

非小细胞肺癌术中淋巴结清扫方式的研究进展



李刚¹, 罗俊^{2,3}, 邓汉字^{2,3,4}, 阿来古哈^{2,3}, 卓泽国^{2,3}, 林一丹²

1. 西藏自治区人民政府驻成都办事处医院 华西医院西藏成办分院 胸外科 (成都 610041)

2. 四川大学华西医院 (成都 610041)

3. 四川大学华西临床医学院 (成都 610041)

4. 四川大学华西医院 肺癌中心 (成都 610041)

【摘要】 非小细胞肺癌淋巴结转移是预后不良的独立危险因素, 而切除淋巴结可改善患者预后, 尽管外科技术在不断进步, 对非小细胞肺癌淋巴结切除方式仍存在较大争议, 本文就目前非小细胞肺癌淋巴结切除方式的选择等热点问题的研究进展进行讨论和总结。

【关键词】 非小细胞肺癌; 系统性淋巴结清扫; 采样; 叶特异性淋巴结清扫

Advances in research on lymph node dissection in non-small cell lung cancer

LI Gang¹, LUO Jun^{2,3}, DENG Hanyu^{2,3,4}, ALAI Guha^{2,3}, ZHUO Zeguo^{2,3}, LIN Yidan²

1. Department of Thoracic surgery, Hospital of Tibet Autonomous Region People's Government in Chengdu Office, Chengdu, 610041, P.R.China

2. West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, 610041, P.R.China

3. West China Clinical Medical College, Sichuan University, Chengdu, 610041, P.R.China

4. Lung Cancer Center, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, 610041, P.R.China

Corresponding author: LIN Yidan, Email: linyidan.academy@foxmail.com

【Abstract】 Lymph node metastasis in non-small cell lung cancer is an independent risk factor for poor prognosis. Resection of lymph nodes can improve the prognosis of patients. Although surgical techniques are progressing, there is still much controversy about the way of lymph node resection for non-small cell lung cancer. The research progress of hotspots such as the choice of lymph node resection methods for cell lung cancer is discussed and summarized.

【Key words】 non-small cell lung cancer; systemic lymph node dissection; sampling; leaf-specific lymph node dissection

肺癌是目前世界上发病率最高的恶性肿瘤, 非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 约占肺癌总数的 80%, 淋巴结转移尤其是纵隔淋巴结转移为 NSCLC 预后不佳的独立危险因素^[1], 而既往的研究证实清扫纵隔淋巴结可明显改善 NSCLC 患者预后。淋巴结切除方式分类较多, 分为系统性淋巴结清扫、特异性淋巴结清扫、系统性淋巴结采样、淋巴结采样等^[2], 在临床中得到广泛应用。对于中期及部分晚期 NSCLC, 系统性淋巴结清扫似乎显得非常必要^[3]。而随着体检的普及, 尤其是薄层螺旋 CT 的出现, 越来越多的早期 NSCLC 被发

现, 而对于早期 NSCLC 则有多种淋巴结切除方式, 选用何种淋巴结切除方式目前争议较大。既往的研究证实 NSCLC 标准的手术方式为肺叶切除+系统性淋巴结清扫, 而在早期 NSCLC 中, 部分研究发现与系统性淋巴结清扫相比, 淋巴结采样和叶特异性淋巴结清扫同样可获得满意的预后^[3-5], 这也给选用何种淋巴结切除方式提出挑战。本文就 NSCLC 淋巴结转移规律及淋巴结切除方式进行综述。

1 淋巴结转移规律的及清扫方式的研究进展

1.1 肺内淋巴引流规律

肺内淋巴引流是研究 NSCLC 淋巴结转移的基础, 在肺内不仅分布着支气管、肺动脉、肺静脉、

支气管血管,还分布着丰富的淋巴管,在脏层胸膜下、肺间质内均有丰富的淋巴管分布。不同肺叶的淋巴引流具有各自的特点^[6-9]:左肺上叶 NSCLC 主要转移至同侧叶内、叶间、肺门、2L、4L、5 组和 6 组淋巴结,左肺下叶 NSCLC 主要转移至同侧叶内、叶间、肺门、7 组、8 组、9 组淋巴结,右肺上叶 NSCLC 主要转移至同侧叶内、叶间、肺门、2R 和 4R 组淋巴结,右肺中叶 NSCLC 主要转移至同侧叶内、叶间、肺门、2R、4R 和 7 组淋巴结,右肺下叶 NSCLC 主要转移至同侧叶内、叶间、肺门、7 组、8 组和 9 组淋巴结。相关淋巴引流情况见表 1。

1996 年,国际肺癌研究协会提出系统性淋巴结清扫(systematic lymph node dissection, SLD)的概念,至此,肺叶切除加系统性淋巴结清扫成为 NSCLC 的标准手术方式。多项研究发现,对于中晚期 NSCLC,纵隔淋巴结清扫可使患者生存获益^[3,10]。而随着影像学技术的不断进步及体检的普及,越来越多的早期 NSCLC 被发现,对于早期 NSCLC,部分研究显示行淋巴结采样术可以获得和系统性淋巴结清扫类似的预后^[4],而近年来又出现了叶特异性淋巴结清扫的概念^[9],对各个淋巴结切除方式的选择目前争议较大,尚未达成共识,现将各淋巴结切除方式介绍如下。

1.2 系统性淋巴结清扫 (systematic lymph node dissection, SLD)

