

早期非小细胞肺癌淋巴结清扫方式的研究进展

郭乃强, 杜振宗*

桂林医学院, 广西 桂林

收稿日期: 2022年3月18日; 录用日期: 2022年4月12日; 发布日期: 2022年4月20日

摘要

随着医疗水平技术的不断发展, 越来越多的肺癌患者在发病早期被确诊。肺癌患者中却大部分都为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC), 目前手术切除肿瘤组织及淋巴结清扫已然成为肺癌的主要治疗手段, 对于早期非小细胞肺癌是否要行淋巴结清扫, 以及采用何种淋巴结清扫方式仍存在争议。本文拟就目前早期非小细胞肺癌根治术中淋巴结清扫方式及范围进行综述。

关键词

非小细胞肺癌, 淋巴结转移, 淋巴结清扫

Research Progress of Lymph Node Dissection in Early Non-Small Cell Lung Cancer

Naiqiang Guo, Zhenzong Du*

Guilin Medical University, Guilin Guangxi

Received: Mar. 18th, 2022; accepted: Apr. 12th, 2022; published: Apr. 20th, 2022

Abstract

With the continuous development of medical technology, more and more lung cancer patients are diagnosed in the early stage of the disease. However, most of the lung cancer patients are non-small cell lung cancer (NSCLC). At present, surgical resection of tumor tissue and lymph node dissection have become the main treatment methods for lung cancer. There are still controversies about whether lymph node dissection should be performed for early NSCLC and what kind of lymph node

*通讯作者。

dissection should be adopted. This article reviews the methods and scope of lymph node dissection in early non-small cell lung cancer.

Keywords

Non-Small Cell Lung Cancer, Lymph Node Metastasis, Lymph Node Dissection

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. NSCLC 背景

目前, 肺癌在全球恶性肿瘤死亡率中占据首位, 其发病率和死亡率均很高, 并且我国每年的肺癌患者不断呈上升趋势。非小细胞肺癌在肺癌中占 80%以上, 主要包括肺鳞状细胞癌、肺腺癌及大细胞肺癌等。现在, 肺癌患者有许多中治疗方式, 其中主要还是以外科手术切除肺肿瘤病灶, 配合术前术后新辅助化疗、基因检测等, 手术切除病灶组织及淋巴结清扫仍是肺癌的主要治疗手段。肺癌有很多的转移方式, 其中淋巴道转移占主体, 这就决定了在肺癌患者术后远期生存期中, 患者术中淋巴结清扫情况起到很大一部分作用, 所以胸外科医师在手术前选择合适的淋巴结切除方式尤为重要。根据目前欧洲胸外科医师学会(European Society of Thoracic Surgeons, ESTS)的指南推荐, 对于肺癌患者术中淋巴结切除方式主要分为以下五种: 1) 选择性淋巴结活检术(selected lymph node biopsy); 2) 系统性淋巴结采样; 3) 系统性淋巴结清扫术(systematic node dissection, SND); 4) 选择性淋巴结清扫或叶特异性淋巴结清扫(lobe-specific systematic node dissection, L-SND)和 5) 扩大的淋巴结清扫术(extended lymph node dissection) [1]。然而对于早期非小细胞肺癌是否要行淋巴结清扫, 以及胸外科医师应该选择哪一种的淋巴结清扫方式更为合适尚未有统一论。本文就目前早期非小细胞肺癌根治术行淋巴结清扫的相关研究进行综述。

2. 肺癌的淋巴结分布及转移规律

肺癌患者中发生淋巴结转移是最常见的, 早期即可发生转移。在人体肺内, 不仅存在着丰富的血管及肺泡、支气管, 还分布着广泛的淋巴结, 各部位淋巴结由特定的淋巴管道相连接, 在肺癌转移中起着重要作用。肺癌的淋巴结转移还是有一定规律可循的, 最早是肿瘤肺叶部位的淋巴结检测阳性, 接着向最近的肺门淋巴结转移, 然后转移到肿瘤肺叶所在部位的纵膈淋巴结。相关研究表明, 肺上叶的肿瘤多数是向上纵膈转移, 而肺下叶肿瘤更易向下纵膈转移, 中叶部位的肿瘤上、下纵膈区均会发生转移, 大多遵循着由近及远、由内向外的转移规律[2]。2009 年国际肺癌研究学会(International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC)规范了纵膈及肺部淋巴结的分区, 将肺的淋巴结解剖分为: 锁骨上区, 上纵膈区, 主动脉肺动脉区、隆突下区、肺门叶间区、下纵膈区和周围区。在临床工作中, 外科医生为了方便手术, 简单的以气管为界将肺淋巴结分为上纵膈区和下纵膈区, 以此来清扫术中区域淋巴结。

