



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.07.003
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.07.003
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(7):947-951.

· 述评 ·

肝内胆管细胞癌淋巴结清扫争议

王宏伟, 邢宝才

(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所肝胆外科 / 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100042)



专家介绍: 邢宝才, 男, 医学博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师。现任北京大学肿瘤医院外科教研室主任, 肝胆胰外科主任。中国抗癌协会肝癌专业委员会常委, 中华外科学会肝脏外科学组委员, 中华肿瘤学会肝癌学组委员, 中国抗癌协会大肠癌肝转移学组委员, 中国抗癌协会胆道肿瘤委员会常委, 中国抗癌协会胰腺癌专业委员会委员, 卫生部肿瘤规范化治疗专家委员会委员, 北京抗癌协会理事, 北京抗癌协会肝胆胰肿瘤委员会主任委员, 北京肿瘤学会委员, 北京大学肝癌中心副主任, 北方肝癌专家委员会副主任。毕业于北京医科大学临床医学专业, 毕业后一直在北京大学肿瘤医院外科工作。1998—2000年德国 Freiburg 大学学习, 获得医学博士学位。2007年在法国 Rennes 大学医院和美国 Pennsylvania 大学研修肝脏外科和胰腺外科。专攻结直肠癌肝转移、原发性肝癌、胰腺肿瘤等疑难肝胆胰肿瘤的诊断与治疗等研究。目前承担着国家重大科学研究计划中国人类蛋白质草图项目的子课题, 国家自然科学基金和北京市自然科学基金等多个科研课题。作为博士生导师, 已经培养博士与硕士研究生 10 余名。发表文章 50 余篇。

摘要

肝内胆管细胞癌是第二常见原发肝脏恶性肿瘤, 手术是治愈肝内胆管细胞癌的唯一手段, 淋巴结转移是影响预后的不良因素之一。肝内胆管细胞癌淋巴结清扫意义尚不明确, 本文将就淋巴结清扫相关争议进行讨论。

关键词

胆管肿瘤; 胆管, 肝内; 淋巴转移; 淋巴结切除术
中图分类号: R735.8

The controversies of lymph node dissection for intrahepatic cholangiocarcinoma

WANG Hongwei, XING Baocai

(The First Department of Hepatobiliary Surgery/ Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research, Beijing Cancer Hospital/Beijing Institute for Cancer Research, Beijing 100042, China)

Abstract

Intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) is the second most common primary liver cancer. Resection remains the only hope of cure in patients with ICC. Lymph node metastasis is an important prognostic risk factor for patients with ICC. The role of routine lymphadenectomy during hepatic resection for ICC still represents an issue of debate. This article discusses the controversies about lymphadenectomy for ICC.

Key words

Bile Duct Neoplasms; Bile Ducts, Intrahepatic; Lymphatic Metastasis; Lymph Node Excision
CLC number: R735.8

收稿日期: 2016-06-01; 修订日期: 2016-06-16。

通信作者: 邢宝才, Email: xingbaocai88@sina.com

肝内胆管细胞癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC) 是肝脏第二常见原发恶性肿瘤, 该病起源于肝内二级胆管及其以上肝内胆管分支的上皮细胞。ICC既往认为发病率较低, 仅占有胆管细胞癌的不到10%^[1], 但近年来文献^[2]报道ICC发病率有上升趋势, 已经占胆管细胞癌的20%~25%。根治性切除是ICC患者获得治愈的唯一治疗选择, 术后5年生存率17%~35%^[3-4]。淋巴结转移是影响ICC患者预后的主要不良因素之一^[5], 但与其他消化系统恶性肿瘤如胰腺癌不一样的是, 国际上关于ICC淋巴结清扫作用仍存在争议。本文拟就ICC淋巴结清扫相关内容进行讨论。

1 肝脏淋巴引流及区域淋巴结分组

人体25%~50%淋巴液由肝脏产生, 并通过肝内淋巴管引流至区域淋巴结最后汇入人体淋巴系统。根据部位, 肝脏淋巴管可分为三类: 门脉旁淋巴管, 小叶淋巴管及浅方淋巴管^[6]。80%以上肝脏淋巴引流通过门脉旁淋巴管沿Glisson's鞘出肝门并引流到肝门及胰腺周围淋巴结^[7], 并继续引流至肠系膜上动脉、腹腔干、食管旁及贲门淋巴结^[8]。其余20%淋巴通过小叶淋巴及浅方淋巴管引流至腔静脉、后纵隔或肝门淋巴结。

