
П. Голдстроу

СИСТЕМАТИЧЕСКАЯ ЛИМФОДИССЕКЦИЯ — «ЗОЛОТОЙ» СТАНДАРТ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ВНУТРИГРУДНЫХ ЛИМФОУЗЛОВ?

Королевский госпиталь Бромптон, Лондон, Великобритания

P. Goldstraw

SYSTEMATIC NODAL DISSECTION: IS IT THE GOLD STANDARD IN INTRATHORACIC NODAL ASSESSMENT?

Royal Brompton Hospital, London, UK.

Хирурги, в отличие от врачей других специальностей, всегда понимали, что ситуация, наблюдаемая ими при торакотомии, часто совсем не похожа на ту, которую можно было ожидать по данным предоперационного обследования. В связи с этим разрабатываются стратегии переоценки ситуации в процессе хирургического вмешательства до начала резекции.

В ходе одного из исследований, результаты которого опубликованы в 1990 г., проведен сравнительный анализ стадии заболевания по данным предоперационного обследования (cTNM) со стадией, установленной после резекции и морфологического исследования удаленного препарата (pTNM) [5]. В исследование были включены 103 пациента, которым проведены клиническое обследование, бронхоскопия и лучевая диагностика, в том числе компьютерная томография (КТ) головного мозга, грудной клетки и брюшной полости, сканирование скелета и медиастиноскопия по показаниям. Параметр, характеризующий первичную опухоль (показатель Т), удалось оценить довольно точно: точность диагностики превысила 80%, причем в некоторых случаях показатель Т до операции был занижен, но очень редко — завышен. Определение статуса лимфоузлов (показатель N) было в значительной мере неточным: стадия cN ниже действительной установлена почти в 40% случаев. Несмотря на тщательное обследование, морфологическая оценка состояния внутригрудного распространения заболевания (pTN) соответствовала предоперационной оценке (cTN) менее чем в половине случаев. Из 81 больного с отсутствием поражения лимфоузлов (cN0) по данным предоперационного обследования патологическая степень заболевания была оценена как N1 в 15 и как N2 в 19 случаях. По мнению F. Pearson [17], такие «неожиданные» лимфоузлы, соответствующие стадии N2, обычно резектабельны и имеют более благоприятный прогноз даже по сравнению с самыми небольшими узлами N2, выявленными до торакотомии. Однако выявление таких небольших узлов все-таки имеет большое значение для выживаемости, даже в случае полной резекции.

Surgeons, unlike other medical specialists, have always understood that the situation at thoracotomy is often very different from that predicted by pre-operative assessment. They have therefore developed strategies to re-evaluate the situation at surgery, before proceeding with resection. Central to this “intrathoracic staging” is the evaluation of the extent of nodal disease.

In one study, published in 1990, we compared the extent of disease predicted prior to surgery (cTNM) with the final assessment after resection and pathological examination (pTNM) [5]. All of these 103 consecutive patients were assessed clinically, bronchoscopically and with state of the art imaging, including CT scans of the brain, chest and abdomen, and bone scanning and mediastinoscopy where indicated. The extent of the primary tumour, the T denominator, was predicted reasonably well with over 80% accuracy, occasionally being underestimated, but rarely overestimated pre-operatively. The extent of nodal disease, the N denominator was very inaccurate; cN underestimating the true extent of nodal disease in almost 40% of cases. Despite such rigorous investigations the intrathoracic extent of disease, pTN matched the predicted extent, cTN, in less than half of the cases. Of the 81 patients assessed pre-operatively to be node negative, cN0, 15 were found to have N1 disease and 19 had N2 disease. F. Pearson [17] had earlier shown that such “unexpected N2” disease could usually be resected and had a better prognosis than even the most subtle N2 disease that could be identified prior to thoracotomy. However, the discovery of such limited N2 disease did have a significant detrimental impact on survival even if complete resection proved feasible.

In another study [7] we showed that such “unexpected N2” disease consisted of at least 2 subgroups. In 16% of cases the surgeon could identify mediastinal node deposits by naked eye after slicing the excised nodes, whilst in another 9% it was microscopic and was only discovered by the pathologist.

Progress in imaging, faster CT scanners that give better definition, PET scanners and fusion PET-CT, have reduced the

В другом исследовании [7] мы показали, что «неожиданные» узлы N2 можно разделить по крайней мере на 2 группы. В 16% случаев хирург мог идентифицировать средостенные узлы невооруженным глазом после того, как материал был разрезан на слои, тогда как еще 9% узлов имели микроскопические размеры и их мог обнаружить только патологоанатом.

