

食管癌淋巴结清扫数目及术式的研究进展

胡 瑞¹, 吴小燕²综述, 孙 伟¹审校

Review on Lymphadenectomy and Lymph Node Dissection Number for Esophageal Carcinoma

HU Rui¹, WU Xiaoyan², SUN Wei¹

1. Thoracic Surgery Department, Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumchi 830011, China; 2. Teaching Experimental Center, Houbo College of Xinjiang Medical University

Corresponding Author: SUN Wei, E-mail: sunw69@163.com



Abstract:Esophageal cancer is a common malignant tumor. Surgery is still the main method for treatment of esophageal cancer. The surgical approach mainly depends on the lesion site, lymph node cleaning scope and digestive tract reconstruction path. The lymph node dissection range has been controversial. The seventh edition of tumor TNM staging standard recommended by the UICC advises that it needs to clean at least 12 pieces of the regional lymph nodes, but there is no regulation on lymph node dissection. This article is trying to review the number of lymph node cleaning and lymphadenectomy in surgery for esophageal carcinoma, and to discuss the existing problems on them.

Key words: Lymphadenectomy; Esophageal cancer; Lymph node dissection number

摘 要:食管癌是常见的恶性肿瘤, 外科手术仍是食管癌治疗的主要手段, 其病变部位决定其手术入路、淋巴结清扫范围、消化道重建路径的不同。其中淋巴结清扫范围一直存在争议, 现UICC推出的第七版肿瘤TNM分期标准建议, 至少清扫12枚区域淋巴结, 但并没有对淋巴结清扫的术式进行明确规定。本文就食管癌的淋巴结清扫个数及清扫术式进行综述, 并对目前存在的问题予以讨论。

关键词: 淋巴结清扫术; 食管癌; 淋巴结清扫数目

中图分类号: R735.1 **文献标识码:** A

0 引言

食管癌是全球第九大恶性肿瘤, 在全球许多地区流行, 特别是在发展中国家^[1]。据世界卫生组织公布的最新资料显示, 2008年度全世界67亿人口新发食管癌48.2万例, 发病率为7/10万, 居全部恶性肿瘤第九位; 死亡40.7万例, 死亡率5.8/10万, 居第八位。中国大陆13.4亿人口食管癌新发25.9万例, 发病率为16.7/10万, 居全国各类恶性肿瘤第五位; 死亡21.1万例, 死亡率为13.4/10万, 居第四位^[2]。目前外科手术是食管癌治疗的主要手段, 其手术方式主要表现于手术入路、淋巴结清扫范围、消化道重建路径的不同^[3]。其中淋巴结清扫范围一直存在争议, UICC推出的第七版肿瘤TNM分期及诊治规范^[4]建议, 至少清扫12枚区域

淋巴结, 但并没有对淋巴结清扫的术式进行明确规定。本文就食管癌的淋巴结清扫个数及清扫术式存在的争议进行综述。

1 食管癌的淋巴结清扫数目

UICC推出的第七版肿瘤TNM分期及诊治规范原则上要求清扫尽可能多的区域淋巴结, 但必须控制手术并发症。术后病理做出淋巴结阴性的判断必须基于切除一定数目的淋巴结才可靠。UICC第六版食管癌TNM分期及诊治规范^[5]规定, 至少清扫6枚淋巴结。研究表明, 清扫淋巴结数目 < 6枚者的淋巴结转移率(30.3%)明显低于清扫淋巴结数目 > 6枚者(46.9%, $P=0.001$), 而清扫淋巴结数目 < 6枚者淋巴结转移度(21.2%)显著高于清扫淋巴结数目 > 6枚者(17.5%, $P=0.002$), 结果说明淋巴结清扫的数目对于N分期至关重要, 要对N进行准确分期, 必须达到一定的淋巴结清扫数目^[6-7]。