SLD 在部分研究中又被称为系统性纵隔淋巴结清扫(systematic mediastinal lymph node dissection, SMLD)或纵隔淋巴结切除(mediastinal lymphadenectomy, LA)^[11-13]。2006 年,欧洲胸心外科(European Society of Thoracic Surgeons, ESTS)指南^[2]将 SLD 的切除范围定义至少清扫 6 组淋巴结,包括同侧 3 组以上的纵隔淋巴结,其中包括隆突下淋巴结(第 7 组淋巴结)。并且要求对上述位置的纵隔淋巴结及其周围的脂肪组织完全清扫。Adachi, H.等根据日本肺癌协会(Japan Lung Cancer Society)的标准将淋巴结清扫定义为:(1)切除至

少三枚或三组肺门和肺内淋巴结;(2)切除至少三枚或三组纵隔淋巴结;(3)至少切除 6 枚或 6 组淋巴结。在满足上述标准的患者中,SLD 对于右肺肺癌需切除同侧的 2R、4R、7、8 和 9 组纵隔淋巴结;而对于左肺肺癌需切除同侧的 4L、5、6、7、8 和 9 组淋巴结^[14]。除此之外,左肺和右肺 NSCLC 都需切除肺门、叶间和叶内淋巴结(通常随着肿瘤所在肺叶的切除被一并切除)。

1.3 扩大的淋巴结清扫 (extended mediastinal lymph node dissection, extended lymphadenectomy)

Kaseda 等^[15-16]于 1996 年提出并介绍了扩大的纵隔淋巴结清扫(extended lymph node dissection)的方法。在右侧,对于下纵隔,切除隆突下淋巴结,并探查至对侧肺门处(对应第八版 TNM 分期中纵隔淋巴结的右侧第 7 组淋巴结),最后切除最上纵隔淋巴结(对应第八版 TNM 分期中纵隔淋巴结第 1 组淋巴结)。在左侧,同右侧一样切除隆突下淋巴结,并探查至对侧肺门处(对应第八版 TNM 分期中纵隔淋巴结的右侧第 7 组淋巴结),并切除气管前淋巴结(对应第八版 TNM 分期的纵隔淋巴结的第 3A 组淋巴结)。Wu 等^[17]在一项回顾性研究中将扩大的淋巴结清扫定义为在术中清扫淋巴结及淋巴结周围脂肪组织。在右侧,上纵隔淋巴结(2R、4R 组淋巴结)及周围脂肪组织被整块切除,3A 组和 3P 组淋巴结和周围脂肪被切除,双侧第 7 组淋巴结及其周围脂肪组织也一并被切除,同时切除同侧下肺韧带(第 9 组)淋巴结。在左侧,需切除第 4L、5、6 组淋巴结及淋巴结周围脂肪组织,双侧第 7 组淋巴结及其周围脂肪组织也一并被切除,同时切除同侧下肺韧带(第 9 组)淋巴结。Schirren 等^[18]则在针对袖式肺叶切除手术时提出扩大的淋巴结清扫,右侧切除范围为第 2R、2L、4R、4L、7、8、10R、10L 组淋巴结和右侧第 11、12 组淋巴结;左侧切除范围为第 2L、4R、4L、5、6、7、8、9、10R、10L 和左侧第 11、12 组淋巴结。Sakaguchi 等^[19]提出通过胸骨正中切口清扫双侧纵隔淋巴结,如存在胸廓内最上纵隔淋巴结受累(对应第八版 TNM 分期中的第 1 组淋巴结),则通过颈部切口实施下颈部颈清扫术来切除存在转移的淋巴结。Hirata 等^[20]从手术技术层面对经正中切口扩大的淋巴结清扫进行了描述。

1.4 淋巴结采样及系统性淋巴结采样 (systematic lymph node sampling, SS)

淋巴结采样被定义为针对术前及术中发现的

表 1 肺癌淋巴引流规律

肿瘤位置	接受引流的区域淋巴结
左肺上叶	同侧叶内、叶间、肺门、5 组、6 组、2L 和 4L 淋巴结
左肺下叶	同侧叶内、叶间、肺门、7 组、8 组和 9 组淋巴结
右肺上叶	同侧叶内、叶间、肺门、2R 和 4R 组淋巴结
右肺中叶	同侧叶内、叶间、肺门、2R、4R 和 7 组淋巴结
右肺下叶	同侧叶内、叶间、肺门、7 组、8 组和 9 组淋巴结

具有代表性的或异常的淋巴结进行切除^[21], 淋巴结采样切除的淋巴结数目通常少于 SLD。淋巴结采样切除的淋巴结组数及切除的淋巴结数量波动较大, 淋巴结采样与系统性淋巴结采样在既往的研究中有时并不加以区分。如淋巴结采样切除的淋巴结组数与 SLD 切除的淋巴结组数类似, 可称为系统性淋巴结采样。例如在美国多中心前瞻性研究 ACOSOG Z0030 trial^[22]中, 系统性淋巴结采样的组数与 SLD 的组数大致相同: 系统性淋巴结采样针对左肺的 NSCLC, 对第 5 组、6 组、7 组和第 10 组淋巴结进行采样, 而针对右肺的 NSCLC, 对第 2R 组、4R 组、7 组和第 10 组淋巴结进行采样。与 SLD 主要区别在于切除淋巴结数量上存在较大差异, 系统性淋巴结采样多对每一组淋巴结切除 1-2 枚, 同时切除术中触摸或视觉下可能发生转移的淋巴结, 而 SLD 则切除淋巴结及淋巴结周围的组织。Gajra 等^[23]将系统性淋巴结采样定义为: 左侧对第 5 组或 6 组和第 7 组淋巴结进行采样, 右侧对第 4 组、7 组和第 10 组淋巴结进行采样。而 Adachi 等^[14]将患者接受的不符合 SLD 和叶特异性淋巴结清扫的淋巴结切除方式归类为淋巴结采样。

