

## Διλήμματα και αμφισβητήσεις σχετικά με το λεμφαδενικό καθαρισμό στη χειρουργική θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονος

Νικόλαος Μπαλταγιάννης<sup>1</sup>, Ιωάννης Γακίδης<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Θωρακοχειρουργική Κλινική, Ε.Α.Ν.Π. «Μεταξά», <sup>2</sup> Θωρακοχειρουργική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αττικής ΚΑΤ

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας του καρκίνου του πνεύμονος πρώιμου σταδίου, θεωρείται η ανατομική εξαίρεση της νόσου η οποία συνοδεύεται από αφαίρεση των λεμφαδένων της πύλης και του μεσοθωρακίου. Ωστόσο, ο ρόλος της λεμφαδενεκτομής φαίνεται ότι εξακολουθεί να είναι ένα ανοιχτό πρόβλημα. Τα Διλήμματα που εξακολουθούν να ταλανίζουν την επιστημονική κοινότητα συνοπτικά είναι τα εξής:

- Η αφαίρεση των λεμφαδένων (ο λεμφαδενικός καθαρισμός) προσφέρει πράγματι οφέλη στη συνολική επιβίωση (OS-overall survival);
- Επαρκέστερος είναι ο πλήρης (ριζικός) λεμφαδενικός καθαρισμός της πύλης και του μεσοθωρακίου ή μήπως η συστηματική δειγματοληψία λεμφαδένων αρκεί;
- Υφίσταται η υπόθεση ότι ο απόλυτος αριθμός των λεμφαδένων που αφαιρούνται επηρεάζει την συνολική επιβίωση;
- Έχει αξία ο δείκτης LNR (Lymph node ratio)  $LNR = \frac{\text{λεμφαδένες}}{\text{σύνολο λεμφαδένων}}$ , δηλαδή το πηλίκον των θετικών λεμφαδένων σε σχέση με το σύνολο των λεμφαδένων που έχουν αφαιρεθεί);
- Μόνον ο απόλυτος αριθμός των θετικών αφαιρεθέντων λεμφαδένων έχει επίπτωση στην επιβίωση ή μήπως και η θέση αυτών (πυλαιοί ή του μεσοθωρακίου);
- Μήπως έχει ρόλο και η ποιότητα του λεμφαδενικού υλικού που αφαιρείται (en bloc ή θρυμματισμένα κομμάτια λεμφαδένων);
- Έχει σημασία εάν ο λεμφαδενικός καθαρισμός εφαρμόζεται θωρακοσκοπικά ή με ανοιχτή χειρουργική προσέγγιση;
- Τελικώς η ποιότητα της χειρουργικής επέμβασης και η πιστή τήρηση των κανόνων που την διασφαλίζουν, μήπως έχει ισχυρό αντίκτυπο στη συνολική επιβίωση των ασθενών;

Σε αυτά και σε άλλα ερωτήματα επιχειρεί να απαντήσει αυτή η βραχεία ανασκόπηση.



**Λέξεις ευρητηρίου:** καρκίνος πνεύμονα, λεμφαδενικός καθαρισμός



Παραπομπή

**N. Μπαλταγιάννης, I. Γακίδης. Διλήμματα και αμφισβητήσεις σχετικά με το λεμφαδενικό καθαρισμό στη χειρουργική θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονος. Επιστημονικά Χρονικά 2019;24(4): 425-442**

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Θεμέλιος λίθος της θεραπείας του καρκίνου του πνεύμονος πρώιμου σταδίου, θεωρείται η χειρουργική εξαίρεση της νόσου με λοβεκτομή η οποία συνοδεύεται από αφαίρεση των λεμφαδένων της πύλης και του μεσοθωρακίου.

Ωστόσο, ο ρόλος της λεμφαδεκτομής φαίνεται ότι εξακολουθεί να είναι ένα ανοιχτό πρόβλημα.

Τα Διλήμματα που εξακολουθούν να ταλανίζουν την επιστημονική κοινότητα συνοπτικά είναι τα εξής :

- Η αφαίρεση των λεμφαδένων (ο λεμφαδενικός καθαρισμός) προσφέρει πράγματι οφέλη στη συνολική επιβίωση (OS-overall survival);
- Επαρκέστερος είναι ο πλήρης (ριζικός) λεμφαδενικός καθαρισμός της πύλης και του μεσοθωρακίου ή μήπως η συστηματική δειγματοληψία λεμφαδένων αρκεί;
- Υφίσταται η υπόθεση ότι ο απόλυτος αριθμός των λεμφαδένων που αφαιρούνται επηρεάζει την συνολική επιβίωση;
- Έχει αξία ο δείκτης LNR; (Lymph node ratio)  
LNR=+λεμφαδένες/σύνολο λεμφαδένων, δηλαδή το πηλίκον των θετικών

λεμφαδένων σε σχέση με το σύνολο των λεμφαδένων που έχουν αφαιρεθεί.

- Μόνον ο απόλυτος αριθμός των θετικών αφαιρεθέντων λεμφαδένων έχει επίπτωση στην επιβίωση ή μήπως και η θέση αυτών; (πυλαίοι ή του μεσοθωρακίου)
- Μήπως έχει ρόλο και η ποιότητα του λεμφαδενικού υλικού που αφαιρείται; (en bloc ή θρυμματισμένα κομμάτια λεμφαδένων).
- Έχει σημασία εάν ο λεμφαδενικός καθαρισμός εφαρμόζεται θωρακοσκοπικά ή με ανοιχτή χειρουργική προσέγγιση;
- Τελικώς η ποιότητα της χειρουργικής επέμβασης και η πιστή τήρηση των κανόνων που την διασφαλίζουν, μήπως έχει ισχυρό αντίκτυπο στη συνολική επιβίωση των ασθενών;

Είναι κοινός πλέον τόπος ότι η πρόγνωση του Μή Μικροκυτταρικού Καρκινώματος του πνεύμονος είναι βελτιωμένη κυρίως διότι:

1. διαγιγνώσκεται σε πρώιμο Στάδιο και
2. η κλινική σταδιοποίηση είναι ακριβέστερη.

Οι έως τώρα τεκμηριωμένες γνώσεις μας τείνουν να συμφωνούν ότι επί καρκίνου του πνεύμονος η λεμφαδενική προσβολή-

συμμετοχή είναι σημαντική διότι επηρεάζει τη πρόγνωση.

Επίσης, τουλάχιστον, επίσης έως τώρα, οι περισσότερες μελέτες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι, ο συστηματικός λεμφαδενικός καθαρισμός ελαχιστοποιεί τη πιθανότητα να παραμείνει νόσος ενώ διασφαλίζει ακριβέστερη παθολογοανατομική TNM σταδιοποίηση και επομένως διευκολύνει την επιλογή αποτελεσματικότερης μετεγχειρητικής (adjuvant) θεραπείας.

Επιπλέον συμπεραίνουν ότι ο συστηματικός λεμφαδενικός καθαρισμός ελαχιστοποιεί τη πιθανότητα υποτροπής της νόσου στους λεμφαδένες του μεσοθωρακίου.

## ΟΡΙΣΜΟΙ

Ως **επιλεκτική δειγματοληψία λεμφαδένων του μεσοθωρακίου** (Selective node sampling) ορίζεται η περιορισμένη δειγματοληψία λεμφαδένων της περιοχής του μεσοθωρακίου σύμφωνα ή κατά τη "κρίση" του χειρουργού.

Η αφαίρεση όλων των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου που αντιστοιχούν στους σταθμούς που προσβάλλονται συνηθέστερα ανάλογα με τον λοβό εντόπισης της πρωτοπαθούς νόσου ορίζεται ως **ειδικός για έκαστο λοβό λεμφαδενικός καθαρισμός** (LSND- lobe-specific node dissection).

Ως **συστηματική δειγματοληψία λεμφαδένων του μεσοθωρακίου** (Systematic sampling, MLNS-Mediastinal Lymph Node Sampling) ορίζεται η διαδικασία κατά την οποία αφαιρείται τουλάχιστον ένας αντιπροσωπευτικός λεμφαδένας από κάθε

σταθμό του μεσοθωρακίου στο σύστοιχο ημιθωράκιο.

