CS 方案 3 年和 5 年 OS 高达 59% 和 53%, 3 级以上化疗毒性的发生率低,再次证明了该方案的实用性。XELOX 方案 (卡培他滨 1 000 mg/m², day1~14; 奥沙利铂 130 mg/m², day1; 每日两次) 也是广泛使用的化疗方案之一。Wang 等^[27]报道,在 XELOX 方案下接受化疗患者的中位无进展生存期为 10.0 个月, OS 为 29.8 个月,化疗毒性在可接受范围内。Bando 等^[28]发现 SOX 方案 (S-1 联合奥沙利铂) 较安全,并对所有年龄患者有效,尤其是老年患者。Katsura 等^[29]报道了 1 例 IV 期胃癌伴 PAN 转移患者,在接受 S-1、奥沙利铂和曲妥珠单抗联合全胃切除术及 PAND、胰体尾切除术治疗后,病理完全缓解。该方案可能为晚期胃癌伴 PAN 转移找到一种新的有效治疗方法。同时,更深入和更精准的临床试验正在进行,如 JCOG1704 等,以探索 PAN 转移胃癌患者更好的治疗^[30]。

总之, PAN 转移的进展期胃癌患者对化疗具有良好的临床应答。应用新辅助化疗可改善患者的

OS,并减少治疗相关并发症的发生。PAND 应结合术前新辅助化疗及术后放化疗,或可应用靶向药物和免疫治疗药物,以实现了对肿瘤的控制。

PAND 自提出就饱受争议,随着不断探索,其在对特定人群的综合治疗中的作用得到新的评估。PAND 适用于可以手术治疗的高度怀疑 PAN 转移的进展期胃癌患者。同时, PAND 在新辅助化疗和术后放化疗的综合治疗下,展现出了更多的优势,为患者带来更好的预后。在未来的研究中,如何术前精准评估转移的淋巴结、提高手术质量、探索更合适的化疗方案等有待进一步探讨。相信 PAND 将会在胃癌患者治疗中有更多发展。

参考文献:

- [1] Sitarz R, Skierucha M, Mielko J A, et al. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment[J]. Cancer Manag Res, 2018, 10:239
- [2] Kaito A, Kinoshita T, Tokunaga M, et al. Prognostic factors and recurrence pattern of far-advanced gastric cancer with pathologically-positive para-aortic lymph nodes[J]. Anticancer Res, 2017, 37(7):3685
- [3] Guner A, Yildirim R. Surgical management of metastatic gastric cancer: moving beyond the guidelines[J]. Transl Gastroenterol Hepatol, 2019, 4:58
- [4] 胡祥. 胃癌腹主动脉周围淋巴结廓清的变迁及现状[J]. 中华普外科学杂志:电子版, 2017, 11(6):451
- [5] 梁月祥, 梁寒, 丁学伟, 等. N3 期胃癌 D2 联合腹主动脉旁淋巴结清扫对患者生存预后的影响[J]. 中华外科杂志, 2013, 51(12):1071
- [6] Zhang C D, Yamashita H, Seto Y. Gastric cancer surgery: historical background and perspective in Western countries versus Japan[J]. Ann Transl Med, 2019, 7(18):493
- [7] Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer[J]. N Engl J Med, 2008, 359(5):453
- [8] Sasaki K, Onodera S, Otsuka K, et al. Validity of neoadjuvant chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 for resectable locally advanced gastric cancer[J]. Med Oncol, 2017, 34(8):139
- [9] Hao Z, Liu C G, Di W, et al. Does D3 surgery offer a better survival outcome compared to D1 surgery for gastric cancer? A result based on a hospital population of two decades as taking D2 surgery for reference[J]. BMC Cancer, 2010, 10(1):308
- [10] 何裕隆. 根治性全胃切除术(D3 淋巴结清扫术)[J]. 消化肿瘤杂志:电子版, 2017, 9(1):78
- [11] Han L, Deng J Y. Evaluation of rational extent lymphadenectomy for local advanced gastric cancer[J]. Chin J Cancer Res, 2016, 28(4):397
- [12] Kiyokawa T, Fukagawa T. Recent trends from the results of clinical trials on gastric cancer surgery[J]. Cancer Commun, 2019, 39(1):11
- [13] 何小艳, 张蔚, 刘静, 等. 腹腔镜下腹主动脉旁淋巴结清扫并发症[J]. 中华腔镜外科杂志:电子版, 2016, 9(4):253
- [14] 李健波, 彭宣福, 赵攀, 等. 胆囊癌腹主动脉旁淋巴结转移患者的临床病理特征[J]. 中华肝胆外科杂志, 2017, 23(5):317
- [15] Sahara K, Watanabe J, Ishibe A, et al. Long-term outcome and prog-