然而, 随着对食管癌淋巴结转移规律及转移淋巴结数目对食管癌预后影响的重要性逐渐被认识, 根治性淋巴结清扫所需的最小淋巴结数目也

收稿日期: 2013-03-29; 修回日期: 2013-09-14
作者单位: 1. 830011乌鲁木齐, 新疆医科大学附属肿瘤医院胸外科; 2. 新疆医科大学厚博学院教学实验中心
通信作者: 孙伟, E-mail: sunw69@163.com
作者简介: 胡瑞(1986-), 男, 硕士在读, 主要从事胸部肿瘤的基础研究与综合诊治工作

随之增加^[8-9]。不同的作者根据自己的研究结果，提出了不同的淋巴结清扫阈值，如Ichikura等^[10]建议10枚，但其研究注重的是腹腔内的贲门两侧、胃左动脉及腹腔动脉旁淋巴结群，而忽略了颈部及上纵隔淋巴结群。Yang等^[11]研究发现，淋巴结清扫数目>18枚时，术后复发的风险未明显继续增加，因此建议清扫淋巴结数目达18枚即可，但研究对象并不包括颈部清扫的淋巴结，且有未收集到足够数量淋巴结的可能性，结果有一定的误差。Peyre等^[12]建议清扫淋巴结数目应达23枚，研究对象均为R0切除的患者，但其手术方式，淋巴结清扫范围均不明确。

Groth等^[13]前瞻性观察了4 882例进展期食管癌患者的治疗及随访结果，将淋巴结清扫枚数分为0、1~11、12 ~ 29和≥30共4组，发现只有清扫淋巴结数目大于或等于12枚才有明显的生存改善（5年生存率分别为27.7%、28.5%及30.9%， $P<0.0001$ ），而≥30枚其改善更为显著（5年生存率47.4%， $P<0.004$ ）。

另外，第七版TNM标准制订的负责人之一，Rizk等^[14]分析收集到的4 627例食管癌资料后发现，食管癌的侵犯深度T与其区域淋巴结转移程度密切相关，认为淋巴结清扫的数目应当根据病变的侵犯深度有所调整：T1肿瘤至少切除10枚淋巴结，T2肿瘤切除20枚，而T3和T4肿瘤至少切除30枚。

UICC第七版食管癌TNM分期及诊治规范建议，至少清扫12枚区域淋巴结，这主要基于Dutkowski等^[15]所做的大宗病例的详细研究结果，发现对于食管癌淋巴结转移的诊断敏感度随着清扫淋巴结数目的增加而增加，至12枚后敏感度已达到90%以上，之后继续增加淋巴结切除数目对敏感度的提升有限，但并发症的增加将可能更为明显。

因此，新版TNM分期及诊治规范标准除了要求至少清扫12枚淋巴结外，同时指出应当尽可能彻底地清扫食管区域淋巴结，但必须兼顾控制由此而来的手术并发症，如吻合口瘘、喉返神经损伤以及呼吸道并发症等^[16]；而且黄斌等^[17]认为食管癌淋巴清扫中的区域淋巴结以病变部位不同而有所侧重。

2 食管癌淋巴结清扫的方式

1994年慕尼黑第五届国际食管疾病会议^[18]根据食管癌切除清扫范围将术式统一分为4类：标准淋巴结清扫、扩大淋巴结清扫、全淋巴结清扫、

三野淋巴结清扫术。标准清扫即下纵隔、上腹部淋巴结清扫；扩大清扫是在前者基础上增加右上纵膈淋巴结清扫；全清扫是在扩大清扫基础上增加左上纵膈淋巴结清扫；三野淋巴结清扫是在全清扫基础上增加双侧颈部淋巴结清扫。