3. 肺癌的淋巴结清扫方式的进展

肺癌的众多转移方式中, 淋巴结转移占主体, 在肺癌根治中标准术式依然为肺叶组织切除 + 系统性淋巴结清扫, 然而随着螺旋 CT 等医学影像技术的进步, 越来越多的人群在体检中就已经检查出肺结节性病变, 大部分处于肺癌早期阶段, 此时需要切除肺病变组织和区域淋巴结清扫。手术医师根据肿瘤的

大小、位置可以决定手术切除肺组织的方式, 对于选用何种淋巴结清扫方式就显得至关重要了, 下面就早期肺癌的淋巴结清扫方式进行阐述。

3.1. 系统性淋巴结采样和清扫

根据欧洲胸外科医师协会指南定义[1]系统性淋巴结清扫(systematic node dissection, SND): 要求切除的区域淋巴结至少有 6 组, 清扫肺切除部分在内以及纵膈组织, 包括肺门肺内以及隆突下淋巴结, 被大多数胸外科医师认为是肺癌行淋巴结清扫的标准方式。淋巴结采样是指在术前或者术中选取具有代表性的淋巴结进行切除, 并做病理活检。系统性淋巴结清扫术式是现在大多数胸外科医师行肺癌根治术常采用的淋巴结清扫方式, 其要求切除更多区域淋巴结, 手术范围大, 耗时间长。对于两种术式在肺癌患者预后中的作用仍然存在争议, 淋巴结采样相对于切除更彻底的清扫对肺癌患者的预后效果有何不同。对于主张早期非小细胞肺癌根治术行淋巴结采样的观点认为, 大范围的淋巴结清扫对于肺癌患者远期生存率并没有明显提高。相反, 淋巴结采样可以较明显降低早期肺癌患者手术风险以及术后并发症的发生, 提高了患者的术后近期生存率等[3]。Keller [2]研究不同清扫方式对肺癌患者预后影响中, 将 373 名 N1、N2 期肺癌患者随机分为淋巴结清扫组和系统采样组, 就患者的中位生存期而言, 手术中行纵膈淋巴结切除组高于淋巴结采样组, 并且对于肿瘤分期为 N1、N2 的患者也得出相同结论, 三组数据间皆存在显著统计学差异。这从侧面反映了行系统性淋巴结清扫可能会提高肺癌患者的远期生存率。也有报道提出纵膈淋巴结清扫术是否能提高生存率? 答案是不确定的。相关试验发现接受纵膈淋巴结清扫的肺癌患者相对于仅仅采样的肺癌患者, 就远期生存率而言是占有优势的, 但这并不具有可比性。首先, SND 可能对更晚期疾病的患者具有生存获益, 但尚不清楚这是由于转移性淋巴结的切除, 还是由于随后的治疗中检测到的纵膈淋巴结阳性而导致的。其次, 应该指出的是, 报告生存获益的试验可能包括患有高分期疾病且未进行术前分期的患者[4]。由于早期肺癌患者也可能出现纵膈淋巴结转移, 行淋巴结采样前需要通过纵膈镜等检查手段明确淋巴结病理阴性, 手术医师才能放心大胆的省略手术期间的淋巴结清扫。而对于并不明确病理情况下, 仍建议行全面的 SND。总之, SND 对于肺癌患者的远期预后是否优于淋巴结采样目前仍然存在争议。

3.2. 选择性淋巴结活检

选择性淋巴结活检(selected lymph node biopsy)是指有些肺癌患者因为自身肿瘤组织不能被切除, 胸外科医师只是对部分可疑阳性淋巴结进行病理检查, 用来确定肺癌患者的 N 分期, 临床上已很少应用。目前, 肺癌患者纵膈淋巴结活检可选用操作方便、术后创伤小的纵膈镜检查, 可用于肺癌患者 1~7 组淋巴结检查, 与单纯肺癌手术后的病理分期相比, 术前接受纵膈镜检查的肺癌患者, 术后病理可提高对纵膈淋巴结转移的敏感性, 并减少不必要的胸腔切开术[5]。淋巴结穿刺活检术是指通过影像学技术用穿刺患者淋巴结组织进行病理检查, 分为超声内镜和支气管超声针吸活检术, 可在纵膈镜较难到达的一些区域淋巴结活检, 由于这种针吸活检术取的肿瘤组织较少, 部分结果可能不具有临床确定性。