- nostic factors for patients with para-aortic lymph node dissection in left-sided colorectal cancer[J]. Int J Colorectal Dis, 2019, 34(6): 1121
- [16] Giovanni D M, Alberto D L, Franco R, et al. Tumor site and perigastric nodal status are the most important predictors of Para-Aortic nodal involvement in advanced gastric cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(8): 2273
- [17] Zhou J F, Hao Y X, Yu P W. Systematic review of risk factors for metastasis to para-aortic lymph nodes in gastric cancer[J]. Surg Oncol, 2013, 22(4): 210
- [18] Park I H, Kim S Y, Kim Y W, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of gastric cancer patients with isolated para-aortic lymph node involvement[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2011, 67(1): 127
- [19] 梁寒.局部进展期胃癌合理淋巴结清扫范围再探讨[J].中国肿瘤临床, 2016, 53(1): 11
- [20] Gerassimos N D, Pierrakakis S K. Is there any role for D3 lymphadenectomy in gastric cancer?[J]. Front Surg, 2018, 5: 27
- [21] 季加孚, 季鑫. 胃癌新辅助化疗的现状与展望[J]. 中国肿瘤临床, 2012(20): 1458
- [22] Valentina M, Bencivenga M, Jacopo W, et al. Para-aortic lymphadenectomy in surgery for gastric cancer: current indications and future perspectives[J]. Updates Surg, 2018, 70(2): 207
- [23] Ito S, Sano T, Mizusawa J, et al. A phase II study of preoperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 followed by gastrectomy with D2 plus para-aortic lymph node dissection for gastric cancer with extensive lymph node metastasis: JCOG1002[J]. Gastric Cancer, 2017, 20(2): 322
- [24] Takahari D, Ito S, Mizusawa J, et al. Long-term outcomes of preoperative docetaxel with cisplatin plus S-1 therapy for gastric cancer with extensive nodal metastasis (JCOG1002)[J]. Gastric Cancer, 2020, 23(2): 293
- [25] Katayama H, Akira T, Mizusawa J, et al. An integrated analysis of two phase II trials (JCOG0001 and JCOG0405) of preoperative chemotherapy followed by D3 gastrectomy for gastric cancer with extensive lymph node metastasis[J]. Gastric Cancer, 2019, 22(6): 1301
- [26] 胡祥.腹主动脉周围淋巴结清扫与 JCOG0405 试验[J].中国实用外科杂志, 2019, 39(7): 659
- [27] Wang Y, Yu YY, Li W, et al. A phase II trial of Xeloda and oxaliplatin (XELOX) neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery for advanced gastric cancer patients with para-aortic lymph node metastasis[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2014, 73(6): 1155
- [28] Bando H, Yamada Y, Tanabe S, et al. Efficacy and safety of S-1 and oxaliplatin combination therapy in elderly patients with advanced gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2016, 19(3): 919
- [29] Katsura Y, Okabayashi T, Manabu M, et al. A case of stage IV gastric cancer with para-aortic lymph node metastasis showing pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy [J]. Surg Case Rep, 2020, 6(1): 14
- [30] Sato Y, Kurokawa Y, Doki Y, et al. A phase II study of preoperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin and S-1 in gastric cancer with extensive lymph node metastasis (JCOG1704)[J]. Future Oncol, 2020, 16(4): 31

(2020-04-30 收稿)

·网上快讯·

2. 体型表型与亚临床动脉粥样硬化有关

肥胖是世界范围内的公共健康问题,与代谢及心血管疾病有关。体重、心肌代谢异常及心血管危险因素之间的关系比较复杂,且尚不明确。一方面,肥胖相关心肌代谢异常如血脂异常、糖耐量减低或高血压体重指数、心脏代谢异常在体重指数相似个体间的分布不同,因此提出了体型表型的概念:有些个体有明显的保护作用,有些更倾向于发生超重或肥胖相关的心肌代谢异常(如代谢正常肥胖)。另一方面,代谢正常肥胖者与非肥胖者相比,其心血管疾病危险因素可能不增加。体型表型对于心血管疾病危险的影响尚不明确,需要详细评估不同体型表型者的亚临床动脉粥样硬化的发生情况。研究者对 3 909 名中年无症状没有已知心血管疾病的受试者进行了病例对照研究。心肌代谢体型表型定义为正常体重(体重指数<25 kg/m²)、超重(体重指数 25.0~29.9 kg/m²)或肥胖(体重指数>30.0 kg/m²)伴或不伴心肌代谢异常(包括血压、空腹血糖、甘油三酯、低密度脂蛋白-胆固醇、稳态模型评估-胰岛素抵抗指数、高敏 C 反应蛋白)。通过 2D 血管超声及非对比心脏 CT 检查评估亚临床动脉粥样硬化。对于代谢正常个体,随着体重指数增加,亚临床动脉粥样硬化的发生率逐渐增加(49.6%、58.0%、67.7%),而有代谢异常的个体,亚临床动脉粥样硬化的发生率也是随着体重指数增加而逐渐增加(61.1%、69.7%、70.5%)。当分别评估体重指数与心肌代谢异常时,体型表型与亚临床动脉粥样硬化的相关性主要受共存的心肌代谢危险因素影响,与正常体重者相比,超重者调整后的 OR=1.04(95% CI: 0.90~1.19),肥胖者调整后的 OR=1.07(95% CI: 0.88~1.30),而亚临床动脉粥样硬化的范围与心肌代谢异常的数量呈正相关,与没有心肌代谢异常者相比,有 1 个、2 个、3 个及 3 个以上心肌代谢异常者调整后的 OR 分别是 1.21(95% CI: 1.05~1.40)、1.60(95% CI: 1.33~1.93)、1.92(95% CI: 1.48~2.50)、2.27(95% CI: 1.67~3.09)。研究者认为亚临床动脉粥样硬化的发生随着体型表型的变化而变化。药物干预及生活方式调整可以通过促进表型转换而改变心血管疾病危险因素。[Rossello X, Fuster V, Oliva B, et al. Association between body size phenotypes and subclinical atherosclerosis. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(12): dgaa620.]

本刊编辑部