胸腹二野淋巴结清扫右侧最上纵隔位于气管食管沟喉返神经旁淋巴结较为方便，其后证实颈段食管旁双侧喉返神经链淋巴结是颈部上纵膈淋巴结清扫的重点区域，但此处的操作易引起喉返神经一过性功能损伤，所造成的声音嘶哑、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^[19-20]。扩大淋巴结清扫术逐渐开展后，因其手术时间长、创伤大，手术引起的第一间隙失水显著，术后早期血管张力恢复后大量水分回流易引起循环不稳定；淋巴结清扫操作对呼吸道的机械刺激和气管、支气管血供障碍、呼吸道淋巴回流受阻；右侧迷走神经肺支的切断，其术后呼吸功能的改变更甚于一般的食管手术，容易出现亚临床性肺水肿，并诱发房颤等快速型室上性心律失常，处理不当甚至易进展至急性肺水肿、呼吸衰竭^[21]。1981年Sannohe等^[22]研究发现食管癌的淋巴结转移到锁骨上淋巴结的比率为26.7%，认为双侧颈部淋巴结清扫有改善生存的可能，1990年颈胸腹三野淋巴结清扫术在日本成为食管癌的常规术式^[23-24]。Shimada等^[25]研究发现食管癌三野淋巴结清扫能够显著降低颈部淋巴结复发，减少术后的复发（术后淋巴结复发率为15%~35%），延长患者生存（5年生存率为43%）。三野淋巴结清扫术虽然改善了食管癌术后的长期生存，但也存在并发症显著增加的风险，Zingg等^[26]通过研究发现三野淋巴结清扫术后颈部吻合口瘘的发生率为12.5%，呼吸道并发症发生率为22.3%。Kato等^[23]报道的肺部并发症发生率为31.1%，术后30天内病死率为2.2%。Lerut等^[27]报道的肺部并发症发生率为32.8%，心率失常发生率为10.9%，其次为吻合口瘘的发生率为4.2%，持续性的喉返神经损伤发生率为2.6%。Altorki等^[28]报道肺部并发症发生率为26%，心脏并发症发生率为15%，吻合口瘘的发生率为11%，喉返神经麻痹发生率为8.75%。这些并发症严重影响了患者的康复以及术后的生活质量，也成为阻碍这一术式得到广泛应用的主要原因。

由此可见，目前食管癌淋巴结清扫术式尚未完全统一，Sweet术式（左胸一切口）、Ivor-Lewis术式（右胸上腹二切口）、Akiyama术式（右胸、

上腹正中、左颈三切口）均已广泛采用，而最理想的清扫范围是合理的淋巴结清扫后可获得最好的生存获益，同时又可把并发症降低到最低限度。

3 食管癌选择性淋巴结清扫方式的探索

手术切除过多的阴性淋巴结对人体的影响尚不得而知，Guo等^[29]认为，保留这些阴性淋巴结，可在日后的食管癌复发过程中对肿瘤细胞形成陷阱，有利于肿瘤细胞复发转移时及早检测并积极争取下一步的治疗。因此，合理选择淋巴结的清扫范围以确保疗效并同时减少手术的负面影响仍是目前有待解决的关键问题。李永锋等^[30]进行的选择性隆突下淋巴结清扫的研究认为，对于局部早期及胸上段食管癌可以不清扫隆突下淋巴结，而胸中下段食管癌局部侵犯明显者应进行隆突下淋巴结清扫。对食管癌区域淋巴结是否转移，方文涛等^[31]采用食管内超声和颈部超声对胸段食管癌淋巴结转移进行术前诊断，其敏感度和准确性达82%和95%。顾稚佳等^[32]则发现气管食管沟内没有其他的结构走行，术前CT只要发现有结节阴影，不论其大小，均认为是食管癌淋巴结转移，采用此方法来指导三野淋巴结清扫，其敏感度和符合率为87.5%和97.8%。其后刘健等^[33]研究发现超声提示转移性淋巴结图像：(1)淋巴结形态：短径/长径比例(S/L) > 0.5，呈圆形或类圆形恶性率为85.6%；多个融合状，恶性率为26.3%；(2)回声：淋巴结内呈不均匀低回声团，无正常淋巴结门及髓质部稍高回声区者恶性率为81.1%；(3)血供：淋巴结内部血供较丰富者恶性率为66.7%。因此，术前超声提示食管癌淋巴结转移率及转移范围对患者手术方式选择有重要临床意义，Choi等^[34]研究发现CT对N分期的敏感度为42%~84%，特异性为67%~92%，准确性为58%~66%，通常淋巴结最大短径>1.0 cm，可考虑为转移，但不能区分炎症或肿瘤引起的淋巴结肿大，可导致假阳性或假阴性。祝淑钗等^[35]研究发现术前CT扫描尚能比较准确地反映食管癌淋巴结转移的分布规律，尤其诊断无淋巴结转移和3个以上淋巴结转移时与术后病理的一致率最高，分别为71.1%和77.8%，而诊断1个淋巴结转移时与术后病理的一致率最低为30.1%($P=0.000$)。