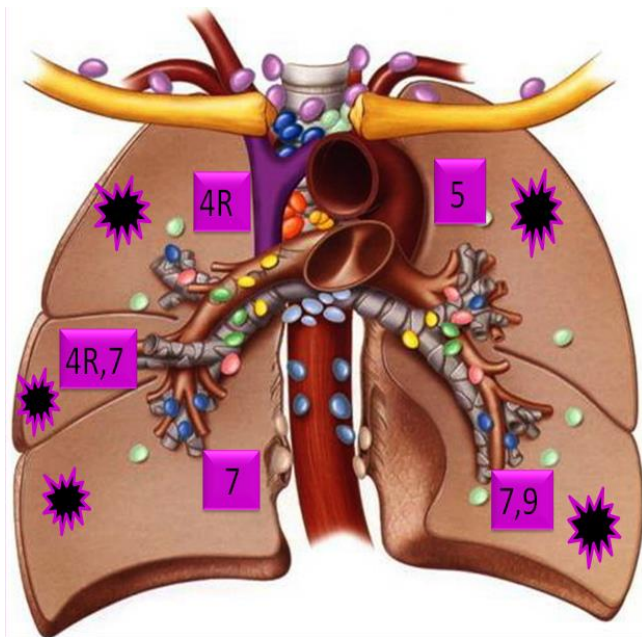
Τέλος, ως **συστηματικός λεμφαδενικός καθαρισμός** (MLND Mediastinal Lymph Node Dissection) ορίζεται η πλήρης αφαίρεση όλων των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου δηλαδή ο καθαρισμός όλου του λεμφαδενικού ιστού του μεσοθωρακίου στο σύστοιχο ημιθωράκιο. Ο συστηματικός λεμφαδενικός καθαρισμός στο αριστερό ημιθωράκιο διευκολύνεται με τη διατομή του αρτηριακού συνδέσμου και τη κινητοποίηση του αορτικού τόξου.

## ΕΠΙΛΕΚΤΙΚΗ ΔΕΙΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑ ΛΕΜΦΑΔΕΝΩΝ ΤΟΥ ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟΥ

Στην επιλεκτική δειγματοληψία των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου (selective node sampling) ο χειρουργός προβαίνει σε περιορισμένη δειγματοληψία λεμφαδένων του μεσοθωρακίου κατά τη κρίση του. Ωστόσο σύμφωνα με τη μελέτη του Riquet *και συν.* που δημοσιεύθηκε το 1995 η «διεγχειρητική κρίση» του ειδικού και έμπειρου χειρουργού ήταν λανθασμένη και άστοχη σε ποσοστό 20%. Συνεπώς αυτή η τακτική αποστερεί την ορθή παθολοανατομική διάγνωση της προσβολής των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου σε 2 στους 10 ασθενείς. [1]

Ενδιαφέρουσα μελέτη του 2004 των Kotoulas *και συν.* επί 557 ασθενών συνιστά την αφαίρεση μόνον εκείνων των λεμφαδένων που προσβάλλονται ανάλογα με τη θέση εντόπισης του όγκου (LSND- lobe-specific node dissection). Έτσι λοιπόν επί εντόπισης του πρωτοπαθούς όγκου στον δεξιό άνω λοβό του πνεύμονος συστήνουν την αφαίρεση των λεμφαδένων του σταθμού 4R· επί εντόπισης του όγκου στο μέσο λοβό του

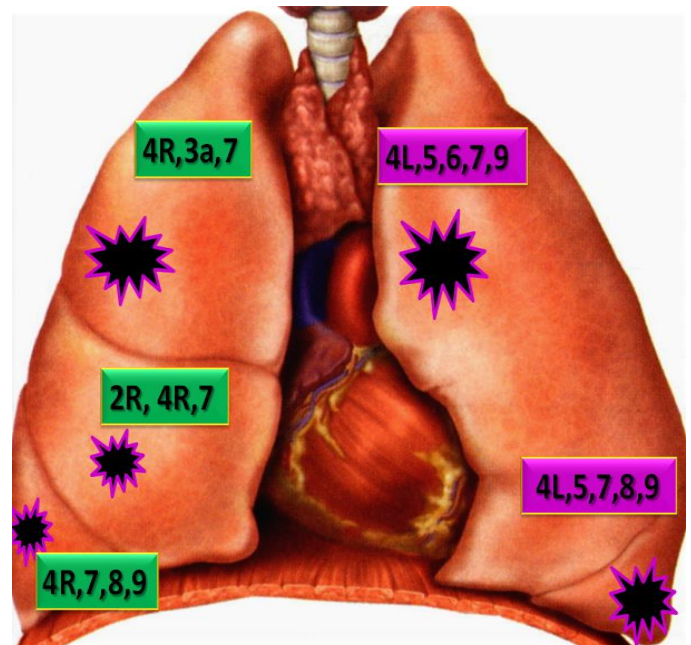
πνεύμονος την αφαίρεση των λεμφαδένων των σταθμών 4R και 7, ενώ επί εντόπισης του όγκου στο δεξιό κάτω λοβό του πνεύμονος την εξαίρεση των λεμφαδένων του σταθμού 7. Αντίστοιχα επί εντόπισης του πρωτοπαθούς όγκου στον αριστερό άνω λοβό του πνεύμονος συνιστούν την αφαίρεση των λεμφαδένων του σταθμού 5 ενώ επί εντόπισης του όγκου στον αριστερό κάτω λοβό του πνεύμονος την εξαίρεση των λεμφαδένων των σταθμών 7 και 9. [2] (Εικόνα 1).



**Εικόνα 1.** Αφαίρεση μόνον εκείνων των λεμφαδένων που προσβάλλονται ανάλογα με τη θέση εντόπισης του όγκου (Selective node sampling).

Οι ισχυρισμοί αυτής της μελέτης δεν επιβεβαιώθηκαν στην εργασία των Riquet και συν. το 2015 [3]. Αντίθετα οι συγγραφείς απέδειξαν, επί 1779 ασθενών, ότι η θέση ανάπτυξης του πρωτοπαθούς όγκου του πνεύμονος δεν καθορίζει συγκεκριμένους σταθμούς διηθημένων από τη νόσο λεμφαδένων. Έτσι λοιπόν επί ανάπτυξης πρωτοπαθούς όγκου στον δεξιό άνω λοβό του

πνεύμονος δύνανται να συμμετέχουν στη νόσο λεμφαδέες των σταθμών 4R, 3a και 7, επί όγκων του μέσου λοβού δύνανται να προσβληθούν λεμφαδέες των σταθμών 4R, 7 και 2R και επί πρωτογενών όγκων του δεξιού κάτω λοβού προσβάλλονται λεμφαδέες των σταθμών 4R, 7, 8 και 9. Ομοίως επί ανάπτυξης πρωτοπαθούς όγκου στον αριστερό άνω λοβό του πνεύμονος δύνανται να διηθούνται λεμφαδέες των σταθμών 4L, 5, 6, 7 και 9 ενώ επί ανάπτυξης πρωτοπαθούς όγκου στον αριστερό κάτω λοβό του πνεύμονος δύνανται να προσβληθούν λεμφαδέες των σταθμών 4L, 5, 7, 8 και 9. Δηλαδή σχεδόν όλοι οι σταθμοί των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου δύνανται να συμμετέχουν στη νόσο. [3], (Εικόνα 2).



**Εικόνα 2.** Σύμφωνα με την εργασία των Riquet και συν. σχεδόν όλοι οι σταθμοί των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου δύνανται να συμμετέχουν στη νόσο ανεξάρτητα από τη θέση εντόπισης του πρωτοπαθούς όγκου [3].

Συνεπώς, σύμφωνα με τα δεδομένα αυτής της μελέτης, η θέση εντόπισης του πρωτοπαθούς όγκου στους διάφορους λοβούς

του πνεύμονος κατ' ουσίνα λόγω δύναται να προβλέψει το υπόδειγμα της μεταστατικής λεμφαδενικής διασποράς στους σταθμούς του μεσοθωρακίου.