3.3. 叶特异性淋巴结清扫

基于早期 NSCLC 目前的标准术式是肺(肺叶)切除联合系统性淋巴结清扫, 淋巴结清扫的范围过大, 手术时间长, 越来越多的国内外学者专家质疑早期肺癌是否需要全面清扫淋巴结。有人在对肺癌相关区域淋巴结转移规律和淋巴道通路的研究中, 早期 NSCLC 可以行肺叶切除 + 叶特异性淋巴结清扫, 并且由于现在影像学技术进步, 特别是低剂量 CT 在体检中的应用, 早期 NSCLC 被更多确诊。1998 年, Okada 等[6]研究就已经指出, 非小细胞肺癌患者原发肿瘤病灶在上肺叶的, 更倾向转移到上纵膈区; 相反肺癌

病灶位于下肺叶, 则更多的会出现下纵膈区淋巴结转移, 很少发现隐匿性淋巴结转移。根据肺癌病灶所在的具体位置来清扫特定部位的淋巴结, 所以叶特异性淋巴结清扫(lobe-specific lymph node dissection, L-SND)主要是指切除肺癌病灶部位肺叶的特异性区域纵膈淋巴组织和肺内、肺门区域淋巴结, 这就使得手术中所要切除的淋巴结相对减少。Okada 等[6]也提出早期 NSCLC 手术过程中切除肿瘤肺叶, 特异性清扫纵膈淋巴结和肺内肺门淋巴结, 术中送淋巴结冰冻病理, 如果结果阴性就不需要行系统性淋巴结清扫, 这就跟乳腺癌患者术中行“前哨淋巴结”活检类似; 如果特异性淋巴结发生转移, 则仍有必要行 LND 了。Ishiguro [7]等采用了相同的研究方法, 以术中冰冻切片结果决定是否有必要行 SND 肺叶切除术。Wei Ma [8]等研究指出, 早期肺癌患者 CT 中毛玻璃不透明度(Opacity of ground glass, GGO)比例高的病例在 5 年的随访中均无复发, 预后良好, 由于目前还没有患者可以完全排除 N2 跳跃的存在, 所以在 T1a NSCLC 手术过程中可以进行前哨点冰冻活检, 如果术中冰冻病理结果为阴性, 则 GGO 含量高的患者无需进行系统性纵膈淋巴结清扫。有研究表明[9] [10], 早期非小细胞肺癌患者彻底地清扫各区域淋巴结, 患者术后的五年生存率和无病生存率与叶特异性淋巴结清扫无明显统计学差异, 并且 L-SND 在手术时间和术后并发症中占据明显优势, 术后患者恢复时间较短, L-SND 可降低手术对患者免疫细胞损害[11], 患者免疫功能相对提高, 抵抗力加强, 术后早日下床活动, 一定程度上可能会降低肺癌术后肺炎、肺不张、心律失常等并发症发生, 更有利于患者恢复。在 2016 年, 日本 Hishida, T 等[12]将 5392 名临床阶段(c 期) I 期或 II 型 NSCLC 患者分为 L-SND 组(23.5%)和 SND 组(76.5%)进行对照研究, 结果发现 L-SND 组(81.5%)的五年生存率高于 SND 组(75.9%)。王子怀、齐卓然等人对淋巴结清扫方式的荟萃分析指出, 就肺癌患者长期生存率指标来说, 肺叶特异性淋巴结清扫和系统性淋巴结清扫未观察到显著差异, 但却具有较高的异质性, 行肺叶切除联合叶特异性淋巴结清扫的患者需要在临床上进行严格筛选, 由于行 L-SND 的肺癌患者术后肺炎、感染等并发症发生率相对较低, 故经过高度选择的早期 NSCLC 患者行 L-SND 是可以达到较好的术后预期[13]。对于联合 L-SND 的肺叶切除术更加适合早期 NSCLC 患者, 有人提出不同观点, 对于获取 I 期肺癌患者术后精确的病理分期以及远期预后有必要进行更完全、彻底的淋巴结清扫术。在一项大型队列研究中[14], 探讨肺叶切除术后患者的无病生存率(DFS)与淋巴结清扫方式关系, 双侧纵膈淋巴结切除术比 L-SND 或 SND 切除术达到更好的相关性; 而在进行倾向评分后, 与 L-SND 切除术相比较, SND 肺叶切除术患者可以获得更有利于的生存率(OS)和 DFS。通过世界不同国家学者大量的研究结果证明了早期 NSCLC 行 L-SND 是可行的, 但目前仍有几点问题有待解决。行叶特异性淋巴结肺切除术患者有较高的异质性, 肺上叶肿瘤淋巴结更易向上纵膈转移, 但仍存在淋巴结跳跃式转移, 这种隐匿性淋巴结需要在术前排除, 从而保证 LSND 患者术后不会存在转移性淋巴结未达到完全切除。并且对于某些淋巴结微转移患者, 术中冰冻结果可能出现假阴性, 这就需要提高术中冰冻切片的准确性了。