如何有效利用辅助检查（CT、B型超声）进行选择性地三野淋巴结清扫，这也成为近年来在保证手术根治的同时，尽可能降低手术风险，使治疗更加合理而出现的一种个体化治疗趋势，而且个体化选择手术径路在争取提高肿瘤切除率与根

治性同时，有助于控制手术创伤和提高术后生活质量，为综合治疗创造条件并最终改善食管癌患者的生存。

4 展望

随着对食管癌分子生物学及淋巴结转移规律的认识不断深入，食管癌的根治性淋巴结清扫目前已经趋于规范化。清扫淋巴结数目的增加确实可以使患者生存获益，但过度清扫却又伴随着手术创伤及术后并发症的增多；明确淋巴结清扫的术式进行有针对性的清扫，使食管癌的淋巴结清扫更有靶向性，并对保持肿瘤的根治性、降低食管癌术后并发症发生率有利。以上这些问题还有待日后的探索和论证。

参考文献：

[1] Jemal A,Siegel R,Xu J,*et al.* Cancer statistics, 2010[J]. CA Cancer J Clin,2010,60(5):277-300.

[2] Chen W, He Y, Zheng R, *et al.* Esophageal cancer incidence and mortality in China, 2009[J]. J Thorac Dis,2013,5(1):19-26.

[3] Mao YS, He J, Cheng GY, *et al.* Current consensus and controversy of staging and treatment for esophageal cancer[J]. Zhongguo Ai Zheng Za Zhi,2011, 21(7): 511-7.[毛友生, 赫捷, 程贵余, 等. 食管癌分期与治疗的共识、争议和建议[J].中国癌症杂志,2011,21(7):511-7.]

[4] Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM[J]. Ann Surg Oncol,2010,17(6):1471-4.

[5] Greene FL, Compton CC, Fritz AG, *et al.* AJCC Cancer Staging Atlas[M]. New York: Springer,2006:77-88.

[6] Smit JK, Pultrum BB, van Dullemen HM, *et al.* Prognostic factors and patterns of recurrence in esophageal cancer assert arguments for extended two-field transthoracic esophagectomy[J]. Am J Surg,2010,200(4):446-53.

[7] Hu Y, Hu C, Zhang H, *et al.* How does the number of resected lymph nodes influence TNM staging and prognosis for esophageal carcinoma?[J]. Ann Surg Oncol,2010,17(3):784-90.

[8] Zhang K, Xu QR, Wang WP, *et al.* Association between number of lymphadenectomy and postoperative complication in surgery for esophageal carcinoma[J]. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi,2012,15(4):342-5.[张琨, 许起荣, 王文凭, 等. 食管癌淋巴结清扫数目与术后并发症的关系[J]. 中华胃肠外科杂志,2012,15(4):342-5.]

[9] Zhang HL, Chen LQ, Liu RL, *et al.* The number of lymph node metastases influences survival and International Union Against Cancer tumor-node-metastasis classification for esophageal squamous cell carcinoma[J]. Dis Esophagus, 2010,23(1):53-8.