1.5 叶特异性淋巴结清扫 (Lobe-specific lymph node dissection, LSD)

近年来, 随着薄层 CT 的应用, 越来越多的早期 NSCLC 被发现, 肺叶切除+SLD 为其标准的治疗方式, 这也导致纵隔淋巴结被大量切除, 而淋巴结采样并不能彻底切除可能发生转移的淋巴结。Okada 等^[9]于 1998 年研究发现上叶肿瘤多发生上纵隔淋巴结转移, 较少发生隆突下淋巴结转移; 而下叶肿瘤多发生隆突下淋巴结等下纵隔淋巴结转移, 很少出现上纵隔淋巴结转移。许多研究^[6-7]也发现类似的转移规律, 因此, 依据肿瘤所在肺叶的不同, 清扫引流肺叶淋巴的特定纵隔淋巴结即叶特异性淋巴结清扫 (Lobe-specific lymph node dissection, LSD) 开始出现。Okada^[9]在淋巴结清扫方式的基础上提出了早期 NSCLC 肺叶特异性或选择性淋巴结清扫 (LSD), 早期肺癌肺叶特异性或选择性淋巴结清扫时根据癌肿的原发部位, 清扫各肺叶特异性淋巴引流区域淋巴结 (肺门+纵隔淋巴结及其周围组织), 并术中快速冰冻病理检查, 如特异性淋巴引流区域淋巴结病理检查结果显示无淋巴结转移, 及终止切除其他部位纵隔淋巴结, 如特异性淋巴引流区域病理检查结果显示存在淋巴结转移, 则需进一步切除其他部位淋巴结 (实施 SLD)。这一手术方式既避免了淋巴结采样过程中遗漏可能发生转移

的淋巴结, 同时又减少了淋巴结清扫程度, 保留了大部分淋巴结的引流功能。Adachi 等^[14]将叶特异性淋巴结清扫 (lobe-specific lymph node dissection, LSD) 定义为根据肿瘤所在肺叶清扫特异的纵隔淋巴结和肺门淋巴结, 肺门和肺内淋巴结在肿瘤所在肺叶切除时被一并清扫。具体实施为右肺上叶清扫第 2R、4R 组淋巴结, 左肺上叶清扫第 4L、5 组和第 6 组淋巴结, 双肺下叶的 NSCLC 清扫第 7、8 和第 9 组淋巴结, 除此之外, 肺门和肺内淋巴结在肿瘤所在肺叶切除时被一并清扫。右肺中叶肺癌无特定的淋巴引流规律, 故需性 SLD^[8]。

1.6 亚肺叶切除 (sublobar resection) 时淋巴结切除

随着影像学技术的不断进步尤其是薄层高分辨 CT (high resolution computed tomography, HRCT) 的应用, 越来越多的早期 NSCLC 被发现。许多早期 NSCLC 病理表现为原位癌或微浸润癌, 相应的胸部 CT 表现为磨玻璃结节 (ground glass opacity, GGO) 或混合密度结节, 同时, 部分患者因为年龄较大及心肺功能较差, 无法耐受肺叶切除或全肺切除术。因此, 对于胸部 CT 表现为 GGO 的患者和无法耐受肺叶切除或全肺切除的患者, 部分研究提出采用亚肺叶切除 (sublobar resection) 来作为这些病人的手术方式, 亚肺叶切除包括肺段切除 (segmentectomy) 和楔形切除 (wedge resection), 还包括部分研究还提出的大楔形切除 (wide wedge resection, WWR)。目前对于亚肺叶切除时淋巴结切除方式差异较大。Yamanaka 等^[24]通过对周围型 cT1 期 NSCLC 肺叶切除术后的标本进行病理检查发现, 部分肿瘤所在肺段的淋巴结存在转移, 同时尚有同一肺叶内非肿瘤所在肺段的段淋巴结转移, 指出尽管亚肺叶切除可保留大部分肺功能, 但存在术后复发的风险。Matsumura 等^[25]通过对 309 例薄层 CT 显示直径 ≤ 2 cm 的周围型 NSCLC 进行研究发现, 309 例患者中 34 例存在淋巴结转移 (发生转移的 NSCLC 实性成分均 $>75\%$), 其中仅 9 例伴有肺段切除术难以切除的段间淋巴结 (Isolated Lymph nodes, iSLN), 所有发生 iSLN 转移的患者均存在段淋巴结或纵隔淋巴结转移。该研究也提出, 直径 ≤ 2 cm 且实性成分低于 75% 的周围型 NSCLC, 其发生淋巴结转移率较低, 可不进行纵隔淋巴结切除, 肺段切除已足够切除发生转移的淋巴结。Cox 等^[26]提出针对 cI 期 NSCLC, 推荐在实施肺段切除的同时实施淋巴结采样, 可获得和肺叶切除加淋巴结采样术类似的预后。Yoshioka 等^[27]则根据 cI 期