Успехи лучевой диагностики, увеличение скорости и повышение разрешения КТ, позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) и ПЭТ-КТ позволили повысить точность предоперационной диагностики, тем не менее хирург должен постоянно следить за важными изменениями стадии болезни, которые не только влияют на резектабельность, но в некоторых случаях могут привести к снижению эффекта хирургического вмешательства в отношении выживаемости до такого уровня, когда проведение операции можно считать неоправданным.

В 1996 г. в госпитале Бромптон было проведено рабочее совещание под эгидой IASLC для выработки общей методики и определения приемлемых международных стандартов стадирования внутригрудных лимфоузлов [9]. Некоторые из моих японских коллег, присутствующие сейчас в зале, внесли весомый вклад в обсуждение этих вопросов. Оказалось, что многие хирурги практикуют аналогичную лимфодиссекцию, некоторые из них считают эту процедуру лечебной, тогда как другие — всего лишь интересным и информативным методом исследования. Все участники совещания предложили расширить объект исследования с лимфоузлов средостения до воротных. Мы приняли термин «систематическая лимфодиссекция», т. к. этот термин указывает на технику, но не намерения хирурга и включает исследование и других лимфоузлов помимо средостенных. Принятый стандарт определяет минимальное число групп (№) лимфоузлов, подлежащих удалению в ходе двухэтапной операции.

На первом этапе исследуют средостение и удаляют не менее 3 групп узлов, включая бифуркационные (№7). На втором этапе оценивают состояние узлов группы №1, продвигаясь от центра к периферии, и определяют границы резекции. Все группы лимфоузлов обозначают в соответствии с общепринятыми картами, например предложенной д-ром Т. Нарукэ, которая применяется Японским обществом по изучению рака легкого [14]. В следующей работе [10] мы рассказали об опыте применения этой методики при проведении 247 торакотомий. В среднем перед каждой резекцией удаляли по 7 групп лимфоузлов: 5 групп, соответствующих статусу N2, и 2 — N1. «Неожиданные» узлы N2 обнаружены у 18% больных с первичной опухолью T1 размером менее 1,5 см (независимо от локализации опухоли и ее гистологического типа), в том числе в качестве «прыжковых» метастазов в отсутствие поражения узлов N1. Мы сделали вывод о необходимости проведения систематической лимфодиссекции (СЛД) во всех ситуациях; эта процедура должна стать стандартным методом предварительного исследования во всех случаях рака легкого.

Обсуждался вопрос о том, считать такое расширенное иссечение лимфоузлов только способом определения распространенности опухоли на лимфоузлы или частью лечебной процедуры, т. к. она повышает число полных резекций. J. Izbiccki с соавт. [3] провели рандомизированное контролируемое сравнительное исследование эффективности отбора материала лимфоузлов для исследования и радикальной медиастинальной лимфаденэктомии (ЛА). Результаты исследования показали, что число «неожиданных» метастазов в N1 и N2 было выше в группе ЛА, также в этой группе была выше выживаемость больных. Однако различия в показателях общей выживаемости не были статистически достоверными. Это наблюдение указывает, что расширенная

inaccuracy of pre-operative evaluation but the surgeon must still be diligent in detecting such important changes in stage that influence, not only the extent of resection, but in some cases will reduce the survival benefit of surgery to the point at which resection is not justified.

In 1996 we organised a workshop at the Brompton Hospital, under the auspices of the IASLC, to agree a common technique for intrathoracic staging and to establish Internationally-accepted standards [9]. Several of my eminent Japanese colleagues here today made major contributions to this debate. It became evident that most surgeons were undertaking a similar dissection of the nodal tissues, that some considered this part of the curative procedure whilst others thought of it as an interesting and informative investigation. All those present had extended the focus of the assessment from the mediastinal nodes into the hilum. We agreed a common term; “systematic nodal dissection”. This term had the advantage of describing a technique without inferring the surgeon’s intent and covered the examination of nodes in addition to those in the mediastinum. The standard established recommended a minimum number of nodal “stations” (№) that should be removed, in a 2-step process.