文献报道ICC淋巴结转移率在25%~50%, 上世纪90年代日本肝癌学会把ICC的区域淋巴结分为三站, 根据肿瘤部位规定: 如果ICC位于左肝, 其第一站淋巴结除12组外, 还包括1、3组, 第二站为7、8、9、13, 第三站14、16; 如果ICC位于右肝, 其第一站淋巴结仅为12组, 第二站为7、8、9、13, 第三站为1、3、14、16^[9]。美国学者^[10]把左肝ICC区域淋巴结定义为胆囊管、胆总管、肝动脉、门静脉淋巴结, 右肝区域淋巴结定义为肝门、十二指肠旁、胰腺周围淋巴结, 腹腔干、腔静脉旁及腹主动脉淋巴结定义为远处转移。

2 ICC 淋巴结转移术前诊断

术前如何确诊淋巴结转移是一个临床难题。Choi^[11]的研究结果显示术前判断肝十二指肠韧带及肝总动脉和胰头后淋巴结是否转移的敏感性分别只有45.5%和55.6%, 但没有给出具体评价方

法。其他文献^[8]报道CT检查术前诊断淋巴结转移敏感性和特异性分别只有40%~50%及77%~92%, MRI诊断淋巴结转移作用也比较局限^[12]。PET/CT可能会提高诊断淋巴结的准确性。2015年日本九州肝脏手术研究组的报道显示PET/CT诊断淋巴结转移敏感性和特异性分别能达到71.4%和81.7%^[13]。尽管目前影像学取得了较大进步, 但ICC淋巴结转移误诊率仍较高。如九州肝脏手术研究组的报道指出术前影像学诊断淋巴结转移的31例患者接受手术后有15例术后病理提示淋巴结阴性。术前影像评估结合临床风险因素分析可能会提高诊断有效性, 目前认为肿瘤直径较大, 数目多发, 肿瘤大体类型为肿块型或管壁浸润型, 分化差等是淋巴结转移的危险因素^[14]。

3 确诊淋巴结转移 ICC 患者是否应进行手术治疗

淋巴结转移ICC患者能否从手术治疗中获益目前存在争议。支持观点认为淋巴结转移较少患者接受手术有机会获得长期生存, 同时多学科综合治疗模式能够筛选适合手术患者并有效延长淋巴结转移患者生存时间。Nakagawa等^[15]研究结果提示少于2个淋巴结转移的患者能够从手术治疗中获益(3年生存率50%)。Tomoaki等^[16]研究也显示经过病例选择及多学科综合治疗淋巴结转移ICC患者中位无病生存时间及总生存时间分别由2006年前4.7个月及12.4个月增长到2014年的10.7个月及26个月。

反对手术的学者则认为淋巴结转移患者预后很差, 无论是日本肝癌研究组分期还是AJCC分期目前均把淋巴结转移归入IV期。此前一项纳入7篇研究共2 132例ICC病例的Meta分析结果提示淋巴结转移是影响预后最主要因素(HR 2.09)^[17], 多数文献^[18]也报道接受手术治疗的淋巴结转移患者5年生存率基本在20%以下, 中位生存时间仅仅有5~22.5个月。基于上述原因2014年EASL ICC指南提出有明确淋巴结转移患者不适宜手术切除^[19]。此外既往研究结果提示ICC患者淋巴结转移往往不局限于第一站, 常伴有远处淋巴结转移, 已不再是局部疾病。如Shimada等^[9]报道该中心接受扩大淋巴清扫手术的24例淋巴结阳性的

患者中,只有3例患者淋巴转移局限在第一站,其他21例均同时存在第二站或第三站转移,这些患者生存期均未超过3年。Uenishi等^[20]结果与之类似,他们回顾性分析了133例ICC患者临床资料,发现47例淋巴结转移患者中仅有13例转移局限于第一站。因此,淋巴结有明显转移患者手术可能不应为第一选择,只有接受仔细筛选后再考虑手术治疗,术前新辅助治疗^[21-22]、疾病严重程度评价(包括肿瘤直径,数目,是否合并血管侵犯,肝硬化)^[23-24]可以作为筛选手段。

4 术前无淋巴结转移 ICC 患者是否需要清扫淋巴结

术前没有发现淋巴结转移但术中探查怀疑存在淋巴结转移的患者目前观点认为不应作为手术禁忌^[21],这些患者应常规进行淋巴结清扫。而对于术前及术中均未发现淋巴结转移的患者术中是否像其它消化系统肿瘤如胰腺癌、结肠癌一样常规清扫淋巴结目前仍存在争议。

