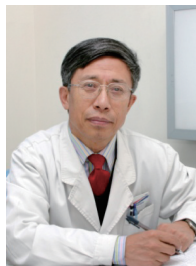


对于恶性肿瘤外科手术过程中淋巴结清扫利弊的思辨

何权瀛



〔作者简介〕 何权瀛,教授,主任医师,博士生导师。1970年毕业于北京医学院(现北京大学医学部)医疗系,1982年获得医学硕士学位,1992年赴日本自治医科大学研修。社会兼职:中国医师协会呼吸医师分会顾问、北京医师协会常务理事、呼吸内科专科医师分会会长、美国 ACCP 资深会员,此外还在 20 余家杂志担任常务编委或编委。长期致力于支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病、睡眠呼吸暂停综合征等疾病的防治研究,主编医学专著 14 部,参编医学著作 30 余本,医学科普丛书 3 本,发表论文 600 余篇。获得国家自然科学基金资助项目 3 项,中华人民共和国卫生部(现国家卫生健康委员会)科研基金资助项目 3 项、高等学校博士点专项科研基金资助项目 1 项。曾获国家卫生健康委员会重大科技进步二等奖、中华医学科技三等奖、国家科学技术二等奖等。

摘要 本文对恶性肿瘤外科手术过程中淋巴结清扫的利弊进行讨论,建议不要盲目地扩大淋巴结清扫范围,在切除恶性肿瘤的同时应当充分考虑淋巴结及淋巴管切除对机体免疫功能的影响。同时,笔者认为恶性肿瘤根治术的提法欠妥,呼吁外科医生在商讨治疗决策时应充分考虑外科手术是一把双刃剑,应当尽可能发挥其有利的一面,而将其弊端降低到最低水平。

关键词 恶性肿瘤 外科手术 淋巴结清扫 根治术 细胞免疫功能

中图分类号 R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.09.002

目前恶性肿瘤的治疗包括外科手术、放射治疗、化学疗法和免疫疗法。其中外科手术是最重要的治疗方法,而根治性切除病灶是目前唯一有可能治愈患者的手段^[1,2]。所谓根治性切除术是指完整地切除肿瘤及安全的切缘、肿瘤引流区域的淋巴结超范围清扫。目前认为,清扫肿瘤引流区的淋巴结也是肿瘤切除的一部分,符合治疗需要。如果清扫的范围超出淋巴结可能转移范围的淋巴结阴性,则说明为根治性切除。如果清扫范围大于淋巴结可能转移的范围的淋巴结阳性,则该手术只能算是姑息性手术^[3]。目前手术治疗是肺癌决策中重要的组成部分,而淋巴结转移是影响手术效果的重要原因之一。研究淋巴结转移规律,对于提高手术治疗效果以及术后准确分析以便制定综合治疗方案具有指导意义。有研究者主张肺癌手术中彻底清扫肺门、叶间及纵隔淋巴结,以利于减少术后转移的概率。然而根治性淋巴结清扫具有潜在的并发症,包括乳糜胸或组织、神经损伤,还可以导致局部免疫功能下降,从而影响预后。有报道,系统性淋巴结清扫反而会降低 T₁N₀M₀ 患者术后 5 年生存率^[4]。因此对于早期非小细胞肺癌是否应当常规进行纵隔淋巴结清扫一直存在争议^[5]。有

研究者认为,肺癌术中全纵隔淋巴结清扫并非必要,应进行选择性的纵隔淋巴结清扫。如先进行纵隔术中淋巴结采样活检,再决定是否对纵隔淋巴结进行清扫对患者更有利^[6]。但是也有研究者认为,早期非小细胞肺癌即使没有 N₁ 淋巴结转移,也有发生 N₂ 纵隔淋巴结转移的可能,如果仅进行淋巴结采样,很可能有一组或几组转移的淋巴结被漏掉,失去根治机会,从而影响预后,因而认为如果不彻底清扫会成为肺癌患者术后复发的导火索,因此他们建议对于可切除的肺癌,不论病期早晚均应广泛清除肺内、同侧纵隔淋巴结才能达到根治的目的^[7-9]。