NSCLC 在薄层高分辨 CT 和 PET (positron emission tomography) 的表现来选择淋巴结切除方式: 对肿瘤直径 ≤ 1 cm, PET 分级为 0 级的 NSCLC, 可进行楔形切除, 不进行淋巴结切除; 对于直径 > 1 cm, PET 分级为 0~1 级的 NSCLC, 推荐段切除+段、叶淋巴结采样或清扫; 而对于 PET 分级为 2 级的 NSCLC, 建议行肺叶切除同时进行 SLD。Moon 等^[28]对 T1a 和 T1b 期 NSCLC, 行肺段切除时对术中发现的肿大的淋巴结进行术中快速冰冻活检, 如存在淋巴结转移, 则推荐肺叶切除同时实施 SLD; 如术中未见淋巴结肿大, 则对肺门淋巴结 (第 10 组) 进行快速冰冻活检, 如存在转移, 则实施肺叶切除加 SLD。Nomori 等^[29]在对 cT1 期 NSCLC 实施亚肺叶切除时, 将段支气管旁淋巴结 (第 13 组淋巴结) 作为前哨淋巴结 (sentinel lymph nodes, SNs), 术中对肿瘤所在肺段和非肿瘤所在肺段的段支气管旁淋巴结进行术中快速冰冻活检, 如存在转移, 则实施肺叶切除加 SLD, 如无法获得段淋巴结, 则需对叶内淋巴结 (第 12 组淋巴结) 进行快速冰冻活检, 而非对肺门 (第 10 组淋巴结) 或叶间淋巴结 (第 11 组淋巴结) 进行术中快速冰冻活检, 因叶内淋巴结转移率高于肺门或叶间淋巴结。随着早期 NSCLC 中 CT 表现为磨玻璃结节 (Ground Glass Opacity, GGO) 的患者的比例逐渐增加, 对其研究也显示出较实性结节不同的淋巴结转移差异。CT 图像中 GGO 分为混合密度结节 (mixed ground glass

opacity, mGGO) 和纯磨玻璃结节 (pure ground glass opacity, pGGO), 多项研究显示 CT 图像中表现为 pGGO 的患者其淋巴结转移率极低, mGGO 淋巴结转移率高于 pGGO, 且随着实性成分的增加, 淋巴结转移率也逐渐增加^[30-32]。基于此, 对 pGGO 和 mGGO 的手术方式的研究也显示出与实性结节不同的特点。Wang 等^[32]研究发现对于主要为 GGO 成分的早期 NSCLC, 可仅行楔形切除, 无需切除淋巴结; 而对于实性结节, 则需行 SLD 以获得更好的预后和更加准确的淋巴结分期。Wang 等^[33]对直径 ≤ 1 cm 的 cI 期 NSCLC 研究发现, pGGO 和 mGGO 患者无淋巴结率低, 术中可不进行淋巴结清扫, 实性结节则需行淋巴结采样或 SLD。

综上所述, 对淋巴结具有多种多样的切除方式, 各种切除方式有其用途和适应症, 淋巴结切除方式的汇总见表 2。

2 不同的淋巴结切除方式对 NSCLC 预后的影响

2.1 SLD 与系统性淋巴结采样对预后的影响

2.1.1 SLD 和淋巴结采样对中晚期 NSCLC 预后的影响

肺切加 SLD 作为 NSCLC 的标准手术方式, 在临床中应用广泛。既往由于患者就诊不及时等原因, 导致就诊时患者分期相对较晚, 对于中晚期 NSCLC, 因其淋巴结转移率相对较高, 纵隔淋巴结清扫需清扫的淋巴结范围较大, 可切除潜在的发生

表 2 淋巴结切除方式

SLD	清扫解剖标志范围内的淋巴结及淋巴结周围组织
	至少清扫 6 组淋巴结, 其中 3 组为纵隔淋巴结, 需包括第 7 组 (隆突下) 淋巴结 左侧: 清扫 4L、5、6、7、8 和 9 组淋巴结中至少三组淋巴结, 需包含第 7 组淋巴结 右侧: 清扫 2R、4R、7、8 和 9 组纵隔淋巴结中的至少三组淋巴结, 需包含第 7 组淋巴结 左侧和右侧都需清扫至少三组肺门及肺内淋巴结, 通常随肺叶切除被一并清除
叶特异性淋巴结清扫	根据原发肿瘤所在肺叶位置, 清扫特定引流区域的淋巴结 左肺上叶: 清扫第 4L、5 组和第 6 组淋巴结 左肺下叶: 清扫第 7、8 和第 9 组淋巴结 右肺上叶: 清扫第 2R、4R 组淋巴结 右肺下叶: 清扫第 7、8 和第 9 组淋巴结 右肺中叶: SLD
扩大的淋巴结清扫	清扫双侧纵隔和颈部的淋巴结
采样	根据术前及术中发现, 切取具有代表性的淋巴结
系统性淋巴结采样	手术医师对淋巴结进行预先确定, 并切除 左侧: 对第 5、6、7 和第 10 组淋巴结进行采样 右侧: 对第 2R、4R、7 和第 10 组淋巴结进行采样

