

外周型直径 < 2 cm 的 T1a 期肺腺癌患者发生淋巴结转移相关危险因素分析

张胜, 王艳霞, 冯立东

(焦作煤业(集团)有限责任公司中央医院肿瘤科, 河南 焦作 454102)

摘要:目的 分析外周型直径 < 2 cm 的 T1a 期肺腺癌患者发生淋巴结转移相关危险因素。方法 选取 T1a 期肺腺癌的患者 347 例, 搜集入选对象的所有临床资料, 对于行 PET-CT 检查的患者, 记录最大标准摄取值, 记录患者术前 CT 检查情况并分类, 对可能影响淋巴结转移的因素进行单因素分析和 Logistic 多因素分析。结果 347 例患者中位随访时间 15.7 个月, 未出现死亡病例; 单因素分析显示, 影像学特征为实性结节或混合型、肿瘤直径 1.0 ~ 2.0 cm、癌胚抗原 $> 5 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 以及行 PET-CT 检查最大标准摄取值 (SUV_{max}) > 5 是淋巴结发生转移的重要危险因素 ($P < 0.05$), 非条件 Logistic 回归分析显示, 影像学特征实性结节和混合型是淋巴结发生转移的独立危险因素 ($\text{OR} = 13.642, 95\% \text{CI}: 12.943 \sim 21.816, P < 0.001$); 对患者影像学表现与临床病理特征进行分析, 影像学表现为纯毛玻璃影的 56 例患者中, 均未发生淋巴结转移, 表现为混合型的 142 例患者, 134 例 (94.4%) 未发生淋巴结转移, 而表现为实性结节的 149 例患者, 97 例 (65.1%) 未发生淋巴结转移, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 影像学特征为实性结节或部分实性毛玻璃结节是直径 < 2 cm 的 T1a 期肺腺癌患者发生淋巴结转移的独立危险因素, 而影像学特征为纯毛玻璃影的患者一般不存在淋巴结转移。

关键词: 肺腺癌; 淋巴结转移; 危险因素

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2018.01.018

Risk factors of lymph node metastasis in patients of T1a lung adenocarcinoma with the peripheral diameter of less than 2 cm

ZHANG Sheng, WANG Yanxia, FENG Lidong

(Department of Oncology, Central Hospital of Jiaozuo Coal Group, Jiaozuo, Henan 454102, China)

Abstract: **Objective** To investigate the related risk factors of lymph node metastasis in patients of T1a lung adenocarcinoma with peripheral diameter < 2 cm. **Methods** Totally 347 cases of patients diagnosed as T1a lung adenocarcinoma who were treated at Central Hospital of Jiaozuo Coal Group from December 2011 to February 2014 were selected. All clinical data of the cases were collected. The standard uptake values were recorded for patients with PET-CT examination. Preoperative CT inspections were recorded and classified. The univariate and multi-factor logistic analysis were used to analyze the factors that might affect lymph node metastasis. **Results** The median follow-up time of 347 cases was 15.7 months; there was no death. Univariate analysis showed that the imaging features of solid nodules or mixed type, tumor diameter within 1.0-2.0 cm, carcinoembryonic antigen $> 5 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, and $\text{SUV}_{\text{max}} > 5$ for patients with PET-CT examination were important risk factors for the occurrence of lymph node metastasis ($P < 0.05$). Unconditional logistic regression analysis showed that the imaging features of solid nodules and mixed type were independent risk factors for the occurrence of lymph node metastasis ($\text{OR} = 13.642, 95\% \text{CI}: 12.943 \sim 21.816, P < 0.001$). Imaging manifestation and clinical pathological features in patients were analyzed. Fifty-six cases were categorized as pure ground-glass opacities, among whom no lymph node metastasis was found. Of 142 cases with mixed ground-glass opacities, 134 cases (94.4%) had no lymph node metastasis, while of 149 cases with solid nodules, 97 cases (65.1%) had lymph node metastasis. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusions** The imaging features of solid nodules or mixed type were independent risk factors for lymph node metastasis in patients of T1a lung adenocarcinoma with peripheral diameter < 2 cm. But for patients with the imaging feature of pure ground-glass opacities, generally there was no lymph node metastasis.