目前对各种恶性肿瘤患者进行外科手术治疗时,很多医生都把彻底清除相关淋巴结作为基本原则,认为清扫的越干净越好,其主要理由是:①彻底清除淋巴结可以达到根治恶性肿瘤的目的,最大限度地防止肿瘤复发;②切除原发性肿瘤以及清除已发生转移的淋巴结,可以减轻肿瘤负荷;③术后可以根据相关淋巴结转移情况,对恶性肿瘤的临床分期(TNM)做出准确判断,这样不仅可以为预测后期复发问题提供证据,而且还可以为其后制定放疗和化疗方案提供依据。

然而扩大淋巴结清扫范围的临床效果到底如何,则缺少长期、前瞻性、大样本的随访研究。对于这种

不断扩大淋巴结清扫范围的治疗是否可能对人体淋巴系统的结构和功能造成影响,尤其是对术后肿瘤免疫监测系统有何影响,则缺少系统性研究,然而这对于恶性肿瘤患者的预后是十分重要的,故本文谨旨在对此问题进行初步探讨。

一、人体淋巴系统的结构和功能

淋巴系统由淋巴管、淋巴结和淋巴组织组成,淋巴管内流动着透明的淋巴液,淋巴系统中除淋巴管引流淋巴液外,还有淋巴结和淋巴组织。淋巴结是过滤淋巴液的重要器官。淋巴组织主要成分是淋巴细胞和吞噬细胞,其功能是吞噬进入体内的细菌、异物等,并产生抗体,保护机体。当身体某器官或部位发生病变时,毒素、细菌、寄生虫、癌细胞可沿着淋巴管道蔓延或转移到局部淋巴结。局部淋巴结可阻断某些外来物,并加以消灭,这对机体具有重大保护作用。局部病变可引起局部淋巴结肿大,如果局部淋巴结不能阻断或消灭这些外来物,则病变可继续蔓延。如果淋巴管被切断,淋巴结被摘除,或者由于炎症、寄生虫、癌细胞等引起淋巴管阻塞时,在原来淋巴管两旁则可发生侧支循环以恢复淋巴液回流的正常功能。但是侧支循环的建立也会使病变扩散,癌细胞发生转移。一旦淋巴结或淋巴管受到癌细胞侵犯,淋巴回流受阻,即可见到淋巴液逆流,癌细胞会随着逆流的淋巴液经侧支循环转移到其他淋巴结或器官。因此深入了解每个器官的淋巴流向,理解炎症和肿瘤的扩散、转移具有重要意义。

淋巴细胞占外周血中白细胞总数的 20% ~ 30%。淋巴细胞是免疫系统的核心成分,具有特异性免疫识别功能。淋巴细胞在中枢免疫器官,包括胸腺和骨髓内发育成熟,在外周组织器官,如脾脏、淋巴结及扁桃体中发生免疫应答。部分淋巴细胞和巨噬细胞共同组成血液和淋巴的再循环库。它们的作用是将免疫细胞输送到需要的部位,并使局部免疫反应全身化。淋巴细胞经过血液和淋巴周游全身,将免疫系统连接成为一个功能性整体。它们以多种形式,直接或间接参与机体的保护性免疫作用。T 淋巴细胞占外周血淋巴细胞的 75%,在骨髓中分化成熟。B 淋巴细胞占淋巴细胞总数的 10% ~ 15%,起源于造血干细胞,主要是在骨髓内分化成熟,成熟的 B 淋巴细胞最终定位于外周淋巴组织和器官发挥其免疫效应。B 淋巴细胞的分化分为抗原非依赖期和依赖期两个阶段,抗原非依赖期的 B 淋巴细胞分化与抗原刺激无关,主要是在中枢免疫器官内进行;依赖期的 B 淋