Ο Bille *και συν.* το 2017 μελέτησαν τη συχνότητα της μη αποκαλυφθείσας προεγχειρητικά, με τη πλέον σύγχρονη ακτινολογική απεικόνιση, θετικής «κρυφής» pN2 νόσου επί 1667 ασθενών Σταδίου I με μή μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονος μετά από ανατομική επέμβαση και λεμφαδενικό καθαρισμό τουλάχιστον δύο σταθμών του μεσοθωρακίου, συμπεριλαμβανομένου σε όλες τις περιπτώσεις του σταθμού 7. Διαπίστωσαν ότι η συχνότητα «κρυφής» pN2 νόσου ήταν 9%. Συνεπώς περίπου ένας στους 10 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αφαίρεση νόσου πρωΐμου Σταδίου, σύμφωνα με την προεγχειρητική κλινική σταδιοποίηση, τελικώς είχαν διήθηση των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου N2. [4]

Οι δύο αυτές μελέτες του Riquet *και συν.* το 2015 και του Bille *και συν.* το 2017, συμφωνούν ότι μόνον ο πλήρης και συστηματικός λεμφαδενικός καθαρισμός εξασφαλίζει τη πλήρη εκτομή του λεμφαδενικού ιστού του μεσοθωρακίου, την οριστική διατομή των λεμφαγγειακών επεκτατικών ροών και οδών και την ακριβέστερη παθολογοανατομική σταδιοποίηση, κρίσιμη για το σχεδιασμό κατάλληλης και αποδοτικής θεραπείας.

#### **VATS (VIDEO ASSISTED THORACIC SURGERY), RATS (ROBOT-ASSISTED THORACIC SURGERY-) Η' ΘΩΡΑΚΟΣΚΟΠΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ;**

Οι Tian *και συν.* σε εργασία τους που δημοσιεύθηκε πρόσφατα απέδειξαν ότι η

*TOMOΣ 24<sup>ος</sup> - ΤΕΥΧΟΣ 4 - 2019*

θωρακοσκοπική προσέγγιση επί 127 ασθενών δεν υπολείπεται της θωρακοτομής στον επιτυχή λεμφαδενικό καθαρισμό των πασχόντων από καρκίνο του πνεύμονος που υποβλήθηκαν σε ριζική χειρουργική επέμβαση μετά από προηγηθείσα πρωτοθεραπεία. [5]

Σύμφωνα με τους Shibano *και συν.* η διατομή του αρτηριακού συνδέσμου προσφέρει ευρύτερο ανατομικό διεγχειρητικό πεδίο και διευκολύνει τη ριζικότερη αφαίρεση λεμφαδένων στο αριστερό ημιθώρακιο κυρίως των ομάδων 5 και 6 βελτιώνοντας την έκβαση των ασθενών. [6]

Κατά την εμπειρία των Ismail *και συν.* το uniportal VATS επιτρέπει μια ασφαλή και αποτελεσματική ριζική λεμφαδενεκτομή, αν όχι καλύτερη, τουλάχιστον συγκρίσιμη με άλλες ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές. [7]

Οι Liu *και συν.* συνέκριναν το ρομποτικό χειρουργικό σύστημα Da Vinci (Da Vinci Robot-assisted Thoracic Surgery-RATS) με τη video-assisted thoracic surgery (VATS) επί 347 ασθενών σταδίου I NSCLC που αντιμετωπίστηκαν με λοβεκτομή και συστηματικό λεμφαδενικό καθαρισμό. Με το σύστημα Da Vinci χειρουργήθηκαν 134 ασθενείς ενώ VATS 213 ασθενείς. Δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές των δύο μεθόδων όσον αφορά την συνολική επιβίωση, ωστόσο το σύστημα RATS υπερείχε στη πληρότητα αφαίρεσης των λεμφαδένων και στις απώλειες αίματος. [8]

Οι Zirafa *και συν.* διαπίστωσαν επί 212 ασθενών με NSCLC που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση λοβεκτομής με ριζικό λεμφαδενικό καθαρισμό είτε με RATS είτε με ανοικτή εγχείρηση ότι η ρομποτική τεχνική

παρουσιάζει παρόμοια αποτελέσματα με την ανοικτή θωρακοτομή. [9]

Ωστόσο στη συγκριτική μελέτη των *Token και συν.* καταγράφεται αυξημένη ικανότητα της ρομποτικής τεχνικής στη εξαίρεση περισσότερων λεμφαδένων των ομάδων N1. [10]

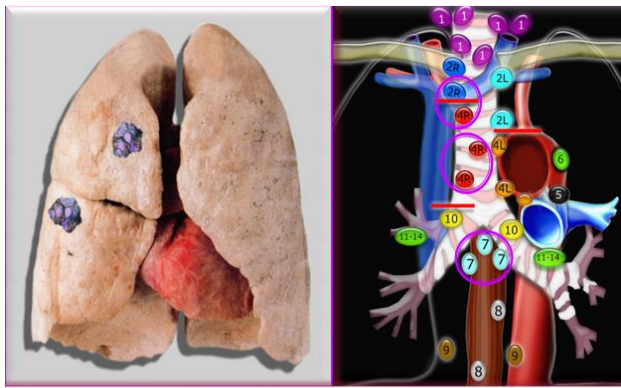
Ορισμένοι συγγραφείς θεωρούν πως μία νέα τεχνική λεμφαδενικού καθαρισμού του μεσοθωρακίου ελαττώνει το χρόνο μετεγχειρητικής αποκατάστασης και νοσηλείας και εγκαταλείπει ελάχιστη μετατραυματική ιστική βλάβη. Σύμφωνα με αυτήν ο χειρουργός στη διάρκεια της VATS λοβεκτομής στο δεξιό ημιθωράκιο αφαιρεί τις λεμφαδενικές ομάδες 2R-4R και 7-8-9 δημιουργώντας ένα τούνελ υπό την άζυγο φλέβα και υπό τον υπεζωκότα του μεσοθωρακίου αντίστοιχα. [11]

#### **ΟΙ ΟΔΗΓΙΕΣ ΤΗΣ ESTS ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΚΡΙΒΕΣΤΕΡΗ ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ.**

Από το 2006 η Ευρωπαϊκή Θωρακοχειρουργική Εταιρεία (The European Society of Thoracic Surgeons - ESTS) δημοσίευσε οδηγίες για την ακριβέστερη διεγχειρητική σταδιοποίηση του Μη Μικροκυτταρικού Καρκίνου του πνεύμονος πρώιμου σταδίου. Σύμφωνα με αυτές τις συστάσεις για την πλήρη εκτομή του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα συνιστάται ανατομική επέμβαση (συνήθως λοβεκτομή) και συστηματικός λεμφαδενικός καθαρισμός σε όλες τις περιπτώσεις. Ιδανικά, προτιμάται η en-bloc εκτομή των ομάδων του ανώτερου μεσοθωρακίου στο δεξιό ημιθωράκιο (σταθμοί 2R και 4R), αλλά και των σταθμών 3a και 3p. Η εκτομή

συμπληρώνεται από την αφαίρεση επίσης en-bloc των λεμφαδένων του κατώτερου μεσοθωρακίου από το διάφραγμα έως την τρόπιδα, δηλαδή των σταθμών 7, 8 και 9. Στο αριστερό ημιθωράκιο απαιτείται η αφαίρεση των υποαορτικών (σταθμός 5), των παρα-αορτικών (σταθμός 6) και των κατώτερων παρατραχειακών (4 L) λεμφαδένων. Υπενθυμίζεται, όπως προαναφέρθηκε, η σημασία της διατομής του αρτηριακού συνδέσμου στην καλύτερη κινητοποίηση του αορτικού τόξου, με προσοχή ώστε να μην τραυματιστεί το αριστερό παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο. Εξυπακούεται ότι για τη διασφάλιση ασφαλέστερων συμπερασμάτων σταδιοποίησης της νόσου και στο αριστερό ημιθωράκιο η εκτομή συνοδεύεται από την αφαίρεση επίσης en-bloc των λεμφαδένων του κατώτερου μεσοθωρακίου από το διάφραγμα έως την τρόπιδα, δηλαδή των σταθμών 7, 8 και 9. [12]

Το αυστηρό αυτό πρωτόκολλο συστάσεων που προτείνει η Ευρωπαϊκή Θωρακοχειρουργική Εταιρεία (The European Society of Thoracic Surgeons - ESTS) επιδέχεται τροποποιήσεων όταν πρόκειται για πλακώδες καρκίνωμα T1 που εντοπίζεται στη περιφέρεια του πνεύμονος. Σε αυτές τις περιπτώσεις σύμφωνα με τις εργασίες των *De Leyn και συν.* και *Verhagen και συν.*, η πιθανότητα απροσδόκητης θετικής νόσου N2 είναι πολύ χαμηλή (< 5%) και επομένως η επλεκτική αφαίρεση λεμφαδένων που εξαρτάται και καθορίζεται από την εντόπιση του πρωτοπαθούς όγκου σε έκαστο λοβό σύμφωνα με τις εργασίες της λεμφικής απορροής των *Naruke και συν.* και *Ichinose και συν.* είναι αποδεκτή. [13-16].