Keywords: lung adenocarcinoma; lymph node metastasis; risk factors

随着 CT、PET-CT 等高分辨率影像检查仪器的

出现, 临床上肺部外周直径 < 2 cm 的小结节检出率日益增高, 而研究证实这些小结节绝大部分病理为 T1a 期肺腺癌^[1-2], 对其主要临床治疗手段是行肺段

或肺叶切除^[3],然而在手术过程中是否需对周围淋巴结进行清扫,临床上尚有争议,有研究认为^[4],包括直径<2 cm的所有肺癌,均应行淋巴结清扫,以彻底切除癌细胞及准确判断分期。然而,有的研究则指出^[5],对于早期肺癌,尤其是直径<2 cm的T1a期肺腺癌无需行淋巴结清扫,因为实践证明此类肿瘤并未发生淋巴结转移。但目前对直径<2 cm的T1a期肺腺癌是否发生淋巴结转移尚无有效的判断指标或特征^[6]。本研究对直径<2 cm的T1a期肺腺癌患者相关临床资料进行系统分析,探讨影响淋巴结转移的可能高危因素,以期为临床实践提供基础资料。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2011年12月—2014年2月在焦作煤业(集团)有限责任公司中央医院诊断为T1a期肺腺癌的患者347例,其中男168例,女179例,年龄31~83岁,平均年龄(59.7±10.8)岁。病例纳入标准:(1)CT检查外周结节直径<2 cm;(2)均经病理确认为肺腺癌,且肺部未发现其他结节;(3)行气管镜检查未发现浸润段和以上支气管;(4)行胸部、脑部、骨影像学检查未发现远处转移;(5)均采取肺叶或肺段切除术,且均行系统淋巴结清扫,即至少切除纵膈及肺门6枚淋巴结。同时排除:(1)术前已怀疑发生远处或胸内淋巴结转移者;(2)既往有肿瘤病史者及术前进行辅助放化疗者;(3)术中未进行系统淋巴结清除者。患者手术方式:106例行开胸手术,241例行胸腔镜手术;其中,开胸术者中,行肺叶切除93例,肺段切除13例,胸腔镜术者中,行肺叶切除201例,肺段切除40例。按照国际肺腺癌分类标准^[7]:浸润性腺癌189例,微浸润性腺癌101例,原位腺癌40例,不典型腺瘤样增生17例。根据患者术前高分辨薄层CT表现将患者进行如下分类:实性结节——表现为实性成分,其内未见毛玻璃影;纯毛玻璃结节——定义为出现均一的密度增加,其内可见清晰的肺内结构及血管影;部分实性毛玻璃结节——表现为既有实性成分又有毛玻璃影成分。本研究获焦作煤业(集团)有限责任公司中央医院医学伦理委员会批准,患者或近亲属对研究方案签署知情同意书。

1.2 方法 搜集347例入选对象的所有临床资料,包括性别、年龄、临床症状、吸烟史、影像学特征、肿瘤大小、周围浸润情况、癌胚抗原结果、空气支气管征情况、术式、病理特征、转移情况。其中,117例患者行PET-CT检查,记录最大标准摄取值(SUV_{max})。记录患者术前CT检查情况并分类。所有患者均进行术后随访,3个月随访1次,复查胸部CT,随访满

1年的患者,进行复查头部MRI、腹部B超,并进行骨扫描。

1.3 统计学方法 利用SPSS 21.0统计分析软件进行统计学处理,计数资料采用率值表示,淋巴结转移的相关单因素采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法进行统计分析,多因素分析采用非条件Logistic回归分析,以确定影响淋巴结转移的独立危险因素, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 T1a期肺腺癌发生淋巴结转移的相关单因素分析 347例患者随访10~25个月,平均18.9个月,中位时间15.7个月,未出现死亡病例。单因素分析显示,影像学特征为实性结节或部分实性毛玻璃结节、肿瘤直径1.0~2.0 cm、癌胚抗原 $>5 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 是淋巴结发生转移的重要危险因素($P<0.05$),而与性别、年龄、临床症状、吸烟史、周围浸润、空气支气管征和术式无关($P>0.05$),见表1。117例行PET-CT检查的患者,单因素分析发现,SUV_{max} >5 是淋巴结发生转移的重要危险因素($P<0.05$),见表2。