巴细胞受到抗原刺激后继续分化为分泌抗体的浆细胞,主要是在外周淋巴组织内进行。

二、淋巴结清扫范围大小与术后患者生存时间的比较研究

淋巴结转移分级是恶性肿瘤切除预后分析的重要因素之一。目前对于胰腺癌手术时淋巴结清扫范围仍存在争议。既往认为,扩大淋巴结清扫具有一定优势的研究大多是非随机对照的回顾性研究,其结果受到一定的偏倚影响。近年来通过总结关于扩大淋巴结清扫对比标准淋巴结清扫的随机对照实验(RCT)研究普遍认为,扩大淋巴结清扫并不能使患者长期生存获益。意大利的一项 RCT 多中心研究随机纳入 40 例胰腺癌患者,进行标准的胰腺和十二指肠切除,即标准淋巴结清扫,另外 41 例患者行扩大淋巴结清扫。扩大淋巴结清扫组清扫的淋巴结平均数量为 20 枚,而标准淋巴结清扫组清扫的淋巴结平均数量为 13 枚,两组比较,差异有统计学意义。然而两组患者并发症的发生率和病死率比较,差异均无统计学意义。值得注意的是,淋巴结阳性的亚组分析结果显示,扩大淋巴结清扫组生存时间更长,差异有统计学意义^[10]。Yeo 等^[11]进行的一项 RCT 研究随机纳入 146 例胰腺癌患者进行标准根治术,另外 148 例进行扩大淋巴结清扫,按照 5 年生存率评价,这项研究没有发现扩大淋巴结清扫具有优势。日本另一项多中心 RCT 研究随机纳入 112 例胰头癌患者进行标准根治或扩大淋巴结清扫,研究结果未发现扩大淋巴结清扫在总生存时间上具有优势^[12]。Jang 等^[13]进行的一项多中心研究显示,随机入组 83 例胰头癌患者进行标准根治术,另外 86 例患者进行扩大淋巴结清扫,扩大根治术手术组平均清扫淋巴结的个数显著多于标准根治术组(33.7 个 vs 17.3 个, $P < 0.001$),结果发现,与标准根治术比较,扩大淋巴结清扫并没有使胰头癌患者总生存时间延长。

既往人们通常认为食管癌患者术中淋巴结清扫的范围越大,手术效果越好,患者复发的风险越低。但是扩大淋巴结清扫范围会增加并发症的发生风险,包括乳糜瘘和喉返神经损伤,因此不同医学中心的胸外科专家对于食管癌手术中淋巴结清扫范围一直持有不同观点。为了进一步验证“三野”淋巴结(颈、胸、腹)清扫与“两野”淋巴结(胸、腹)清扫的差异,陈海泉教授团队进行了一项大型临床研究,共纳入 400 例中下段食管癌患者。所有入组患者均按 1:1 的比例随机分组,接受“两野”或“三野”淋巴结清扫。结

果显示,两组患者术后并发症相似,其中“三野”组颈部淋巴结转移的发生率为 21.5%。长期随访结果显示,两组患者的 OS 率和 DFS 率差异无统计学意义,“两野”、“三野”组患者 5 年 OS 率均为 63%,“三野”组 5 年 DSF 率为 53%,“两野”组为 59% ($HR = 1.019, 95\% CI: 0.727 \sim 1.428, P = 0.912$)^[14]。

关于外阴部恶性肿瘤的治疗,有研究者提出用前哨淋巴结活检代替腹股沟淋巴结的清扫,认为通过对前哨淋巴结的活检可以对外阴部恶性肿瘤患者选择性进行淋巴结清除,对于前哨淋巴结阴性的早期患者甚至可以只进行淋巴结活检而不进行腹股沟淋巴结清扫,这样可以减少相应的术后并发症,在不影响治疗效果的同时提高患者的生活质量^[15]。

三、肿瘤根治术的提法值得商榷

长期以来,非小细胞肺癌均采用 TNM 分期,即根据肿瘤直径、有无淋巴结转移和远处器官转移分为若干时期,相应治疗上对于一期癌症采取手术完整切除病灶,称为根治术。但笔者认为,肿瘤根治术的提法在很大程度上会导致患者及其家属的误解。仍有一定数量的患者在经历肿瘤根治术后出现癌症复发或转移,那么这些转移的肿瘤究竟是从哪里来的呢?近年来医学对于循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)的研究显示,实体肿瘤患者虽然经过根治术,但是仍可复发或转移。研究发现,一些具有生命力的肿瘤细胞,包括具有增殖能力和转移潜能的肿瘤细胞在根治手术前或过程中即可脱落进入血液循环中,即循环肿瘤细胞。大部分肿瘤细胞在循环过程中可以发生凋亡,或很快被血液中的 NK 细胞、单核细胞、巨噬细胞及中性粒细胞杀死、吞噬或发生上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)^[16-19]。有研究者采用 CT 扫描和 CTC 检测识别技术对肺癌术后患者具有隐匿性转移的高危患者进行检测,对胸部 CT 未发现肿瘤转移,但 CTC 检测阳性的患者进行长达 4 年的随访,结果发现,那些患者先后复发肿瘤,提示 CTC 检测确实可以提示暂时未发现肿瘤转移的患者将来发生肿瘤转移的风险^[20]。Bayarri-Lara 等研究发现,肺癌术后持续监测到 CTC 患者的预后不佳,认为 CTC 检测具有预后判断作用^[20]。目前 CTC 检测面临的最大困难是浓度太低。晚期肺癌患者外周血中每 $10^6 \sim 10^7$ 个单核细胞中才能检测到 1 个 CTC。因此需要敏感度很高的方法才能检测出来。那么 CTC 细胞到底是从哪里来的呢?据推测,CTC 很可能来自进入血液的实体肿瘤细胞。其实在恶性肿瘤进展的