转移的淋巴结。对于中晚期 NSCLC 是否可以采用系统性淋巴结采样的疑问,部分研究开始了研究。Wu 等^[10]通过对中晚期 NSCLC 患者分别实施 SLD 和淋巴结采样,分析显示对于 II 期 NSCLC 患者,接受 SLD 和淋巴结采样的患者其 5 年总体生存率分别为 50.42% 和 34.05%,差异具有统计学意义 ($P=0.0284$);对于 III A 期 NSCLC 患者,其 5 年总体生存率分别为 26.98% 和 6.18%,差异具有统计学意义 ($P=0.0243$)。Zhang 等^[34]对 III 期患者的一项前瞻性研究也显示,接受 SLD 的患者其中位生存期明显长于接受淋巴结采样的患者(分别为 23.5 个月和 20 个月, $P<0.05$),且多因素分析显示 SLD 为延长生存的有利因素。Keller 等^[35]对 II 期和 III A 期患者进行研究发现,接受 SLD 的患者其中位生存期为 57.5 个月,而接受淋巴结采样的患者其中位生存期仅为 29.2 个月,二者之间差异具有统计学意义 ($P=0.004$)。Misthos 等^[36]也发现对于 III A 期 NSCLC 的患者,接受 SLD 的患者和接受淋巴结采样的患者相比,尽管其 5 年总体生存率无明显差异,但接受 SLD 的患者其无瘤生存期明显长于接受淋巴结采样的患者,二者差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。综上,对于中晚期 NSCLC,SLD 较淋巴结采样更能使患者生存获益,故推荐实施 SLD。

2.1.2 SLD 和淋巴结采样对早期 NSCLC 预后的影响 而随着体检的普及及影像学技术的进步,越来越多的早期 NSCLC 被发现,早期 NSCLC 淋巴结转移率在 7.5%~19.7% 之间^[37-43],其淋巴结转移率明显低于中晚期 NSCLC 的淋巴结转移率。SLD 和淋巴结采样相比,何种淋巴结切除方式更能使早期 NSCLC 患者生存获益也一直存在争议。Hughes 等^[3]研究发现在临床 I 期(c I 期)NSCLC 中,SLD 和淋巴结采样对生存的影响无显著差异。Darling 等^[22]根据美国 ACOSOG Z0030 trial 研究也发现对于 T1 或 T2 期 NSCLC,淋巴结采样可获得和 SLD 相类似的预后。Haung^[44]针对 I~III A 期 NSCLC 进行的一项 Meta 分析也表明与 SLD 相比,淋巴结采样在总体生存率、无病生存率方面无显著差异,可在早期 NSCLC 中推荐使用淋巴结采样术。但 Wu 等^[10, 45-48]均发现 SLD 可使 cI 期 NSCLC 患者生存获益。为进一步分析何种淋巴结清扫方式更能使患者生存获益,部分研究通过将 cI 期 NSCLC 进行分层分析,探究不同肿瘤直径时两种淋巴结切除方式对预后的影响,Sugi 等^[4, 13, 49]研究发现对肿瘤直径 ≤ 2 cm 的 NSCLC,SLD 和淋巴结采样术相比,二者在总体生存率和复发率并无显著差异。同时 Shen-Tu

和 Ma 还发现对于直径处于 2~3 cm 的 NSCLC,SLD 较采样更能使患者生存获益。

2.1.3 SLD 和淋巴结采样对 N 分期及术后并发症的影响 SLD 可比淋巴结采样切除更多的纵隔淋巴结^[50],Cerfolio 等^[51]通过一项回顾性研究结果同 Society of Thoracic Surgeons (STS) 数据库比较发现,与纵隔淋巴结采样术相比,SLD 可发现更多的发生转移的纵隔淋巴结(13% vs. 5.3%, $P<0.001$)。但在能否改变患者 N 分期上尚有争议。Cerfolio 等^[51]研究发现,SLD 可增加患者的 N 分期,但 Hughes 等^[3]则研究发现,与淋巴结采样相比,SLD 并不能改变患者的 N 分期。由于 SLD 切除范围较大,所造成的创伤也较大,部分研究显示 SLD 较淋巴结采样术后并发症较多^[11]。但 Allen 等^[52]根据美国 ACOSOG Z0030 trial 研究发现二者术后并发症发生率并无显著差异。Allen 等^[53]和 Doddoli 等^[46]的研究也发现 SLD 相较于淋巴结采样并不增加术后并发症。Huang 等^[44]所进行的一篇 Meta 分析也显示系统性淋巴结采样与淋巴结清扫相比,术后并发症并无显著差异。

综上,我们认为对于部分 I 期和 II、III A 期 NSCLC,SLD 术相较于淋巴结采样术可以给患者带来更大的生存益处;对于直径 ≤ 2 cm 的 NSCLC,可以实施淋巴结采样或系统性淋巴结采样术,减少术后并发症;对于肿瘤直径为 2~3 cm 的 I A 期 NSCLC 建议实施 SLD 术以获得更好的预后。

2.2 叶特异性淋巴结清扫对预后影响的研究进展

许多研究^[6-7, 9]发现右肺上叶和左肺上叶 NSCLC 倾向发生上纵隔淋巴结转移,当上纵隔和肺门淋巴结无转移时,很少发生隆突下淋巴结转移;而双肺下叶 NSCLC 则更倾向于向下纵隔淋巴结转移,这在早期 NSCLC 中尤为明显,基于此,肺叶特异性淋巴结清扫开始应用于临床。叶特异性淋巴结清扫的研究也日益广泛,给早期 NSCLC 的纵隔淋巴结带来一种新的清扫方法。