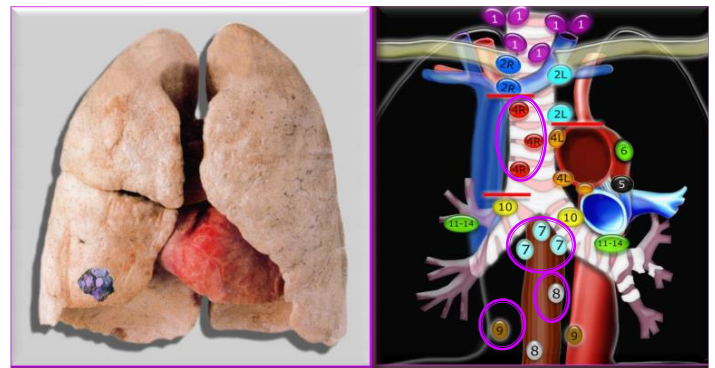
✓Όταν ο όγκος εντοπίζεται στον δεξιό άνω και μέσο λοβό, αφαιρούμε τους λεμφαδένες των σταθμών 2R, 4R και 7.

The Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery. Guidelines.

**Εικόνα 3.** The Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery. Guidelines. Όταν ο όγκος εντοπίζεται στον δεξιό άνω και μέσο λοβό, αφαιρούμε τους λεμφαδένες των σταθμών 2R, 4R και 7.

Η συνεταιριστική ομάδα της πνευμονολογικής και της θωρακοχειρουργικής εταιρείας των Ισπανών για το βρογχογενές καρκίνωμα (The Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery), βασιζόμενη στα ευρήματα των μελετών των Naruke και Ichinose, συνιστά την αφαίρεση τριών λεμφαδενικών σταθμών ανάλογα με την εντόπιση του πρωτοπαθούς όγκου με την προϋπόθεση ότι οι πυλαίοι και οι μεσολόβιοι λεμφαδένες είναι ελεύθεροι νόσου. [17]

Σύμφωνα με αυτές τις οδηγίες επί εντόπισης του όγκου στον δεξιό άνω και μέσο λοβό αφαιρούνται οι λεμφαδένες των σταθμών 2R, 4R και 7 και επί εντόπισης του όγκου στο δεξιό κάτω λοβό οι λεμφαδένες των σταθμών 4R, 7, 8 και 9. (Εικόνα 3) , (Εικόνα 4)



✓Όταν ο όγκος εντοπίζεται στον δεξιό κάτω λοβό, αφαιρούμε τους λεμφαδένες των σταθμών 4R, 7, 8 και 9.

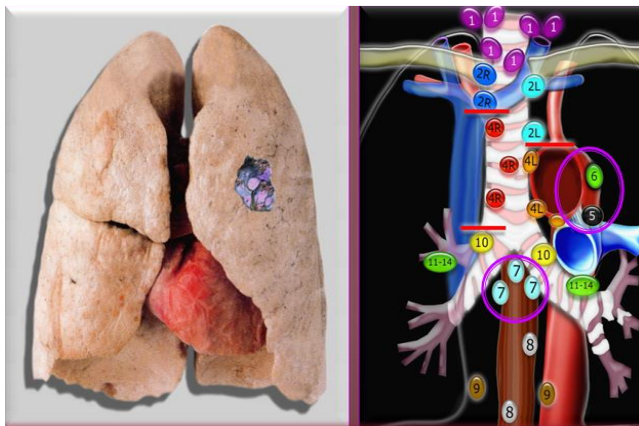
The Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery. Guidelines.

**Εικόνα 4.** The Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery. Guidelines. Όταν ο όγκος εντοπίζεται στον δεξιό κάτω λοβό, αφαιρούμε τους λεμφαδένες των σταθμών 4R, 7, 8 και 9.

Στο αριστερό ημιθώρακιο επί εντόπισης του όγκου στον αριστερό άνω λοβό αφαιρούνται οι λεμφαδένες των σταθμών 5, 6 και 7 και όταν ο όγκος εντοπίζεται στον αριστερό κάτω λοβό εξαιρούνται οι λεμφαδένες των σταθμών 7, 8 και 9. (Εικόνα 5) , (Εικόνα 6)

Συνολικά, το δείγμα των εξαιρουμένων λεμφαδένων πρέπει να περιλαμβάνει τουλάχιστον έξι λεμφαδένες.

Τηρούνται άραγε αυτές οι οδηγίες; Η μελέτη των Verhagen και συν. το 2012 κατέγραψε τα εξής συμπεράσματα: μόνον το 1/3 των πρακτικών των χειρουργικών επεμβάσεων επιβεβαίωσε την αφαίρεση των μεσολόβιων και πυλαίων λεμφαδένων. Στο 75% των ασθενών διαπιστώθηκε αφαίρεση των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου, ωστόσο οι υποτροπιδικοί λεμφαδένες της ομάδας 7 εξαιρέθηκαν μόνον στο 50% των περιπτώσεων. Στο 36% των επεμβάσεων



✓Όταν ο όγκος εντοπίζεται στον αριστερό άνω λοβό, αφαιρούμε τους λεμφαδένες των σταθμών 5,6 και 7.

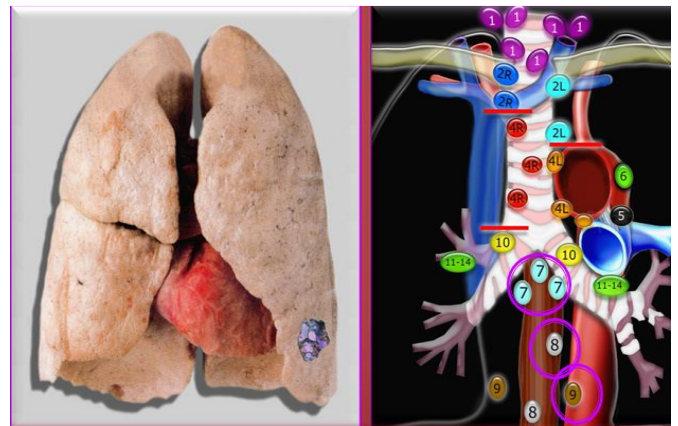
The Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery. Guidelines.

**Εικόνα 5.** The Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery. Guidelines. Όταν ο όγκος εντοπίζεται στον αριστερό άνω λοβό, αφαιρούμε τους λεμφαδένες των σταθμών 5, 6 και 7.

αφαιρέθηκαν οι λεμφαδένες τουλάχιστον τριών σταθμών του μεσοθωρακίου. Στο 35% των περιπτώσεων εγένετο απλή δειγματοληψία λεμφαδένων και όχι πλήρης αφαίρεση των λεμφαδενικών σταθμών. Τελικώς απεδείχθη ότι πλήρης, συστηματικός λεμφαδενικός καθαρισμός του μεσοθωρακίου σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Θωρακοχειρουργικής Εταιρείας είχε μόνον το 4% των ασθενών. [18]

Συνεπώς στην καθημερινή θωρακοχειρουργική πρακτική, η επιδιωκόμενη θεραπευτική εκτομή για καρκίνο του πνεύμονος δεν μπορεί να θεωρηθεί πλήρης, στην πλειοψηφία των ασθενών, λόγω μη καθολικής τήρησης των κανόνων και των συστάσεων και των κατεθυντήριων γραμμών της Ευρωπαϊκής Θωρακοχειρουργικής Εταιρείας για τον λεμφαδενικό καθαρισμό που απαιτητάς

*TOMOΣ 24<sup>ος</sup> - ΤΕΥΧΟΣ 4 - 2019*



✓Όταν ο όγκος εντοπίζεται στον αριστερό κάτω λοβό, αφαιρούμε τους λεμφαδένες των σταθμών 7, 8 και 9.

The Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery. Guidelines.

**Εικόνα 6.** The Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery. Guidelines. Όταν ο όγκος εντοπίζεται στον αριστερό κάτω λοβό, αφαιρούμε τους λεμφαδένες των σταθμών 7, 8 και 9.

οφείλει να συνοδεύει την ανατομική αφαίρεση της νόσου.