早期(尚未发生转移),在出现肿瘤转移病灶之前从实体肿瘤上就会有少量肿瘤细胞脱落进入到血液循环中。若如此,所谓的肿瘤根治术的提法则值得商榷。根治术旨在用手术刀切除肿瘤瘤体,但认为切除肿瘤就算是治愈了,其实是一种误解和误导。癌症之所以发生必有其内在原因和外在一系列复杂因素及其相互作用。如果我们没有从根本上消除上述引发癌症的复杂因素,而仅仅是切除了肿瘤,则无法根本保证体内不再发生癌症,更何况在切除肿瘤之前很可能有少数癌症细胞已逃逸并潜入外周血液中。所以从这个意义上讲,肿瘤根治术依然受西方医学的还原论的影响,因此必须从根本上清楚地认识到所谓根治术的局限性,从内外因素综合作用的大背景下去考虑癌症的治疗和康复。

四、外科手术是一把双刃剑

在外科手术安全性逐渐提高,外科手术技术快速发展的同时,外科医生应该清醒地认识到手术是一把双刃剑。它既可以帮助患者解除病痛,也可能破坏患者机体的完整性,造成机体损伤,留下后遗症,甚至可能危及生命。因此外科医生在决定为患者实施手术之前必须认真考虑以下几个问题:(1)我们的外科手术是否能给患者带来生存获益或生命质量的改善。(2)与其他学科的治疗方法比较,外科手术带来的生存获益是不是最大,在同样获益情况下外科手术给患者的创伤是不是最小。要回答这些问题,外科医生需要不断学习,不仅需要掌握外科领域的新知识和新技术,还要充分了解其他学科的前沿进展,积极进行多学科诊疗,做到有所为,有所不为。总之,外科医生应当谨记,手术的诞生与发展是为了解决患者的痛苦,以患者利益为中心是制定医疗决策的基本原则,包括是否应该进行手术,何时进行手术以及如何进行手术决策。外科医生始终不要忘记手术治疗的初衷,那就是所有治疗,包括外科手术都是为了患者能够从中获益,这里所说的获益既包括有效延长患者的生命,改善患者的生活质量,也包括最大程度减轻患者的痛苦。

为了贯彻肿瘤整体治疗观念,进一步提高恶性肿瘤综合治疗水平,建议对外科手术过程中淋巴结清扫策略进行前瞻性、长时间、随机对照研究,包括:(1)客观地评估对恶性肿瘤患者进行淋巴结清扫,包括不同范围的清扫方式对患者远期预后的影响。(2)对不同淋巴结清扫范围对于术中发生风险,如器官损伤、手术时长、医疗费用、患者术后遭受痛苦等情况及

后遗症的影响进行全面评价。(3)对不同水平淋巴结清扫后机体的免疫功能,包括细胞免疫和体液免疫功能进行定量评估,权衡不同水平淋巴结清扫的利弊,特别是对于恶性肿瘤的免疫监测功能的影响。(4)最好能就以上问题进行多学科讨论。