[10] Ichikura T,Ogawa T,Chochi K,*et al.* Minimum number of lymph nodes that should be examined for the international Union Against Cancer/American Joint Committee on Cancer TNM classification of gastric carcinoma[J]. World J Surg,2003,27(3):330-3.

[11] Yang HX, Xu Y, Fu JH, *et al.* An evaluation of the number of

lymph nodes examined and survival for node-negative esophageal carcinoma: data from China[J]. Ann Surg Oncol,2010,17(7):1901-11.

[12] Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, *et al.* The number of lymph nodes removed predicts survival in esophageal cancer: an international study on the impact of extent of surgical resection[J]. Ann Surg,2008,248(4):549-56.

[13] Groth SS, Virnig BA, Whitson BA, *et al.* Determination of the minimum number of lymph nodes to examine to maximize survival in patients with esophageal carcinoma: data from the Surveillance Epidemiology and End Results database[J]. J Thorac Cardiovasc Surg,2010,139(3):612-20.

[14] Rizk NP, Ishwaran H, Rice TW, *et al.* Optimum lymphadenectomy for esophageal cancer[J]. Ann Surg,2010,251(1):46-50.

[15] Dutkowski P, Hommel G, Böttger T, *et al.* How many lymph nodes are needed for an accurate pN classification in esophageal cancer? Evidence for a new threshold value[J]. Hepatogastroen Terology,2002,49(43):176-80.

[16] Gail Darling MD, FACS, FRCSC. The Role of lymphadenectomy in esophageal cancer[R]. J Surg Oncol,2009,99(4):189-93.

[17] Huang B, Ji Y, Chen GQ, *et al.* Impact of the pattern of lymph node metastasis on the clinical sphere of lymphadenectomy for thoracic esophageal squamous cell carcinoma[J]. Zhonghua Lin Chuang Yi Shi Za Zhi(Dian Zi Ban),2011,5(5):1289-93.[黄斌, 纪勇, 陈国强, 等. 胸段食管鳞癌淋巴结转移规律和淋巴结清扫方式探讨[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2011,5(5):1289-93.]

[18] Bumm R, Wong J. More or less surgery for esophageal cancer: extent of lymphadenectomy in esophagectomy for squamous cell esophageal carcinoma: how much is necessary?[J]. Dis Esophagus,1994,7:151-5.

[19] Xue HC,Wu CR, Zhang ZB,*et al.* Regulations and lymphadenectomy strategy of mediastinal and upper abdominal lymph node metastasis in thoracic esophageal carcinoma[J]. Ai Zheng,2007,26(9):1020-4.[薛恒川, 吴昌荣, 张振斌, 等. 胸段食管癌胸腹二区淋巴结清扫及转移规律[J]. 癌症,2007,26(9):1020-4.]

[20] Wang J, Han C, Zhu SC, *et al.* The pattern of lymphatic metastasis and influencing factors of thoracic esophageal carcinoma[J]. Zhongguo Zhong Liu Lin Chuang,2010,37(2):90-3.[王军, 韩春, 祝淑钊, 等. 胸段食管癌淋巴结转移规律及其影响因素[J]. 中国肿瘤临床,2010,37(2):90-3.]

[21] Fang WT, Chen WH. Principles of surgery and lymph node dissection for esophageal cancer[J]. Zhongguo Ai Zheng Za Zhi,2011,21(7):522-7.[方文涛, 陈文虎. 食管癌手术治疗原则和淋巴结清扫[J]. 中国癌症杂志,2011,21(7):522-7.]

[22] Sannohe Y, Hiratsuka R, Doki K. Lymph node metastases in cancer of the thoracic esophagus[J]. Am J Surg,1981,141(2):216-8.

[23] Kato H,Tachimori Y,Watanabe H,*et al.*Lymph node metastasis in thoracic esophageal carcinoma[J]. J Surg Oncol,1991,48(2):106-11.