反对清扫理由主要是以下几点:(1) ICC术后复发最常见部位肝脏,一项国际多中心回顾性研究^[25]纳入了563例ICC手术患者,发现400例术后复发患者中有85.5%存在肝内复发,而淋巴结清扫并不能降低ICC患者术后肝内复发^[9]。(2) 有研究指出预防性淋巴结清扫并不能改善此类患者预后。如Kim等^[26]总结了单中心17年共215例患者数据,其中102例患者接受了淋巴结清扫,51.3%存在淋巴结转移。但与113例未行淋巴结清扫患者对比,两组患者总生存及无病生存均无明显差异,并发症明显增加。如果为了确定N分期,他们建议术中行淋巴结取样。Choi等^[11]的研究也提示未接受淋巴结清扫与淋巴结阴性患者及淋巴结取样与淋巴结清扫患者的生存均无差异。(3) 经过术前影像评估及术中探查遗漏潜在淋巴结转移的比例并不大,预防性清扫淋巴结无助于更加精确判断N分期。如我国东方肝胆医院^[27]总结了2007—2011年共1 333例ICC患者数据,他们仅对术前影像及术中探查发现淋巴结转移进行淋巴结清扫,淋巴结阳性比例为28.1%,与2011年国际多中心研究中预防性清扫淋巴结后29.8%淋巴结阳性比例相差不大^[28]。(4) 某些特定患者如大体分型管内型^[14]或肿

块型且直径较小或合并肝炎尤其是乙肝的ICC患者淋巴结转移率比较低^[29],这些患者可能不需要常规清扫淋巴结^[30]。

而支持清扫的理由包括以下几点:(1) 淋巴结清扫对于某些特定人群能带来生存获益。Vitale等^[31]对SEER数据库中402例患者进行了匹配队列研究,其中包括行治疗性淋巴结清扫201例患者(淋巴结清扫数目 ≥ 3 枚)与未行治疗性淋巴结清扫(淋巴结清扫数目 < 3 枚或未清扫)的201例患者,结果表明治疗性淋巴结清扫能够延长5个月的中位生存时间,进步分析提示男性、年龄 ≤ 60 岁、肿瘤直径大于50 mm的患者更能从淋巴结清扫中获益。(2) 预防性淋巴结清扫可能会降低局部复发^[32],并有可能减少因淋巴结压迫造成的黄疸风险^[18]。(3) 近年来ICC患者术后生存期延长主要取决于多学科综合治疗进展。预防性淋巴结清扫更能帮助淋巴结分期,分辨出高危复发患者接受术后辅助治疗。一个国际多中心回顾研究^[33]纳入561例患者,272例淋巴结接受了淋巴结清扫,结果发现Nx患者18个月内无病生存与N₁患者并无差别,而生存期超过18个月Nx患者无病生存则与N₀患者无统计学差异。N分期不确定导致不能区分高危患者可能是造成Nx患者生存数据异质性的原因,因此作者建议ICC常规行淋巴结清扫。目前NCCN指南、EASL指南及美国肝胆胰外科协会共识均推荐术中淋巴结清扫。根据以上研究结果,笔者认为,对于淋巴结转移风险较低的ICC患者在充分术前术中评估后可以考虑不常规清扫淋巴结,针对其他患者可以选择淋巴结取样来决定是否行淋巴结清扫,以降低手术并发症。

ICC预后较差,手术是获得治愈的唯一手段,多学科综合治疗能够延长患者生存。淋巴结转移是影响预后及判断是否需要接受综合治疗的主要因素。但与其它消化系统恶性肿瘤不同的是,ICC淋巴结清扫一直存在争议,而现有结论大多数基于单中心回顾研究,可能存在较大偏倚,未来可能需要多中心、大样本前瞻随机研究来解决目前临床争议。

参考文献

- [1] Khan SA, Davidson BR, Goldin R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus

- document[J]. *Gut*, 2002, 51(suppl 6):VI1-9.
- [2] Brown KM, Parmar AD, Geller DA. Intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2014, 23(2):231-246.
- [3] Shen WF, Zhong W, Xu F, et al. Clinicopathological and prognostic analysis of 429 patients with intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(47):5976-5982.
- [4] Wang Y, Li J, Xia Y, et al. Prognostic nomogram for intrahepatic cholangiocarcinoma after partial hepatectomy[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(9):1188-1195.
- [5] Kim Y, Spolverato G, Amini N, et al. Surgical Management of Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Defining an Optimal Prognostic Lymph Node Stratification Schema[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(8):2772-2778.
- [6] Ohtani O, Ohtani Y. Lymph circulation in the liver[J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2008, 291(6):643-652.
- [7] Pupulim LF, Vilgrain V, Ronot M, et al. Hepatic lymphatics: anatomy and related diseases[J]. *Abdom Imaging*, 2015, 40(6):1997-2011.
- [8] Morine Y, Shimada M. The value of systematic lymph node dissection for intrahepatic cholangiocarcinoma from the viewpoint of liver lymphatics[J]. *J Gastroenterol*, 2015, 50(9):913-927.
- [9] Shimada M, Yamashita Y, Aishima S, et al. Value of lymph node dissection during resection of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Br J Surg*, 2001, 88(11):1463-1466.
- [10] Dodson RM, Weiss MJ, Cosgrove D, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: management options and emerging therapies[J]. *J Am Coll Surg*, 2013, 217(4):736-750.
- [11] Choi SB, Kim KS, Choi JY, et al. The prognosis and survival outcome of intrahepatic cholangiocarcinoma following surgical resection: association of lymph node metastasis and lymph node dissection with survival[J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(11):3048-3056.
- [12] Sainani NI, Catalano OA, Holalkere NS, et al. Cholangiocarcinoma: current and novel imaging techniques[J]. *Radiographics*, 2008, 28(5):1263-1287.
- [13] Adachi T, Eguchi S, Beppu T, et al. Prognostic impact of preoperative lymph node enlargement in intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institutional study by the Kyushu study group of liver surgery[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(7):2269-2278.
- [14] Uchiyama K, Yamamoto M, Yamaue H, et al. Impact of nodal involvement on surgical outcomes of intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter analysis by the Study Group for Hepatic Surgery of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2011, 18(3):443-452.
- [15] Nakagawa T, Kamiyama T, Kurauchi N, et al. Number of lymph node metastases is a significant prognostic factor in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *World J Surg*, 2005, 29(6): 728-733.
- [16] Yoh T, Hatano E, Ni shio T, et al. Significant Improvement in Outcomes of Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma after Surgery[J]. *World J Surg*, 2016. [Epub ahead of print]
- [17] Mavros MN, Economopoulos KP, Alexiou VG, et al. Treatment and prognosis for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Surg*, 2014, 149(6):565-574.
- [18] Adachi T, Eguchi S. Lymph node dissection for intrahepatic cholangiocarcinoma: a critical review of the literature to date[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2014, 21(3):162-168.
- [19] Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatol*, 2014, 60(6):1268-1289.
- [20] Uenishi T, Kubo S, Yamazaki O, et al. Indications for surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma with lymph node metastases[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2008, 15(4):417-422.
- [21] Lubezky N, Facciuto M, Harimoto N, et al. Surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma in the USA[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2015, 22(2):124-130.
- [22] Weber SM, Ribero D, O'Reilly EM, et al. Intrahepatic Cholangiocarcinoma: expert consensus statement[J]. *HPB (Oxford)*, 2015, 17(8):669-680.
- [23] Bagante F, Spolverato G, Cucchetti A, et al. Defining when to offer operative treatment for intrahepatic cholangiocarcinoma: A regret-based decision curves analysis[J]. *Surgery*, 2016.
- [24] Hyder O, Marques H, Pulitano C, et al. A nomogram to predict long-term survival after resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: an Eastern and Western experience[J]. *JAMA Surg*, 2014, 149(5): 432-438.
- [25] Spolverato G, Kim Y, Alexandrescu S, et al. Management and outcomes of patients with recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma following previous curative-intent surgical resection[J]. *Ann Surg Oncology*, 2016, 23(1):235-243.
- [26] Kim DH, Choi DW, Choi SH, et al. Is there a role for systematic hepatic pedicle lymphadenectomy in intrahepatic cholangiocarcinoma? A review of 17 years of experience in a tertiary institution[J]. *Surgery*, 2015, 157(4):666-675.
- [27] Luo X, Yuan L, Wang Y, et al. Survival outcomes and prognostic factors of surgical therapy for all potentially resectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a large single-center cohort study[J]. *J*