Σύμφωνα με τις συστάσεις της συνεταιριστικής ομάδας της πνευμονολογικής και της θωρακοχειρουργικής εταιρείας των Ισπανών για το βρογχογενές καρκίνωμα, ανάλογα με τη θέση του πρωτοπαθούς όγκου, κοινός παρονομαστής του λεμφαδενικού καθαρισμού που προτείνεται να είναι η αφαίρεση των λεμφαδένων του σταθμού 7 σε όλες τις περιπτώσεις.

Ανάλογη προτεραιότητα στην ανατομή των λεμφαδένων του σταθμού 7 συνιστά και ο Kuroda και συν. για τους ασθενείς με NSCLC του μέσου λοβού του πνεύμονος σε σχέση με τους λεμφαδένες της άνω ζώνης του μεσοθωρακίου. [19]



Ενώ ο Guo και συν. πιστεύουν ότι η συχνότερη θέση λεμφαδενικών μεταστάσεων του μεσοθωρακίου επί ΜΜΚΚ του πνεύμονος είναι ο σταθμός 7 [20]

Στη μελέτη του Verhagen και συν. στις ιστολογικές τομές των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου διαγνώσθηκε απροσδόκητα θετική νόσος N2 στο 5% των ασθενών.

Ωστόσο στη μελέτη των Eckardt και συν. επί 5577 ασθενών με NSCLC αποδείχθηκε ότι η συχνότητα απροσδόκητης θετικής N2 νόσου είναι 11% ενώ επινέμηση των υποτροπιδικών λεμφαδένων της ομάδας 7 είναι 3,5%. Επίσης η παρουσία μεταστάσεων στους υποτροπιδικούς λεμφαδένες της ομάδας 7 είναι συχνότερη επί εντόπισης του πρωτοπαθούς όγκου στον άνω και μέσο λοβό (5,8%) σε σχέση με τον κάτω λοβό (1,6%). Οι συγγραφείς της μελέτης καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι οι υποτροπιδικοί λεμφαδένες της ομάδας 7 πρέπει να αφαιρούνται σε όλες ανεξαιρέτως τις εγχειρήσεις για καρκίνο του πνεύμονος ανεξάρτητα από την προεγχειρητική σταδιοποίηση και την εντόπιση του όγκου. [21]

## Η ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΕΠΕΜΒΑΣΕΩΝ

Από το 2007 οι De Leyn και συν. είχαν επισημάνει τη σημασία της ποιότητας των χειρουργικών επεμβάσεων για την αντιμετώπιση του ΜΜΚΚ του πνεύμονος σε πρώιμο στάδιο. Επέμεναν ότι οι λεμφαδένες που αφαιρούνται πρέπει να τοποθετούνται, ανά σταθμό, σε διαφορετικά φιαλίδια με διακριτή σήμανση. Και ο παθολογοανατόμος έχει καθήκον να τεκμηριώσει την ενδεχόμενη διήθηση, τον αριθμό των προσβεβλημένων

λεμφαδένων και τη πιθανή διάσπαση της κάψας αυτών. [22]

Ομοίως, κατά τον Osarogiagbon και συν. ένα κιτ συλλογής δειγμάτων και ένας κατάλογος ελέγχου των λεμφαδένων που αφαιρούνται κατά τη διάρκεια της επέμβασης βελτιώνουν την έκταση της λεμφαδενεκτομής και την ποιότητα των εγχειρήσεων επί ασθενών με καρκίνο πνεύμονος σε πρώιμο στάδιο. [23]

Δύο μελέτες που στηρίχθηκαν σε εθνική βάση δεδομένων για τον καρκίνο του πνεύμονος σταδίου I και σταδίου IIIA διαπίστωσαν ότι η ποιοτική χειρουργική επέμβαση βελτιώνει την επιβίωση μετά την αφαίρεση της νόσου.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτών η ανατομική εκτομή, η χειρουργική αφαίρεση εντός 8 εβδομάδων από τη διάγνωση, η R0 εκτομή, η αφαίρεση περισσοτέρων από 10 λεμφαδένων και η neoadjuvant - νεοεπικουρική χημειοθεραπεία ως ποιοτικοί παράγοντες της χειρουργικής αντιμετώπισης ωφελούν τους ασθενείς.

Στους ασθενείς με σταδίου I νόσο η μέση επιβίωση ανάλογα με τα κριτήρια κυμαίνονταν από 31% (με 1 κριτήριο) έως 89% (με 4 κριτήρια). Ατυχώς μόλις το 22% των επεμβάσεων κατάφεραν να εκπληρώσουν και τα τέσσερα κριτήρια ποιότητας. [24]

Στους ασθενείς με σταδίου IIIA νόσο η μέση επιβίωση ανάλογα με τα κριτήρια κυμαίνονταν από 12 μήνες (με 1 κριτήριο) έως 43,5 μήνες (με 4 κριτήρια). Δυστυχώς μόλις το 22% των επεμβάσεων κατάφεραν να εκπληρώσουν και τα τέσσερα κριτήρια ποιότητας. [25]

Συνεπώς η βελτίωση της ποιότητας της προσφερόμενης χειρουργικής επέμβασης επί ασθενών με ΜΜΚΚ του πνεύμονος αποτελεί αδήριτη ανάγκη αλλά και σύγχρονο πεδίο περαιτέρω ερεύνης. [26]

## Η ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΛΕΜΦΑΔΕΝΩΝ (LNR- LYMPH NODE RATIO)

Ως λόγος των λεμφαδένων (LNR- lymph node ratio), ορίζεται το πηλίκον των ιστολογικά θετικών λεμφαδένων προς το σύνολο των λεμφαδένων του παθολογοανατομικού παρασκευάσματος.

Δείκτης  $LNR = \frac{\text{+(θετικοί) λεμφαδένες}}{\text{σύνολο των λεμφαδένων}}$

Όταν ο δείκτης LNR είναι  $\leq 0,22$  και η κλινική νόσος cN0 η 5-ετής επιβίωση υπολογίζεται στο **47,1%**.

Όταν ο δείκτης LNR  $\geq 0,22$  και η κλινική cN1- cN2 η 5-ετής επιβίωση περιορίζεται στο **10,3%**. [27]

Στη μελέτη των Li και συν. ο δείκτης LNR αναδεικνύεται αξιόπιστος προγνωστικός παράγοντας επιβίωσης αλλά και προπομπός επανεμφάνισης του καρκίνου σε ασθενείς με παθολογοανατομικώς N1 νόσο ΜΜΚΚ. [28]

Οι Sun και συν. σε μεθοδική μετα-ανάλυση με μεγάλο αριθμό ασθενών (25138) συμπεραίνουν ότι ο LNR είναι ανεξάρτητος παράγων επιβίωσης στους ασθενείς με ΜΜΚΚΠ. [29]

## ΠΟΣΟΙ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΕΚΤΕΜΝΟΝΤΑΙ;

Το 2016 ο Samayoa και συν. ανασκόπησαν 1.088.890 ασθενείς από τους

οποίους τελικώς επέλεξαν 98.970 με ΜΜΚΚΠ και νόσο pN0 που χειρουργήθηκαν. Από αυτούς υποβλήθηκαν σε λοβεκτομή 83,9%, μικρότερη εκτομή 12,7% και πνευμονεκτομή 2,8%. [30]

Οι ασθενείς κατηγοροποιήθηκαν ανάλογα με τον αριθμό των λεμφαδένων που αφαιρέθηκαν κατά την επέμβαση σε 5 ομάδες. Η Α ομάδα με 1-4 λεμφαδένες, η Β με 5-8, η Γ με 9-12, η Δ με 13-16 και η Ε με 17 ή περισσότερους λεμφαδένες.

Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η αφαίρεση κάτω από 10 λεμφαδένων συνοδεύεται από 12% αυξημένο κίνδυνο θανάτου. [30]

Η εργασία των Liang και συν. σε ευρύτατη και πολυπληθή βάση δεδομένων απέδειξε ότι μεγάλος αριθμός εκταμένων λεμφαδένων συνοδεύεται από ακριβέστερη σταδιοποίηση και ευνοϊκότερη συνολική επιβίωση.

Οι ερευνητές συνιστούν ως κατώτερο όριο αφαιρεθέντων λεμφαδένων τους 16 διότι υποστηρίζουν ότι εκτός από τα παραπάνω αυτός ο αριθμός διασφαλίζει και καλύτερη ποιότητα εκτομής. [31]

## Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΘΕΣΗΣ, ΤΩΝ ΣΤΑΘΜΩΝ ΚΑΙ ΤΟΥ ΑΡΙΘΜΟΥ ΤΩΝ ΔΙΗΘΗΜΕΝΩΝ ΑΠΟ ΤΗ ΝΟΣΟ ΛΕΜΦΑΔΕΝΩΝ.