日本学者 Okada 等^[9]通过对 NSCLC 行 SLD 后总结肺癌淋巴结转移规律,提出叶特异性淋巴结清扫的概念:随后,Okada 对 cT1 期 NSCLC 患者实施前瞻性叶特异性淋巴结清扫术,并与前期行 SLD 的患者进行对比分析,分析结果显示叶特异性淋巴结清扫与 SLD 两种手术方式对患者预后无明显差异,同时两组间在肿瘤远处转移和局部复发率上无统计学差异。Okada 等^[5]通过对 cI 期 NSCLC 进行研究发现,叶特异性淋巴结清扫术与 SLD 术相比,二者在总体生存率和无病生存率上无显著差异。

Ishiguro 等^[54]对可切除的 NSCLC 患者的一项回顾性研究也发现叶特异性淋巴结清扫和获得与 SLD 类似的预后。Hishida 等^[55]的一项针对 c I ~ c II 期 NSCLC 的多中心回顾性研究也发现叶特异性淋巴结清扫与 SLD 比,其总体生存无明显差异,推荐在 c I ~ c II 期 NSCLC 中实施叶特异性淋巴结清扫术。Maniwa 等^[56]研究发现尽管叶特异性淋巴结清扫与 SLD 相比,二者在总体生存率和无病生存率上无统计学差异,但接受叶特异性淋巴结清扫的患者其复发率高于接受 SLD 的患者 ($P=0.005$)。Bille 等^[53]研究发现针对 cI 期 NSCLC,叶特异性淋巴结清扫范围以外,尚有 16% 的患者存在纵隔淋巴结转移,建议对 cI 期的 NSCLC 实施 SLD 而非叶特异性淋巴结清扫。但 Shapiro 等^[57]研究发现在 CT 和 PET 诊断为无纵隔淋巴结时,接受叶特异性淋巴结清扫和接受 SLD 的患者相比,二者肿瘤复发率无显著差异。因此,我们认为叶特异性淋巴结清扫可以取代 SLD 作为早期 c I ~ c II 期 NSCLC 的标准手术方式。

2.3 扩大的淋巴结清扫 (extended mediastinal lymph node dissection, extended lymphadenectomy) 对预后的研究进展

在既往的研究中,对淋巴结清扫方式尚未形成统一的认识,但存在淋巴结转移的患者其预后较无淋巴结转移的患者差,故为切除更多的淋巴结,部分研究采用扩大的淋巴结清扫术,以期使患者生存获益。但扩大的淋巴结清扫能否使患者生存获益缺乏研究。通过检索,我们仅发现 Wu 等^[17]的一项回顾性研究显示接受扩大的淋巴结清扫的患者其 5 年生存率为 $62.6\% \pm 4.3\%$,而接受非扩大的淋巴结清扫的患者其 5 年生存率为 $56.4\% \pm 4.6\%$,二者无显著的统计学差异 ($P=0.271$)。由于对扩大的淋巴结清扫研究较少,目前尚不能判断扩大的淋巴结清扫能否使患者生存获益。

随着立体定向放疗 (stereotactic ablative radiotherapy, SABR) 的出现,对 NSCLC 的外科手术方式提出了挑战,但我们的一篇 Meta 分析^[58]显示对于 cI 期 NSCLC, SABR 与亚肺叶切除可以获得类似的预后,但 SABR 与肺叶切除相比,肺叶切除手术可使患者 3 年总体生存获益。同时, Fernandez 等^[59]研究则发现仅接受亚肺叶切除的患者的预后仍优于接受放疗的患者,综上所述,手术仍是改善 cI 期 NSCLC 患者预后的重要方式,同时切除可能存在转移的淋巴结十分必要。

国际第八版 NSCLC 的 TNM 分期对不同分期

的 NSCLC 需采用不同的淋巴结切除方式:对于中晚期 NSCLC 的患者,推荐 SLD 以期获得更好的预后;对于早期 NSCLC 的患者,可采用 SLD、采样或系统性采样,亦或叶特异性淋巴结清扫;而对于 pGGO 的患者,不进行淋巴结采样或特异性/SLD,仍可获得较好的预后。

参考文献

- 1 Rami-Porta R, Asamura H, Travis WD, *et al.* Lung cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(2): 138-155.
- 2 Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P, *et al.* ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006, 30(5): 787-792.
- 3 Hughes MJ, Chowdhry MF, Woolley SM, *et al.* , In patients undergoing lung resection for non-small cell lung cancer, is lymph node dissection or sampling superior? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2011, 13(3): 311-315.
- 4 Sugi K, Nawata K, Fujita N, *et al.* Systematic lymph node dissection for clinically diagnosed peripheral non-small-cell lung cancer less than 2 cm in diameter. *World J Surg*, 1998, 22(3): 290-294.
- 5 Okada M, Sakamoto T, Yuki T, *et al.* Selective mediastinal lymphadenectomy for clinico-surgical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 2006, 81(3): 1028-1032.
- 6 Asamura H, Nakayama H, Kondo H, *et al.* Lobe-specific extent of systematic lymph node dissection for non-small cell lung carcinomas according to a retrospective study of metastasis and prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1999, 117(6): 1102-1111.
- 7 Aokage K, Yoshida J, Ishii G, *et al.* Subcarinal lymph node in upper lobe non-small cell lung cancer patients: is selective lymph node dissection valid? *Lung Cancer*, 2010, 70(2): 163-167.
- 8 Watanabe S, Asamura H, Suzuki K, *et al.* The new strategy of selective nodal dissection for lung cancer based on segment-specific patterns of nodal spread. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2005, 4(2): 106-109.
- 9 Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, *et al.* Proposal for reasonable mediastinal lymphadenectomy in bronchogenic carcinomas: role of subcarinal nodes in selective dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1998, 116(6): 949-953.
- 10 Wu Y, Huang ZF, Wang SY, *et al.* A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2002, 36(1): 1-6.
- 11 Ma K, Chang D, He B, *et al.* Radical systematic mediastinal lymphadenectomy versus mediastinal lymph node sampling in patients with clinical stage IA and pathological stage T1 non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2008, 134(12): 1289-1295.
- 12 Donington JS, Blasberg JD. Management of early stage non-small cell lung cancer in high-risk patients. *Thorac Surg Clin*, 2012, 22(1): 55-65.
- 13 Ma K, Wang TY, He BL, *et al.* Impact of different mediastinal lymphadenectomy on clinical-stage IA non-small cell lung cancer. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 2008, 46(9): 670-673.
- 14 Adachi H, Sakamaki K, Nishii T, *et al.* Lobe-Specific Lymph Node