- Gastrointest Surg, 2014, 18(3):562-572.
- [28] de Jong MC, Nathan H, Sotiropoulos GC, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: an international multi-institutional analysis of prognostic factors and lymph node assessment[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(23):3140-3145.
- [29] Wang Z, Sheng YY, Dong QZ, et al. Hepatitis B virus and hepatitis C virus play different prognostic roles in intrahepatic cholangiocarcinoma: A meta-analysis[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(10):3038.
- [30] Kaibori M, Nagano H, Nakai T, et al. Relationship between Recurrence Pattern of Intrahepatic Cholangiocarcinoma after Hepatic Resection and Hepatitis Virus (Multi-institutional Research) -Is Lymph Node Dissection Necessary?[J]. Liverweek, 2015, 2015(1):346.
- [31] Vitale A, Moustafa M, Spolverato G, et al. Defining the possible therapeutic benefit of lymphadenectomy among patients undergoing hepatic resection for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. J Surg Oncol, 2016, 113(6):685-691.
- [32] Shimada K, Sano T, Nara S, et al. Therapeutic value of lymph node dissection during hepatectomy in patients with intrahepatic cholangiocellular carcinoma with negative lymph node involvement[J]. Surgery, 2009, 145(4):411-416.
- [33] Bagante F, Gani F, Spolverato G, et al. Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Prognosis of Patients Who Did Not Undergo Lymphadenectomy[J]. J Am Coll Surg, 2015, 221(6): 1031-1040.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 王宏伟, 邢宝才. 肝内胆管细胞癌淋巴结清扫争议[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(7):947-951. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.07.003

Cite this article as: Wang HW, Xing BC. The controversies of lymph node dissection for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Chin J Gen Surg, 2016, 25(7):947-951. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.07.003

欢迎订阅《中国普通外科杂志》

《中国普通外科杂志》是国内外公开发行的国家级期刊 (ISSN1005-6947/CN43-1213/R), 面向广大从事临床、教学、科研的普外及相关领域工作者, 以实用性为主, 及时报道普通外科领域的新进展、新观点、新技术、新成果、实用性临床研究及临床经验, 是国内普外学科的权威刊物之一。办刊宗旨是: 传递学术信息, 加强相互交流; 提高学术水平, 促进学科发展; 注重临床研究, 服务临床实践。

本刊由国家教育部主管, 中南大学主办, 中南大学湘雅医院承办。主编王志明教授, 顾问由中国科学院及工程院院士汤钊猷、吴孟超、吴咸中、汪忠镐、郑树森、黄洁夫、黎介寿、赵玉沛、夏家辉、夏穗生等多位国内外著名普通外科专家担任, 编委会成员由国内外普通外科资深专家学者组成。开设栏目有述评、专题研究、基础研究、临床研究、简要论著、临床报道、文献综述、误诊误治与分析、手术经验与技巧、国内外学术动态, 病案报告。本刊已被多个国内外重要检索系统和大型数据库收录, 如: 美国化学文摘 (CA), 俄罗斯文摘 (AJ), 中国科学引文数据库 (CSCD), 中文核心期刊 (中文核心期刊要目总览), 中国科技论文与引文数据库 (中国科技论文统计源期刊), 中国核心学术期刊 (RCCSE), 中国学术期刊综合评价数据库, 中国期刊网全文数据库 (CNKI), 中文科技期刊数据库, 中文生物医学期刊文献数据库 (CMCC), 万方数据 - 数字化期刊群, 中国生物医学期刊光盘版等, 影响因子已居同类期刊前列, 并在科技期刊评优评奖活动中多次获奖。

本刊已全面采用远程投稿、审稿、采编系统, 出版周期短, 时效性强。欢迎订阅、赐稿。

《中国普通外科杂志》为月刊, 国际标准开本 (A4 幅面), 每期 120 页, 每月 15 日出版。内芯采用进口亚光铜版纸印刷, 图片彩色印刷, 封面美观大方。定价 25.0 元/册, 全年 300 元。国内邮发代号: 42-121; 国际代码: M-6436。编辑部可办理邮购。

本刊编辑部全体人员, 向长期以来关心、支持、订阅本刊的广大作者、读者致以诚挚的谢意!

编辑部地址: 湖南省长沙市湘雅路 87 号 (湘雅医院内) 邮政编码: 410008

电话 (传真): 0731-84327400 网址: <http://pw.amegroups.com>; <http://www.zpwz.net>

Email: pw@amegroups.com; pw4327400@126.com

中国普通外科杂志编辑部