Ιδιαίτερη επίδραση στη συνολική επιβίωση φαίνεται ότι έχει και η θέση και ο αριθμός των διηθημένων λεμφαδένων του μεσοθωρακίου.

Είναι γνωστό ότι σύμφωνα με τις εργασίες των Yoo και συν. ο αριθμός των

διηθημένων N2 λεμφαδένων συνιστά ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα συνολικής επιβίωσης και επιβίωσης των ασθενών ελεύθεροι νόσου. [32]

Η έρευνα των Lochowski και συν. επί 1.148 ασθενών αποκάλυψε ότι επί N2 θετικής νόσου, που αφορά μία και μόνον ομάδα λεμφαδένων, η 5-ετής επιβίωση είναι 20%. Η συμμετοχή όμως δύο ή τριών λεμφαδενικών σταθμών μειώνει την επιβίωση κατά μέσο όρο περίπου 12,5 μήνες. [33]

Τον Μάιο του 2018 ο Clément-Duchêne δημοσίευσε μία ενδιαφέρουσα μελέτη με την οποία απέδειξε ότι οι ασθενείς με MMKK του πνεύμονος και N2 νόσο έχουν φτωχότερη επιβίωση 16 μήνες, σε σχέση με εκείνους με N0 νόσο 32 μήνες, και εκείνους με N1 νόσο 21 μήνες. Επίσης κατέδειξε ότι η συμμετοχή των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου του σταθμού 4 καταγράφει ευνοϊκότερη επιβίωση 18 περίπου μήνες, σε σχέση με το σταθμό 7 περίπου 10,5 μήνες. [34]

**ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΟΣ ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΣ (MLND MEDIASTINAL LYMPH NODE DISSECTION) Η ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΔΕΙΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑ ΛΕΜΦΑΔΕΝΩΝ ΤΟΥ ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟΥ (MLNS-MEDIASTINAL LYMPH NODE SAMPLING).**

Πρώτος ο Cahan το 1960 περιέγραψε 48 περιπτώσεις ασθενών με MMKK του πνεύμονος που υποβλήθηκαν επιτυχώς σε λοβεκτομή με λεμφαδενικό καθαρισμό των επιχωρίων λεμφαδένων, η οποία ονομάστηκε «ριζική λοβεκτομή». Η επέμβαση αυτή έγινε παγκοσμίως αποδεκτή και παρέμεινε έως σήμερα η χειρουργική επέμβαση εκλογής για

τον καρκίνο του πνεύμονος πρώιμου σταδίου.

Τα τελευταία χρόνια κεντρικό στοιχείο της χειρουργικής φροντίδας αυτών των ασθενών είναι η αξιολόγηση της συμμετοχής των λεμφαδένων της πύλης του πνεύμονος και του μεσοθωρακίου. Η τεχνική του συστηματικού λεμφαδενικού καθαρισμού έχει γίνει αποδεκτή από τη Διεθνή Ένωση για τη Μελέτη του Καρκίνου του Πνεύμονα - International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) τον μοναδικό παγκόσμιο οργανισμό που είναι αφιερωμένος στη μελέτη του καρκίνου του πνεύμονα, ως ένα σημαντικό συστατικό της ακριβούς σταδιοποίησης της νόσου. [35]

Με στόχο να προσδιορίσει αν ο συστηματικός λεμφαδενικός καθαρισμός [MLND Mediastinal Lymph Node Dissection] υπερέρχει στην επιβίωση της Συστηματικής δειγματοληψίας λεμφαδένων [MLNS-Mediastinal Lymph Node Sampling] οι Darling και συν. οργάνωσαν μία μελέτη επί 1.111 ασθενών Σταδίου T1 /T2 MMKKΠ με N0 /N1 νόσο. Έλαβαν μέρος 102 χειρουργοί από 63 αναγνωρισμένα και πιστοποιημένα κέντρα. Τελικώς αναλύθηκαν 525 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ανατομική επέμβαση και συστηματικό λεμφαδενικό καθαρισμό και 498 ασθενείς στους οποίους οι χειρουργοί περιορίστηκαν σε δειγματοληψία των λεμφαδένων. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι ο συστηματικός λεμφαδενικός καθαρισμός δεν βελτιώνει την επιβίωση και δεν έχει επίδραση στην επίπτωση της τοπικής-περιοχικής υποτροπής της νόσου. Ωστόσο οι ερευνητές συνιστούν συστηματικό λεμφαδενικό σε όλους τους ασθενείς με MMKK του πνεύμονος πρώιμου σταδίου που αντιμετωπίζονται με χειρουργική αφαίρεση

της νόσου διότι εξασφαλίζει ακριβέστερη σταδιοποίηση και συνεπώς παρέχει την ευκαιρία της χορήγησης adjuvant θεραπείας, εάν υποκρύπτεται μεταστατική νόσος, που διέφυγε της προεγχειρητικής ή διεγχειρητικής διάγνωσης (occult pN2 νόσος) και διότι δεν αυξάνεται η νοσηρότητα και η θνητότητα σε σχέση με τη λεμφαδενική δειγματοληψία. [36]

Οι Bille *και συν.* διαπίστωσαν ότι η συχνότητα της κρυφής occult pN2 νόσου είναι 9% και συνιστούν πλήρη λεμφαδενικό καθαρισμό ακόμη και σε νόσο σταδίου I των ασθενών με MMKK πνεύμονος. [37]

Επίσης η μελέτη των Zhao *και συν.* επί 803 ασθενών κατέδειξε ότι η συχνότητα της «υπεριπηδώσας» (skipping - Jumping) μετάστασης N2 είναι περίπου 17% χωρίς ωστόσο να επηρεάζει αποφασιστικά τη πρόγνωση της νόσου. [38]

Οι Meng *και συν.* σε ενδιαφέρουσα μετα-ανάλυση του 2018 που περιελάμβανε 3955 ασθενείς συνέκριναν τους διάφορους τύπους λεμφαδενεκτομής του μεσοθωρακίου και συμπέραναν ότι ο συστηματικός λεμφαδενικός καθαρισμός υπερέχει της δειγματοληψίας ως προς την συνολική επιβίωση. [39]

Οι Gorai *και συν.* επί ασθενών με υποψία διήθησης του σπλαγχνικού υπεζωκότος από τον πρωτοπαθή όγκο και με παρουσία λεμφαδένων >11.5 mm στο οστικό «παράθυρο» της υπολογιστικής τομογραφίας του θώρακος συνιστά πλήρη λεμφαδενικό καθαρισμό της πύλης και του μεσοθωρακίου. [40]

Οι Mitsos *και συν.* σε μία πρόσφατη ενδιαφέρουσα ανάλυση αναγνωρίζουν ότι ο συστηματικός λεμφαδενικός καθαρισμός προσπορίζει οφέλη επιβίωσης στους ασθενείς

με πρώιμου σταδίου καρκίνο του πνεύμονος που υποβάλλονται σε εξαίρεση της νόσου. [41]

Στη μελέτη του Shen-Tu *και συν.* 317 ασθενείς με MMKKΠ Σταδίου I υποβλήθηκαν σε ανατομική εκτομή. Εξ' αυτών 161 ασθενείς υποβλήθηκαν και σε συστηματικό λεμφαδενικό καθαρισμό ενώ 156 σε δειγματοληψία των λεμφαδένων.

Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ανατομική εκτομή και συστηματικό λεμφαδενικό καθαρισμό είχαν καλύτερη επιβίωση (155 μήνες) από εκείνους στους οποίους ο χειρουργός περιορίστηκε σε δειγματοληψία (125 μήνες). Επίσης οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε δειγματοληψία των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου είχαν ελαφρώς υψηλότερη θνητότητα. [42]

Ομοίως στην εργασία των Wu *και συν.* με συνολικά 526 ασθενείς, αυτοί (268 ασθενείς) που υποβλήθηκαν σε ανατομική εκτομή και συστηματικό λεμφαδενικό καθαρισμό είχαν σημαντικά υψηλότερη επιβίωση από τους ασθενείς (284) που υποβλήθηκαν σε δειγματοληψία των λεμφαδένων. [43]

Από το 2006 οι Massard *και συν.* θεωρούν το ριζικό λεμφαδενικό καθαρισμό υποχρεωτική προσθήκη στην ανατομική εκτομή του MMKK του πνεύμονος. [44]

Οι Mokhles *και συν.* υποστηρίζουν ότι ο συστηματικός λεμφαδενικός καθαρισμός έχει καλύτερη επιβίωση της δειγματοληψίας αν και με υψηλότερη συχνότητα επιπλοκών όπως η αιμορραγία, ο χυλοθώραξ και η βλάβη του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου. [45]

Οι Huang και συν. σε συστηματική μετα-ανάλυση συνέκριναν τον συστηματικό λεμφαδενικό καθαρισμό με τη δειγματοληψία ως προς την συνολική επιβίωση, τη συχνότητα των τοπικών υποτροπών, την ανάπτυξη απομεμακρυσμένων μεταστάσεων και των επιπλοκών σε 1.791 ασθενείς με MMKK του πνεύμονος σταδίου I-IIIa που υποβλήθηκαν σε ανατομική εκτομή. Συμπέρανε ότι δεν υπήρχαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στην επιβίωση, τη επίπτωση των τοπικών υποτροπών, στην ανάπτυξη απομεμακρυσμένων μεταστάσεων και στην συχνότητα των επιπλοκών. [46]

Οι αντικρουόμενες αυτές μελέτες όσον αφορά τη προσφορά του συστηματικού λεμφαδενικού καθαρισμού στην επιβίωση αναπόφευκτα οδηγούν στο συμπέρασμα ότι ο ρόλος της πλήρους αφαίρεση όλων των λεμφαδένων των μεσολοβίων σχισμών της πύλης και του μεσοθωρακίου εξακολουθεί να παραμένει υπό συζήτηση και αμφισβήτηση και να εξακολουθεί να κρίνεται και να συγκρίνεται με τη συστηματική δειγματοληψία. [47]

Επομένως η άποψη που διατύπωσε ο Dr Robert Ginsberg από το 1997 ότι «ο

συστηματικός καθαρισμός των λεμφαδενικών σταθμών του μεσοθωρακίου και της πύλης προάγει στην καλύτερη δυνατή χειρουργική και παθολογοανατομική σταδιοποίηση της νόσου, αλλά δεν έχει ακόμη αποδειχθεί αποτελεσματικός ως θεραπευτική διαδικασία» δεν φαίνεται να έχει μεταβληθεί. [48]

Ο Ramón Rami-Porta το 2013 διατύπωσε μία ενδιαφέρουσα άποψη σχετικά με τη χειρουργική καθημερινότητα του καρκίνου του πνεύμονος που πιστεύουμε ότι ενστερνίζεται η πλειοψηφία των απανταχού χειρουργών του θώρακος: «Μην αφήνετε πίσω λεμφαδένες!». [49]

Εν κατακλειδι, η εφαρμογή των οδηγιών της ESTS σε κάθε ασθενή που χειρουργείται για καρκίνο του πνεύμονος ως καθημερινή χειρουργική πρακτική και δράση τελικώς φαίνεται ότι προσπορίζει οφέλη, αλλά δημιουργεί και ομοιογενή - αξιόπιστα δεδομένα για μελλοντικές ενδιαφέρουσες και στοχευμένες μελέτες και αναλύσεις που θα απαντήσουν στο θεμελιώδες ερώτημα: «Ο ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΟΣ ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΣ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΕΙ ΜΕ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑ ή ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΕΙ;» [50]

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Riquet M, Manach D, Saab M, Le Pimpec-Barthes F, Dujon A, Debesse B. Factors determining survival in resected N2 lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1995;9(6):300-4.
2. Kotoulas CS, Foroulis CN, Kostikas K, Konstantinou M, Kalkandi P, Dimadi M, et al. Involvement of lymphatic metastatic spread in non-small cell lung cancer accordingly to the primary cancer location. *Lung Cancer*. 2004 May;44(2):183-91.
3. Riquet M, Rivera C, Pricopi C, Arame A, Mordant P, Foucault C, et al. Is the lymphatic drainage of lung cancer lobe-specific? A surgical appraisal. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015 Mar;47(3):543-9.

4. Bille A, Woo KM, Ahmad U, Rizk NP, Jones DR. Incidence of occult pN2 disease following resection and mediastinal lymph node dissection in clinical stage I lung cancer patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017 Apr 1;51(4):674-679.
5. Tian Z, Sui X, Yang F, Wang J. Is video-assisted thoracoscopy a sufficient approach for mediastinal lymph node dissection to treat lung cancer after neoadjuvant therapy? *Thorac Cancer*. 2019 Apr;10(4):782-790.
6. Shibano T, Tsubochi H, Tetsuka K, Yamamoto S, Kanai Y, Minegishi K, et al. Left mediastinal node dissection after arterial ligament transection via video-assisted thoracoscopic surgery for potentially advanced stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2018 Dec;10(12):6458-6465.
7. Ismail M, Nachira D, Swierzy M, Ferretti GM, Englisch JP, Ossami Saidy RR, et al. Lymph node upstaging for non-small cell lung cancer after uniportal video-assisted thoracoscopy. *J Thorac Dis*. 2018 Nov;10(Suppl 31):S3648-S3654.
8. Liu X, Xu S, Liu B, Xu W, Ding R, Wang T, et al. Survival Analysis of Stage I Non-small Cell Lung Cancer Patients Treated with Da Vinci Robot-assisted Thoracic Surgery. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2018 Nov 20;21(11):849-856.
9. Zirafa C, Aprile V, Ricciardi S, Romano G, Davini F, Cavaliere I, et al. Nodal upstaging evaluation in NSCLC patients treated by robotic lobectomy. *Surg Endosc*. 2019 Jan;33(1):153-158.
10. Toker A, Özyurtkan MO, Demirhan Ö, Ayalp K, Kaba E, Uyumaz E. Lymph Node Dissection in Surgery for Lung Cancer: Comparison of Open vs. Video-Assisted vs. Robotic-Assisted Approaches. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2016 Oct 20;22(5):284-290.
11. Chen S, Huang S, Yu S, Han Z, Gao L, Shen Z, et al. The clinical value of a new method of functional lymph node dissection in video-assisted thoracic surgery right non-small cell lung cancer radical resection. *J Thorac Dis*. 2019 Feb;11(2):477-487.
12. Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P, Porta RR, Waller D, Passlick B, et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006 Nov;30(5):787-92.
13. De Leyn P, Vansteenkiste J, Cuypers P, Deneffe G, Van Raemdonck D, Coosemans W, et al. Role of cervical mediastinoscopy in staging of non-small cell lung cancer without enlarged mediastinal lymph nodes on CT-scan. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 12:706 – 12.
14. Verhagen A, Bootsma G, Tjan-Heijnen V, van der Wilt G, Cox A, Brouwer M, et al. FDG-PET in staging lung cancer. How does it change the algorithm? *Lung Cancer* 2004;44:175 – 81.
15. Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Nakayama H, Asamura H. Lymph node sampling in lung cancer: how should it be done? *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:S17 – 24.
16. Ichinose Y, Kato H, Koike T, Tsuchiya R, Fujisawa T, Shimizu N, et al, Japanese Clinical Oncology Group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:803 – 8.