[24] Akiyama H, Tsurumaru M, Udagawa H, *et al.* Radical lymph node dissection for cancer of the thoracic esophagus[J]. Ann Surg,1994,220(3): 364-72.

[25] Shimada H, Okazumi S, Shiratori T, *et al.* Mode of lymphadenectomy and surgical outcome of upper thoracic esophageal squamous cell carcinoma[J]. J Gastrointest Surg, 2009,13(4):619-25.

[26] Zingg U, Smithers BM, Gotley DC, *et al.* Factors associated with postoperative pulmonary morbidity after esophagectomy for cancer[J]. Ann Surg Oncol,2011,18(5):1460-8.

[27] Lerut T, Naftoux P, Moons J, *et al.* Three-field lymphadenectomy for carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction in 174 R0 resections: impact on staging, disease-free survival, and outcome: a plea for adaptation of TNM classification in upper-half esophageal carcinoma[J]. Ann Surg,2004,240(6):962-72.

[28] Altorki N. En-bloc esophagectomy-the three-field dissection[J]. Surg Clin North Am,2005,85(3):611-9.

[29] Guo W, Ma Z, Zhao YP, *et al.* Controllable metastasis: the trap for esophageal cancer cells?[J]. Med Hypotheses,2010,74(6):1000-1.

[30] Li YF , Hu Y , Lin P , *et al.* Significance of subcarinal lymph node selective dissection in thoracic esophageal carcinoma[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi,2010,90(37):2636-9. [李永锋, 胡玮, 林鹏, 等. 胸段食管癌选择性隆突下淋巴结清扫术的探讨[J]. 中华医学杂志,2010,90(37):2636-9.]

[31] Fang WT. Zhang ZH, Chen WH, *et al.* Ultrasound surveillance of cervical lymph node metastasis in thoracic esophageal carcinoma[J]. Zhonghua Wai Ke Za Zhi,2003,41(7):523-5.[方文涛, 张展华, 陈文虎, 等. 颈部超声评价胸段食管癌颈部淋巴结转移[J]. 中华外科杂志,2003,41(7):523-5.]

[32] Gu ZJ, Wang JH, Xiang JQ, *et al.* A study on clinical value of CT features of tracheoesophageal groove lymph node metastasis of thoracic esophageal carcinoma[J]. Zhonghua Fang She Xue Za Zhi,2002,36(2):139-41.[顾稚佳, 王玖华, 相加庆,等. CT观察胸段食管癌气管食管沟淋巴结转移的临床意义探讨[J]. 中华放射学杂志,2002,36(2):139-41.]

[33] Liu J, Li JD, Zhao Y, *et al.* Application value of ultrasonography in diagnosis for lymphnodes metastasis of esophageal carcinoma[J]. Zhonghua Yi Xue Chao Sheng Za Zhi(Dian Zi Ban),2010,7(1):78-83.[刘健, 李敬东, 赵友, 等. 超声在食管癌淋巴结转移诊断中的应用价值[J]. 中华医学超声杂志 (电子版), 2010,7(1):78-83.]

[34] Choi J, Kim SG, Kim JS,*et al.* Comparison of endoscopic ultrasonography (EUS), positron emission tomography (PET), and computed tomography (CT) in the preoperative locoregional staging of resectable esophageal cancer[J]. Surg Endosc,2010,24 (6):1380-6.

[35] Zhu SC, Song CL, Liu ZK,*et al.* Analysis of the rule of lymph node metastasis and evaluation of the consistence of preoperative computed tomographic findings and postoperative pathologic diagnosis for thoracic esophageal carcinoma[J]. Zhonghua Fang She Zhong Liu Xue Za Zhi,2011,20(1):28-31.[祝淑钊, 宋长亮, 刘志坤, 等. 食管癌淋巴结转移术前CT扫描与术后病理诊断一致性研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2011,20(1):28-31.]

[编辑: 刘红武; 校对: 邱颖慧]