参考文献

- 1 Wang S, Zhou W, Zhang H, *et al.* Feasibility and long-term efficacy of video-assisted thoracic surgery for unexpected pathologic N2 disease in non-small cell lung cancer[J]. *Ann Thorac Med*, 2015, 8(3): 170-175
- 2 D'Amico TA, Niland J, Mamet R, *et al.* Efficacy of mediastinal lymph node dissection during lobectomy for lung cancer by thoracoscopy and thoracotomy[J]. *Ann Thorac Surg*, 2015, 92(1): 226-231
- 3 王成峰, 赵平, 应重视恶性肿瘤手术中的淋巴结清扫[J]. *中华医学杂志*, 2005, 85(22): 1516-1517
- 4 朱军, 翁鸢, 蔡铭, 等. 非小细胞肺癌伴纵隔淋巴结肿大胸腔镜下纵隔淋巴结清扫的探讨[J]. *临床肺科杂志*, 2014, 18(12): 2146-2148
- 5 韩立波, 李进东, 胡永校, 等. 肺癌淋巴结转移特点的研究[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2003, 19(5): 275-277
- 6 逢旭光, 蒋伟, 王群, 等. 早期非小细胞肺癌淋巴结清扫范围的探讨[J]. *中国临床医学*, 2012, 19(6): 616-618
- 7 贺政, 赵俊华, 任慧雯, 等. 448 例肺癌淋巴结转移规律分析及意义[J]. *山东医药*, 2011, 12(26): 120-121
- 8 王文才, 火旭东, 王进, 等. 胸腔镜与传统开胸手术对早期非小细胞肺癌治疗的比较研究[J]. *临床肺科杂志*, 2014, 18(11): 2062-2064
- 9 王可兵, 杨锦雷, 陈建华, 等. 112 例非小细胞肺癌淋巴结转移规律分析[J]. *临床肺科杂志*, 2015, 20(2): 234-236
- 10 Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R, *et al.* Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study Lymphadenectomy Study Group[J]. *Ann Surg*, 1998, 228(4): 508-517

- 11 Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, *et al.* Pancreaticoduodenectomy with or without extended retroperitoneal lymphadenectomy for periaampullary adenocarcinoma: comparison of morbidity and mortality and short-term outcome[J]. *Ann Surg*, 1999, 229(5): 613-622
- 12 Nimura Y, Nagino M, Takao S, *et al.* Standard versus extended lymphadenectomy in radical pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas: long-term results of a Japanese multicenter randomized controlled trial[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2012, 19(3): 230-241
- 13 Jang JY, Kang MJ, Heo JS, *et al.* A prospective randomized controlled study comparing outcomes of standard resection and extended resection, including dissection of the nerve plexus and various lymph nodes, in patients with pancreatic head cancer [J]. *Ann Surg*, 2014, 259(4): 656-664
- 14 Li B, Zhang YW, Miao LS, *et al.* Esophagectomy with three-field versus two-field lymphadenectomy for middle and lower thoracic esophagel cancer, Long-term outcomes of a randomized clinical trial [J]. *J Thoracic Oncology*, 2020, doi: 10.1016/j.jtho.2020.10.157
- 15 Ghurani GB, Penalver MA. An update on vulval cancer[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2001, 185(2): 294-299
- 16 刘志勇, 刘善荣. 循环肿瘤细胞在临床诊疗中的问题与展望[J]. *中华检验医学杂志*, 2017, 40(8): 569-572
- 17 Khan MI, Czarnecka AM, Duchnowska R, *et al.* Metastasis-initiating cells in renal cancer[J]. *Curr Signal Transduct ther*, 2014, 8(3): 240-246
- 18 Hardingham JE, Grover P, Winter MA, *et al.* Detection and clinical significance of circulating tumor in colorectal cancer-20 years of progress[J]. *Molecular Med*, 2015, 21(1): s25-31
- 19 Harryman WL, Hinton JP, Rubenstein CP, *et al.* The cohesive metastasis phenotype in human prostate cancer[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1866(2): 221-231
- 20 邓世超, 胡成平. 呼吸与危重症医学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 318-319

(收稿日期: 2022-01-07)

(修回日期: 2022-02-28)

(接第 15 页)

- 26 Gallo G, Rubattu S, Volpe M. Targeting cyclic guanylate monophosphate in resistant hypertension and heart failure: are sacubitril/valsartan and vericiguat synergistic and effective in both conditions? [J]. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2021, 28(6): 541-545
- 27 Ponikowski P, Almayehu W, Oto A, *et al.* Vericiguat in patients with atrial fibrillation and heart failure with reduced ejection fraction: insights from the VICTORIA trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(8): 1300-1312
- 28 Voors AA, Mulder H, Reyes E, *et al.* Renal function and the effects of vericiguat in patients with worsening heart failure with reduced ejec-

tion fraction: insights from the VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with HFrEF) trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(8): 1313-1321

- 29 Aimo A, Pateras K, Stamatelopoulos K, *et al.* Relative efficacy of sacubitril-valsartan, vericiguat, and SGLT2 inhibitors in heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and network Meta-analysis[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2020, 35(5): 1067-1076

(收稿日期: 2022-02-17)

(修回日期: 2022-02-26)