3.4. 扩大的淋巴结清扫

扩大的淋巴结清扫(Enlarged lymph nodes are dissected)在肺癌淋巴结切除手术发展历史中经常被提及, 资历高的胸外科医师在手术过程中清扫纵膈淋巴结时会把周围组织同时切除, 甚至切除对侧淋巴组织以及颈部的淋巴结, 前者在目前的 SND 中也被应用。早在 1990 年, 日本的[15] [16]等就介绍了扩大的淋巴结清扫方式, 提出通过胸骨正中切口联合颈部切口最大限度的清扫淋巴结和周围组织, 当然这种手术方式确实最大程度的切除淋巴结, 但是手术切口大、手术时间过长、术中出血量也较多, 术后并发症多, 这对于年龄大的老年患者来说无疑是巨大的手术打击, 术后死亡率高, 现在的胸外科医师早已摒弃。随着电视胸腔镜的开展, 新的一种扩大淋巴结清扫 - 经颈扩大性纵膈淋巴结清扫术(transcervical extended mediastinal lymphadenectomy, TEMPLA)被提及, 该种手术方式联合胸腔镜技术以更小的切口来将淋巴结切除范围扩大, 相比以前具有使术中出血、术后并发症等发生减少的优势, 但其对患者的手术创伤仍然较

大, 并且目前仍缺乏相关临床研究证明对患者预后影响, TEMPLA 是否优于 SND 或 L-SND 有待临床进一步验证。

4. 总结

在不同国家和地区对于可手术治疗的早期 NSLCL, 行何种淋巴结清扫方式仍存在一定的争议, 而肺叶切除联合系统性淋巴结清扫仍是主流。淋巴结转移作为肺癌转移的重要方式之一, 影响着术后患者的复发和远期生存率, 根据人体淋巴道分布存在一定转移规律, 在经过术前严格筛查过程, 可选择创伤性较小的叶特异性淋巴结清扫或选择性淋巴结采样。如果术中冰冻阳性或者术前不能排除隐匿性淋巴结转移可能, 更完全系统的淋巴结是有必要的。目前阶段, 外科医师必须要结合患者自身临床症状、影像学特征和相关病理检查, 因人而异的选择合适的淋巴结清扫方式。相信随着医疗分子生物水平和医学科技水平的进步, 伴随着越来越多早期 NSLCL 患者被诊断出, 早期 NSLCL 患者的淋巴结清扫技术会更加成熟与完善, 以及拥有更加规范、有效的肺癌淋巴结清扫方式。