- Dissection as a Standard Procedure in Surgery for Non-Small Cell Lung Cancer: A Propensity Score Matching Study. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(1): 85-93.
- 15 Kaseda S, Hangai N, Yamamoto S, *et al*. Lobectomy with extended lymph node dissection by video-assisted thoracic surgery for lung cancer. *Surg Endosc*, 1997, 11(7): 703-706.
- 16 Kaseda S, Aoki T, Hangai N. Video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy: the Japanese experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 1998, 10(4): 300-304.
- 17 Wu N, Yan S, Lv C, *et al*. Does an extended mediastinal lymphadenectomy improve outcome after R0 resection in lung cancer? *Chin J Cancer Res*, 2014, 26(2): 183-191.
- 18 Schirren J, Bölükbas S, Bergmann T, *et al*. Prospective study on perioperative risks and functional results in bronchial and bronchovascular sleeve resections. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 57(1): 35-41.
- 19 Sakaguchi H, Ikeda S, Kawano R, *et al*. Surgical treatment of N2 involved non-small cell lung cancer—the systematic extended lymph node dissection based on the regional lymphatic drainage. *Kyobu Geka*, 1999, 52(11): 901-905.
- 20 Hirata T, Koizumi K, Tanaka S. Changes in hemodynamics in patients who underwent extended mediastinal lymphadenectomy through median sternotomy for primary lung cancer. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003, 51(5): 178-185.
- 21 Watanabe S. Lymph node dissection for lung cancer: past, present, and future. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 62(7): 407-414.
- 22 Darling GE, Allen MS, Decker PA, *et al*. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 141(3): 662-670.
- 23 Gajra A, Newman N, Gamble GP, *et al*. Effect of number of lymph nodes sampled on outcome in patients with stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2003, 21(6): 1029-1034.
- 24 Yamanaka A, Hirai T, Fujimoto T, *et al*. Analyses of segmental lymph node metastases and intrapulmonary metastases of small lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 2000, 70(5): 1624-1628.
- 25 Matsumura Y, Hishida T, Yoshida J, *et al*. Reasonable extent of lymph node dissection in intentional segmentectomy for small-sized peripheral non-small-cell lung cancer: from the clinicopathological findings of patients who underwent lobectomy with systematic lymph node dissection. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(11): 1691-1697.
- 26 Cox ML, Yang CJ, Speicher PJ, *et al*. The Role of Extent of Surgical Resection and Lymph Node Assessment for Clinical Stage I Pulmonary Lepidic Adenocarcinoma: An Analysis of 1991 Patients. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(4): 689-696.
- 27 Yoshioka M, Ichiguchi O. Selection of sublobar resection for c-stage IA non-small cell lung cancer based on a combination of structural imaging by CT and functional imaging by FDG PET. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 15(2): 82-88.
- 28 Tsubokawa N, Tsutani Y, Miyata Y, *et al*. Segmentectomy versus lobectomy for radiologically pure solid clinical T1a-bN0M0 lung cancer. *World J Surg*, 2018, 42(8): 2493-2501.
- 29 Nomori H. Segmentectomy for c-T1N0M0 non-small cell lung cancer. *Surg Today*, 2014, 44(5): 812-819.
- 30 Zang RC, Qiu B, Gao SG, *et al*. A Model Predicting Lymph Node Status for Patients with Clinical Stage T1aN0-2M0 Nonsmall Cell Lung Cancer. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(4): 398-403.
- 31 Lee SM, Park CM, Paeng JC, *et al*. Accuracy and predictive features of FDG-PET/CT and CT for diagnosis of lymph node metastasis of T1 non-small-cell lung cancer manifesting as a subsolid nodule. *Eur Radiol*, 2012, 22(7): 1556-1563.
- 32 Wang L, Jiang W, Zhan C, *et al*. Lymph node metastasis in clinical stage IA peripheral lung cancer. *Lung Cancer*, 2015, 90(1): 41-46.
- 33 Wang T, Ma S, Yan T, *et al*. Clinical Study of Surgical Treatment of Non-small Cell Lung Cancer 10 mm or Less in Diameter Under Video-assisted Thoracoscopy. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2016, 19(4): 216-219.
- 34 Zhang GQ, Han F, Gao SL, *et al*. Two patterns of mediastinal lymph node resection for non-small cell lung cancer of stage III A: survival analysis of 219 cases. *Ai Zheng*, 2007, 26(5): 519-523.
- 35 Keller SM, Adak S, Wagner H, *et al*. Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages II and III a non-small cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *Ann Thorac Surg*, 2000, 70(2): 358-365.
- 36 Mithos P, Sepsas E, Kokotsakis J, *et al*. Prognosis of stage p III A non small cell lung cancer after mediastinal lymph node dissection or sampling. *J BUON*, 2009, 14(1): 45-49.
- 37 Xiong J, Wang R, Sun Y, *et al*. Clinical analysis of sixty-four patients with T1aN2M0 stage non-small cell lung cancer who had undergone resection. *Thorac Cancer*, 2016, 7(2): 215-221.
- 38 Farjah F, Lou F, Sima C, *et al*. A prediction model for pathologic N2 disease in lung cancer patients with a negative mediastinum by positron emission tomography. *J Thorac Oncol*, 2013, 8(9): 1170-1180.
- 39 Chen K, Yang F, Jiang G, *et al*. Development and validation of a clinical prediction model for N2 lymph node metastasis in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 2013, 96(5): 1761-1768.
- 40 Zhang Y, Sun Y, Xiang J, *et al*. A prediction model for N2 disease in T1 non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 144(6): 1360-1364.
- 41 Koike T, Koike T, Yamato Y, *et al*. Predictive risk factors for mediastinal lymph node metastasis in clinical stage IA non-small-cell lung cancer patients. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(8): 1246-1251.
- 42 Park HK, Jeon K, Koh WJ, *et al*. Occult nodal metastasis in patients with non-small cell lung cancer at clinical stage IA by PET/CT. *Respirology*, 2010, 15(8): 1179-1184.
- 43 Defranchi SA, Cassivi SD, Nichols FC, *et al*. N2 disease in T1 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 2009, 88(3): 924-928.
- 44 Huang X, Wang J, Chen Q, *et al*. Mediastinal lymph node dissection versus mediastinal lymph node sampling for early stage non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109979.
- 45 Su XD, Wang X, Rong TH, *et al*. Prognostic effect of mediastinal lymph node dissection in patients with stage I non-small cell lung cancer. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 2007, 45(22): 1543-1545.
- 46 Doddoli C, Aragon A, Barlesi F, *et al*. Does the extent of lymph node dissection influence outcome in patients with stage I non-small-cell lung cancer? *Eur J Cardiothorac Surg*, 2005, 27(4): 680-685.
- 47 Su X, Wang X, Long H, *et al*. Mediastinal lymph node dissection affects survival in patients with stage I non-small cell lung cancer.