Step one was an assessment of the mediastinum, removing at least 3 stations, including that in the sub-carinal area, №7. Step 2 extended the assessment into the N1 nodal stations in a centrifugal fashion until the extent of resection was determined. All nodal stations were to be labelled in accordance with an Internationally agreed chart such as that devised by Dr. T. Naruke and used by the Japan Lung Cancer Society [14]. In a subsequent report [10] we reported our experience with this technique in 247 consecutive thoracotomies. An average of 7 nodal stations were excised prior to each resection, 5 N2 and 2 N1 stations. Unexpected N2 disease was found in 18% of cases, and occurred in T1 cases, with tumours smaller than 1.5 cm, with tumours in all lobar locations, in association with all cell types and as “skip” metastases with negative N1 nodes. We concluded that SND was necessary in all situations and should be a routine preliminary at every exploration for lung cancer.

The debate continues as to whether such an extensive excision of lymph nodes merely clarifies nodal extent or, by ensuring complete resection in a higher proportion of cases, contributes to cure. In a randomised, controlled study of lymph node sampling versus radical mediastinal lymphadenectomy (LA), J. Izbiccki [3] found more «unexpected» N1 and N2 disease in the LA group with increased disease-free survival in these patients. However, there was no statistical difference in the overall survival in both arms. This is exactly what one would expect if extensive lymphadenectomy merely clarifies stage, and therefore improves survival through “stage migration” [4]. If the excision of lymph nodes is of itself contributing to cure, presumably because they contain undetectable disease, then overall survival should be improved in the whole group randomised to SND.

This was suggested in another randomised study reported by S. Keller [11]. In this study patients having had complete resection for stage II and IIIA NSCLC were randomised to receive postoperative radiotherapy or chemo-radiotherapy. The surgeons were allowed to perform a selective, limited nodal dissection or SND, and fortuitously the number of patients undergoing each nodal strategy was equal. Overall survival in those patients who had had SND was statistically better than the limited lymphadenectomy group, but only for right-sided cancers.

In a counter argument, one Japanese study suggested an adverse impact of radical lymphadenectomy on cure rates following complete resection for T1N0 cancers. This report sug-

лимфаденэктомия позволяет просто уточнить стадию заболевания и, таким образом, способствует повышению выживаемости за счет «миграции стадии» [4]. Если предположить, что удаление лимфоузлов само по себе является лечебной процедурой, например, за счет присутствия в удаленных лимфоузлах невыявленных опухолей, то тогда должна повыситься общая выживаемость во всей группе больных, рандомизированных для СЛД.

Это предположение стало предметом изучения в другом рандомизированном исследовании, проведенном S. Keller с соавт. [11]. В этом исследовании больные, перенесшие полную резекцию по поводу немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) II и IIIA стадий, были рандомизированы для получения послеоперационной радиотерапии или химиолучевой терапии. Хирургам разрешалось выполнять выборочную ограниченную лимфодиссекцию или СЛД, и случайно в двух группах сравнения оказалось равное число больных, которым выполняли ту или другую операцию. Общая выживаемость в группе СЛД была достоверно выше, чем в группе ограниченной лимфаденэктомии, однако только для подгруппы больных с правосторонним раком.

В качестве контраргумента в одном из японских исследований изучали предположение об отрицательном влиянии радикальной лимфаденэктомии на показатели эффективности лечения после полной резекции рака стадии T1N0. Результаты исследования показали возможность иммунологических последствий лимфаденэктомии [6]. Однако данные этого единственного сообщения получены в нерандомизированном обсервационном исследовании, в котором вопрос о показаниях к применению альтернативного подхода к лимфоузлам решал хирург.

Опубликовано сообщение об одном рандомизированном исследовании, которое продемонстрировало повышение общей выживаемости после СЛД независимо от pTNM для всех стадий заболевания. В этом исследовании, проведенном Y. Wu с соавт. [18], 471 больного рандомизировали для проведения операционной СЛД или селективного ограниченного удаления средостенных узлов. В группе СЛД выживаемость была достоверно выше (43,8 и 36,9%, $p < 0,001$). Имеются дополнительные данные, указывающие на возможность повышения выживаемости после удаления внешне нормальных лимфоузлов за счет присутствия в них опухолей, которые слишком малы, чтобы их можно было выявить при обычном гистопатологическом исследовании.

Нерандомизированное обсервационное исследование, проведенное в 4 центрах США A. Gajra с соавт. [8], показало, что выживаемость в группе больных, перенесших полную резекцию опухолей T1 и T2 и имеющих отрицательный статус лимфоузлов по данным морфологического исследования, зависела от числа лимфоузлов, удаленных в результате хирургического вмешательства. Выживаемость в подгруппе больных с заболеванием стадии pI, которым удалили 6 и более лимфоузлов, была достоверно выше.