17. GCCB-S (Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogenico de la Sociedad Espanola de Neumologia y Cirugia Toracica). Intraoperative lymph node staging in bronchogenic carcinoma surgery. Consensus report. Arch Bronconeumol 2001;37:495 – 503.
18. Verhagen AF, Schoenmakers MC, Barendregt W, Smit H, van Boven WJ, Looijen M, et al. Completeness of lung cancer surgery: is mediastinal dissection common practice? Eur J Cardiothorac Surg. 2012 Apr;41(4):834-8.
19. Kuroda H, Sakao Y, Mun M, Motoi N, Ishikawa Y, Nakagawa K, et al. Therapeutic value of lymph node dissection for right middle lobe non-small-cell lung cancer. J Thorac Dis. 2016 May;8(5):795-802.
20. Guo D, Ni Y, Lv X, Zhang Z, Ye P. Distribution and prognosis of mediastinal lymph node metastases of nonsmall cell lung cancer. J Cancer Res Ther. 2016 Oct;12(Supplement):120-125.
21. Eckardt J, Jakobsen E, Licht PB. Subcarinal Lymph Nodes Should be Dissected in All Lobectomies for Non-Small Cell Lung Cancer-Regardless of Primary Tumor Location. Ann Thorac Surg. 2017 Apr;103(4):1121-1125.
22. De Leyn P, Lardinois D, Van Schil P, Rami-Porta R, Passlick B, Zielinski M, et al; ESTS. European trends in preoperative and intraoperative nodal staging: ESTS guidelines. J Thorac Oncol. 2007 Apr;2(4):357-61.
23. Osarogiagbon RU, Sareen S, Eke R, Yu X, McHugh LM, Kernstine KH, et al. Audit of lymphadenectomy in lung cancer resections using a specimen collection kit and checklist. Ann Thorac Surg. 2015 Feb;99(2):421-7.
24. Samson P, Crabtree T, Morgensztern D, et al. Surgical quality measures in stage IIIA non-small cell lung cancer are associated with improved survival. In: American Association for Thoracic Surgery Annual Meeting. Baltimore: Maryland; 2016:18.
25. Samson P, Crabtree T, Broderick S, Kreisel D, Krupnick AS, Patterson GA, et al. Quality Measures in Clinical Stage I Non-Small Cell Lung Cancer: Improved Performance Is Associated with Improved Survival. Ann Thorac Surg. 2017 Jan;103(1):303-311.
26. Ross A, Soo, Emily C.A. Stone, K. Michael Cummings, et al: Scientific Advances in Thoracic Oncology 2016. J Thorac Oncology August 2017 Volume 12, Issue 8, Pages 1183-1209
27. Tamura M, Matsumoto I, Saito D, Yoshida S, Takata M, Takemura H. Lymph node ratio as a prognostic factor in patients with pathological N2 non-small cell lung cancer. World J Surg Oncol. 2016 Nov 25;14(1):295-301.
28. Li Q, Zhan P, Yuan D, Lv T, Krupnick AS, Passaro A, et al. Prognostic value of lymph node ratio in patients with pathological N1 non-small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis. Transl Lung Cancer Res. 2016 Jun;5(3):258-64.

29. Sun G, Xue L, Wang M, Zhao X. Lymph node ratio is a prognostic factor for non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2015 Oct 20;6(32):33912-8.
30. Samayoa AX, Pezzi TA, Pezzi CM, Greer Gay E, Asai M, Kulkarni N, et al. Rationale for a Minimum Number of Lymph Nodes Removed with Non-Small Cell Lung Cancer Resection: Correlating the Number of Nodes Removed with survival in 98,970 Patients. *Ann Surg Oncol*. 2016 Dec;23(Suppl 5):1005-1011.
31. Liang W, He J, Shen Y, Shen J, He Q, Zhang J, et al. Impact of Examined Lymph Node Count on Precise Staging and Long-Term Survival of Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: A Population Study of the US SEER Database and a Chinese Multi-Institutional Registry. *J Clin Oncol*. 2017 Apr 10;35(11):1162-1170.
32. Yoo C, Yoon S, Lee DH, Park SI, Kim DK, Kim YH, et al. Prognostic Significance of the Number of Metastatic pN2 Lymph Nodes in Stage IIIA-N2 Non-Small-Cell Lung Cancer After Curative Resection. *Clin Lung Cancer*. 2015 Nov;16(6):e203-12.
33. Lochowski M, Lochowska B, Rębowski M, Brzeziński D, Cieślik-Wolski B, Kozak J. Five-year survival analysis and prognostic factors in patients operated on for non-small cell lung cancer with N2 disease. *J Thorac Dis*. 2018 Jun;10(6):3180-3186.
34. Clément-Duchêne C, Luc A, Casse JM, Vignaud JM, Lacomme S, Anne V, et al. Survival Impact of Stations of Pathological Lymph Nodes in N2 Non-small Cell Lung Cancer in a French Hospital. *Ann Surg Oncol*. 2018 May;25(5):1262-1268.
35. Watanabe S, Asamura H. Lymph node dissection for lung cancer: significance, strategy, and technique. *J Thorac Oncol*. 2009 May;4(5):652-7.
36. Darling GE, Allen MS, Decker PA, Ballman K, Malthaner RA, Inculet RI, 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 Mar;141(3):662-70.
37. Bille A, Woo KM, Ahmad U, Rizk NP, Jones DR. Incidence of occult pN2 disease following resection and mediastinal lymph node dissection in clinical stage I lung cancer patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017 Apr 1;51(4):674-679.
38. Zhao J, Li J, Li N, Gao. Clinical significance of skipping mediastinal lymph node metastasis in N2 non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2018 Mar;10(3):1683-1688.
39. Meng D, Zhou Z, Wang Y, Wang L, Lv W, Hu J. Lymphadenectomy for clinical early-stage non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016 Oct;50(4):597-604.



40. Gorai A, Sakao Y, Kuroda H, Uehara H, Mun M, Ishikawa Y, et al. The clinicopathological features associated with skip N2 metastases in patients with clinical stage IA non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015 Apr;47(4):653-8.
41. Mitsos S, Panagiotopoulos N, Patrini D, George RS. Is systematic lymph node dissection mandatory or is sampling adequate in patients with stage I non-small-cell lung cancer? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019 Apr 1;28(4):550-554.
42. Shen-Tu Y, Mao F, Pan Y, Wang W, Zhang L, Zhang H, et al. Lymph node dissection and survival in patients with early stage nonsmall cell lung cancer: A 10-year cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Oct;96(43):e8356.
43. 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;36:1-6.
44. Massard G, Ducrocq X, Kochetkova EA, Porhanov VA, Riquet M. Sampling or node dissection for intraoperative staging of lung cancer: a multicentric cross-sectional study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006 Jul;30(1):164-7.
45. Mokhles S, Macbeth F, Treasure T, Younes RN, Rintoul RC, Fiorentino F, et al. Systematic lymphadenectomy versus sampling of ipsilateral mediastinal lymph-nodes during lobectomy for non-small-cell lung cancer: a systematic review of randomized trials and a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017 Jun 1;51(6):1149-1156.
46. Huang X, Wang J, Chen Q, Jiang J. 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 Oct 8;9(10):e109979.
47. Darling GE. Current status of mediastinal lymph node dissection versus sampling in non-small cell lung cancer. *Thorac Surg Clin*. 2013 Aug;23(3):349-56.
48. Xu F, Qi L, Yue D, Wang C. The effect of the extent of lymph node dissection for stage IA non-small-cell lung cancer on patient disease-free survival. *Clin Lung Cancer*. 2013 Mar;14(2):181-7.
49. Rami-Porta R. Leave no lymph nodes behind. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013 Jul;44(1):e64-5.
50. Korasidis S, Menna C, Andreotti C, Maurizi G, D'Andrilli A, Ciccone AM, et al. Lymph node dissection after pulmonary resection for lung cancer: a mini review. *Ann Transl Med*. 2016 Oct;4(19):368.

## *Dilemmas and Doubts on Lymph nodes dissection in Surgical Treatment of Lung Cancer*

Nikolaos Baltayiannis<sup>1</sup>, Ioannis Gakidis<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Thoracic Surgery "Metaxa" Cancer Hospital, Piraeus, Greece

<sup>3</sup> Department of Thoracic Surgery General Hospital of Attica KAT, Kifisiá, Athens, Greece

### ABSTRACT

The cornerstone of the treatment of early stage lung cancer is the anatomical resection of the disease accompanied by removal of the lymph nodes of the hilum of the lung and mediastinum. However, the role of lymphadenectomy appears to be an open problem.

The dilemmas that continue to oscillate the scientific community in summary are:

- Removal of the lymph nodes (dissection of the lymph nodes) actually provides improved overall survival-OS? - Is the complete (radical) dissection of the lymph nodes of the hilum of the lung and mediastinal better or is the systematic lymph node sampling sufficient? - Is it true that the absolute number of lymph nodes removed affects overall survival? - Is the LNR (Lymph node ratio) valuable? - Only the absolute number of positively removed lymph nodes has an effect on survival or their position? (hilum or mediastinum) - Is the quality of the lymph node removed important? (en bloc or crushed lymph nodes) - Is it important if lymphatic cleaning is applied thoroscopically or with an open surgical approach? - Finally, the quality of the surgery and the faithful observance of the rules ensuring it, does it have a strong impact on the overall survival of the patients?

In these questions, we are trying to respond to this brief review.



**Keywords:** lung cancer, lymph node dissection



Citation

N Baltayiannis, I.Gakidis. Dilemmas and doubts on lymph node dissection in surgical treatment of lung cancer. *Scientific Chronicles* 2019;24(4): 425-442