- Thorac Cardiovasc Surg, 2008, 56(4): 226-230.
- 48 Jeon HW, Moon MH, Kim KS, *et al.* Extent of removal for mediastinal nodal stations for patients with clinical stage I non-small cell lung cancer: effect on outcome. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 62(7): 599-604.
- 49 Shen-Tu Y, Mao F, Pan Y, *et al.* Lymph node dissection and survival in patients with early stage non-small cell lung cancer: A 10-year cohort study. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(43): e8356.
- 50 Darling GE, Allen MS, Decker PA, *et al.* Number of lymph nodes harvested from a mediastinal lymphadenectomy: results of the randomized, prospective American College of Surgeons Oncology Group Z0030 trial. *Chest*, 2011, 139(5): 1124-1129.
- 51 Cerfolio RJ, Bryant AS, Minnich DJ. Complete thoracic mediastinal lymphadenectomy leads to a higher rate of pathologically proven N2 disease in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 2012, 94(3): 902-906.
- 52 Allen MS, Darling GE, Pechet TT, *et al.* Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. *Ann Thorac Surg*, 2006, 81(3): 1013-1019.
- 53 Bille A, Woo KM, Ahmad U, *et al.* Incidence of occult pN2 disease following resection and mediastinal lymph node dissection in clinical stage I lung cancer patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2017, 51(4): 674-679.
- 54 Ishiguro F, Matsuo K, Fukui T, *et al.* 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. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 139(4): 1001-1006.
- 55 Hishida T, Miyaoka E, Yokoi K, *et al.* Lobe-Specific Nodal Dissection for Clinical Stage I and II NSCLC: Japanese Multi-Institutional Retrospective Study Using a Propensity Score Analysis. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(9): 1529-1537.
- 56 Maniwa T, Okumura T, Isaka M, *et al.* Recurrence of mediastinal node cancer after lobe-specific systematic nodal dissection for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013, 44(1): e59-e64.
- 57 Shapiro M, Kadakia S, Lim J, *et al.* Lobe-specific mediastinal nodal dissection is sufficient during lobectomy by video-assisted thoracic surgery or thoracotomy for early-stage lung cancer. *Chest*, 2013, 144(5): 1615-1621.
- 58 Deng HY, Wang YC, Ni PZ, *et al.* Radiotherapy, lobectomy or sublobar resection A meta-analysis of the choices for treating stage I non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2017, 51(2): 203-210.
- 59 Fernandez FG, Crabtree TD, Liu J, *et al.* Sublobar resection versus definitive radiation in patients with stage IA non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 2012, 94(2): 354-360.

收稿日期: 2018-05-05 修回日期: 2018-07-13
本文编辑: 董敏