В других публикациях показана возможность присутствия небольших опухолей в лимфоузлах, которые не могут быть обнаружены при стандартном обследовании (СО), но выявляются методом иммуногистохимического анализа (ИГХ) [2, 16]. Исследование показало, что прогноз при указанной распространенности заболевания после резекции занимает промежуточное положение между таковым для больных с положительными лимфоузлами, выявленными при СО, и для больных с N0 по данным ИГХ. Еще в одном исследовании нашей группы [15] показано, что очаги в лимфоузлах, выявляемые методом ИГХ, можно обнаружить за счет исследования дополнительных секций методами СО.

gested that there may be immunological consequences to lymphadenectomy [6]. However, this single report was not randomised, reporting an observational study in which the indications for alternate nodal strategies was decided by the surgeon.

There is, at present, one randomised trial showing improved overall survival, irrespective of pTNM, for all stage groups in the SND arm of the study. In this report by Y. Wu [18] 471 cases were randomly assigned pre-operatively to SND or selective, limited excision of mediastinal nodes. There was a statistically significant survival advantage to those having SND (43.8% vs 36.98%, $p < 0.001$). There is additional evidence suggesting that the excision of apparently normal lymph nodes may improve survival by the removal of disease that is too subtle to be detected by conventional histopathological examination.

In a non-randomised, observational study from 4 centres in the US, A. Gajra et. al. [8] showed that survival in patients who had had complete resection for T1 or T2 tumours, and remained N0 after pathological examination, was related to the number of nodes resected at surgery. There was a significantly better survival for stage pI disease in those patients having had 6 or more nodes excised at surgery.

Other workers have shown that immunohistochemistry (IHC) will show subtle nodal disease not detected on conventional examination (CS) [2; 16]. These studies suggest that such nodal disease detected by IHC has a prognosis following resection that lies between that of patients who have nodal disease detected on CS and that of patients who remain N0 on IHC. In another study [15] our group has suggested that the deposits detected by IHC could be also found, with less expense, by performing additional sections for CS.

Are their alternatives to routine SND in some operations for NSCLC? The «sentinel node» concept, of proven value in breast cancer and widely used in the surgery of malignant melanoma, has been shown to be valid in lung cancer [12]. However, there are considerable difficulties in translating this technique to the lung, especially if one is to overcome intra-operative delay and other problems by injecting the isotopic tracer some hours prior to thoracotomy. The «lobe specific» SND proposed by H. Asamura [1] only permits one to omit sub-carinal node dissection (N#7) in cases where the primary tumour lies in the right upper lobe or left upper division, and when all other nodes have been shown to be negative. This will probably be of interest to those surgeons who practise video-assisted lobectomy for early stage NSCLC.

In an era in which CT screening for lung cancer is gaining in popularity, and small peripheral tumours are being discovered in increasing numbers, there is growing evidence that such tumours can be reliably assumed to be N0 if more than 50% of the diameter of the tumour exhibits ground glass opacity (GGO) [13].

With these small exceptions, we should consider SND to be an important part of the intrathoracic re-staging of any patient with NSCLC. This step should be undertaken at an early point in the exploration to inform the decision whether to proceed with resection and ensure that complete resection is achieved with the minimum resection necessary.

Существуют ли альтернативы стандартной СЛД при некоторых операциях по поводу НМРЛ? Концепция «сторожевых узлов», значение которой доказано при раке молочной железы и которая нашла широкое применение в хирургическом лечении злокачественной меланомы, применима и в лечении рака легкого [12]. Однако перенос

этой концепции на рак легкого довольно затруднителен, особенно в случаях, когда необходимо решать специфические проблемы, например связанные с введением радиоактивной метки за несколько часов до торакотомии. Предложенная Н. Asamura [1] «долеспецифическая» СЛД позволяет избежать удаления бифуркационных лимфоузлов (№7) при локализации первичной опухоли в верхней доле правого легкого или верхнем отделе левого легкого, если доказан отрицательный статус всех остальных лимфоузлов. Это может представлять интерес для хирургов, практикующих лобэктомию под видео-контролем по поводу НМРЛ.