参考文献

- [1] De Leyn, P., Dooms, C., Kuzdzal, J., *et al.* (2014) Preoperative Mediastinal Lymph Node Staging for Non-Small Cell Lung Cancer: 2014 Update of the 2007 ESTS Guidelines. *Translational Lung Cancer Research*, **3**, 225-233.
- [2] Keller, S.M., Adak, S., Wagner, H., *et al.* (2000) Mediastinal Lymph Node Dissection Improves Survival in Patients with Stages II and IIIa Non-Small Cell Lung Cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *The Annals of Thoracic Surgery*, **70**, 358-365. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(00\)01673-8](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(00)01673-8)
- [3] Galetta, D., Serra, M. and Spaggiari, L. (2008) Lymph-Node Dissection for the Treatment of Lung Cancer: Sampling or Complete Nodal Dissection? *Lung Cancer*, **60**, 148-149. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2008.01.016>
- [4] Wang, Y. and Darling, G.E. (2017) Complete Mediastinal Lymph Node Dissection versus Systematic Lymph Node Sampling in Surgical Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer: Do We Have the Answer? *The Journal of Thoracic Disease*, **9**, 4169-4170. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.10.39>
- [5] Annema, J.T., Van Meerbeeck, J.P., Rintoul, R.C., *et al.* (2010) Mediastinoscopy vs Endosonography for Mediastinal Nodal Staging of Lung Cancer: A Randomized Trial. *JAMA*, **304**, 2245-2252. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1705>
- [6] Okada, M., Tsubota, N., Yoshimura, M., *et al.* (1998) Proposal for Reasonable Mediastinal Lymphadenectomy in Bronchogenic Carcinomas: Role of Subcarinal Nodes in Selective Dissection. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **116**, 949-953. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(98\)70045-5](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(98)70045-5)
- [7] Ishiguro, F., Matsuo, K., Fukui, T., *et al.* (2010) Effect of Selective Lymph Node Dissection Based on Patterns of Lobe-Specific Lymph Node Metastases on Patient Outcome in Patients with Resectable Non-Small Cell Lung Cancer: A Large-Scale Retrospective Cohort Study Applying a Propensity Score. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **139**, 1001-1006. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.07.024>
- [8] Ma, W., Zhang, Z.J., Li, Y., *et al.* (2013) Comparison of Lobe-Specific Mediastinal Lymphadenectomy versus Systematic Mediastinal Lymphadenectomy for Clinical Stage T_{1a}N₀M₀ Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, **9**, S101-S105. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.119119>
- [9] Deng, H.Y., Qin, C.L., Li, G., *et al.* (2018) Can Lobe-Specific Lymph Node Dissection Be an Alternative to Systematic Lymph Node Dissection in Treating Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis? *Journal of Thoracic Disease*, **10**, 2857-2865. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.04.137>
- [10] Zhao, Y., Mao, Y., He, J., *et al.* (2021) Lobe-Specific Lymph Node Dissection in Clinical Stage IA Solid-Dominant Non-Small-Cell Lung Cancer: A Propensity Score Matching Study. *Clinical Lung Cancer*, **22**, e201-e210. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2020.09.012>
- [11] Zhao, J.L., Nie, Y.Q., Yang, P., *et al.* (2021) Effect of Selective Lymph Node Dissection on Immune Function in Patients with T₁ Stage Non-Small Cell Lung Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Translational Cancer Research*, **10**, 2918-2931. <https://doi.org/10.21037/tcr-21-524>
- [12] Hishida, T., Miyaoka, E., Yokoi, K., *et al.* (2016) Lobe-Specific Nodal Dissection for Clinical Stage I and II NSCLC: Japanese Multi-Institutional Retrospective Study Using a Propensity Score Analysis. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, **11**, 1529-1537. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.05.014>
- [13] Wang, Z., Qi, Z., Cheng, D., *et al.* (2021) Lobe-Specific Node Dissection Can Be a Suitable Alternative to Systematic

Lymph Node Dissection in Highly Selective Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer Patients: A Meta-Analysis. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery: Official Journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia*, **27**, 143-150. <https://doi.org/10.5761/atcs.0a.20-00136>

- [14] Wang, W., Chen, D., Xi, K., *et al.* (2019) Impact of Different Types of Lymphadenectomy Combined with Different Extents of Tumor Resection on Survival Outcomes of Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer: A Large-Cohort Real-World Study. *Frontiers in Oncology*, **9**, Article No. 642. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00642>
- [15] Hata, E.H.K. and Miyamoto, H. (1990) Rationale for Extended Lymphadenectomy for Lung Cancer. *Theoretical Surgery*, **5**, 19-25.
- [16] Hata, E., Miyamoto, H., Tanaka, M., *et al.* (1994) Superradical Operation for Lung Cancer: Bilateral Mediastinal Dissection (BMD) with or without Cervical Dissection (CD). *Lung Cancer*, **11**, 41-42. [https://doi.org/10.1016/0169-5002\(94\)92041-9](https://doi.org/10.1016/0169-5002(94)92041-9)