В эпоху, когда все более широкое распространение в диагностике рака легкого получает КТ, позволяющая выявлять небольшие периферические очаги, накапливаются данные, свидетельствующие о том, что такие опухоли можно считать N0, если более 50% диаметра опухоли имеет затемнение по типу матового стекла (GGO) [13].

С учетом указанных небольших исключений можно сделать вывод, что СЛД является важным компонентом процесса уточнения состояния внутригрудных узлов у всех больных НМРЛ. Эту процедуру необходимо проводить на ранних этапах исследования для принятия обоснованного решения о возможности резекции и обеспечения полноты резекции при минимальном ее объеме.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Asamura H., Nakayama H., Kondo H. et al. Lobe-specific extent of systematic nodal dissection for non-small cell lung carcinomas according to a retrospective study of metastasis and prognosis // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1999. — Vol. 117. — P. 1102—1111.
2. Chen Z.-L., Perez S., Holmes E. C. et al. Frequency and distribution of occult micrometastases in lymph nodes of patients with non-small-cell lung carcinoma // J. Natl. Cancer Inst. — 1993. — Vol. 85. — P. 493—498.
3. Izbicki J. R., Thetter O., Habekost M. et al. Radical systematic mediastinal lymphadenectomy in non-small cell lung cancer: a randomized controlled trial // Brit. J. Surg. — 1994. — Vol. 81. — P. 229—235.
4. Feinstein A. R., Sosin D. M., Wells C. K. The Will Rogers Phenomenon: Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer // N. Engl. J. Med. — 1985. — Vol. 312. — P. 1604—1608.
5. Fernando H. C., Goldstraw P. The accuracy of clinical evaluative intrathoracic staging in lung cancer as assessed by postsurgical pathologic staging // Cancer. — 1990. — Vol. 65. — P. 2503—2506.
6. Funatsu T., Matsubara Y., Ikeda S. et al. Preoperative mediastinoscopic assessment of N factors and the need for mediastinal lymph node dissection in T1 lung cancer // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1994. — Vol. 108(2). — P. 321—328.
7. Gaer J. A., Goldstraw P. Intraoperative assessment of nodal staging at thoracotomy for carcinoma of the bronchus // Eur. J. Cardio-thorac. Surg. — 1990. — Vol. 4. — P. 207—210.
8. Gajra A., Newman N., Gamble G. P. 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. — Vol. 21. — P. 1029—1034.
9. Goldstraw P. Report on the International workshop on intrathoracic staging. London, October 1996 // Lung Cancer. — 1997. — Vol. 18. — P. 107—111.
10. Graham A. N. J., Chan K. J. M., Pastorino U. et al. Systematic nodal dissection in the intrathoracic staging of patients with non-small cell lung cancer // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1999. — Vol. 117. — P. 246—251.
11. Keller S. M., Adak S., Wagner H. et al. Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages II and IIIa non-small cell lung cancer // Ann. Thorac. Surg. — 2000. — Vol. 70. — P. 358—366.
12. Liptay M. J., Grondin S. C., Fry W. A. et al. Intraoperative sentinel lymph node mapping in non-small-cell lung cancer improves detection of micrometastases // J. Clin. Oncol. — 2002. — Vol. 20. — P. 1984—1988.
13. Matsuguma H., Yokoi K., Anraku M. et al. Proportion of ground-glass opacity on high-resolution computed tomography in clinical T1N0M0 adenocarcinoma of the lung: A predictor of lymph node metastasis // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2002. — Vol. 124. — P. 278—284.
14. Naruke T., Suemasu K., Ishikawa S. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1978. — Vol. 76. — P. 832—839.
15. Nicholson A. G., Graham A. N. J., Pezzella F. et al. Does the use of immunohistochemistry to identify micrometastases provide useful information in the staging of node-negative non-small cell lung carcinomas? // Lung Cancer. — 1997. — Vol. 18. — P. 231—240.
16. Passlick B., Izbicki J. R., Kubuschok B. et al. Detection of disseminated lung cancer cells in lymph nodes: Impact on staging and prognosis // Ann. Thorac. Surg. — 1996. — Vol. 61. — P. 177—183.
17. Pearson F. G., Delarue N. C., Ilves R. et al. Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1982. — Vol. 83. — P. 1—11.
18. Wu Y., Huang Z., Wang S. et al. A randomised trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer // Lung Cancer. — 2002. — Vol. 36. — P. 1—6.

Поступила 30.11.2004 / Received 30.11.2004