表2 T1a期肺腺癌发生淋巴结转移相关因素及赋值说明

因素	变量名	赋值说明
1	Y	淋巴结转移(未转移=0,转移=1)
2	X1	影像学特征(纯毛玻璃结节=1,实性结节或部分实性毛玻璃结节=2)
3	X2	肿瘤直径(<1.0=1,1.0~2.0=2)
4	X3	癌胚抗原($\leq 5=1$, $>5=2$)
5	X4	SUV _{max} ($\leq 5=1$, $>5=2$)

2.2 T1a期肺腺癌发生淋巴结转移的多因素分析 以T1a期肺腺癌是否发生淋巴结转移为因变量,以单因素分析有意义的变量影像学特征、肿瘤直径、癌胚抗原、SUV_{max}为自变量进行多因素分析,变量赋值见表2,结果显示,影像学特征是实性结节或部分实性毛玻璃结节是淋巴结发生转移的独立危险因素($P<0.001$),详见表3。

2.3 T1a期肺腺癌患者病理特征及手术方式与影像学表现之间的关系 T1a期肺腺癌患者病理特征与影像学表现之间的关系进行分析显示,表现为实性结节和部分实性毛玻璃结节更容易发现淋巴结转移($\chi^2=37.500$, $P=0.001$),行肺叶切除患者出现实性结节和部分实性毛玻璃结节比例高于肺段切除患者,差异有统计学意义($P<0.05$),病理学类型中浸润性腺癌和微浸润性腺癌中实性结节和部分实性毛玻璃结节比例较高,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

表1 T1a期肺腺癌发生淋巴结转移的相关单因素分析/例(%)

因素	例数	未转移组($n=287$)	转移组($n=60$)	χ^2 值	P 值
性别				5.192	0.075
男性	168	134(79.8)	34(20.2)		
女性	179	153(85.5)	26(14.5)		
年龄/岁				1.992	0.369
>60	163	137(84.0)	26(16.0)		
≤ 60	184	150(81.5)	34(18.5)		
临床症状				5.433	0.066
有	176	143(81.3)	33(18.7)		
无	171	144(84.2)	27(15.8)		
吸烟史				0.538	0.764
有	153	129(84.3)	24(15.7)		
无	194	158(81.4)	36(18.6)		
影像学特征				46.861	0.001
实性结节	149	100(67.1)	49(32.9)		
纯毛玻璃结节	56	55(98.2)	1(1.8)		
部分实性毛玻璃结节	142	132(93.0)	10(7.0)		
肿瘤直径/cm				17.806	0.001
1.0~2.0	262	204(77.9)	58(22.1)		
<1.0	85	83(97.6)	2(2.4)		
周围浸润				2.300	0.317
有	149	118(79.2)	31(20.8)		
无	198	169(85.4)	29(14.6)		
癌胚抗原/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$				30.048	0.001
>5	139	97(72.7)	42(27.3)		
≤ 5	208	190(93.3)	18(6.7)		
空气支气管征				5.913	0.052
有	158	123(77.8)	35(22.2)		
无	189	164(86.8)	25(13.2)		
术式				1.228	0.541
开胸手术	106	89(84.0)	17(16.0)		
胸腔镜手术	241	198(82.2)	43(17.8)		
SUV _{max} ^a				8.114	0.017
>5	72	47(65.3)	25(34.7)		
≤ 5	45	40(88.9)	5(11.1)		

注:^a 示117例患者行PET-CT检查。

表3 T1a期肺腺癌发生淋巴结转移多因素非条件 Logistic 回归分析结果

变量	β 值	SE	$Wald$	P 值	OR 值	95% CI
影像学特征	1.592	0.227	36.062	<0.001	13.642	12.943~21.816
肿瘤直径	0.774	0.405	3.189	0.073	1.381	0.793~2.115
癌胚抗原	0.683	0.417	3.729	0.053	1.482	0.861~2.104
SUV _{max}	0.594	0.386	3.281	0.113	1.093	0.854~1.983
常数项	-14.815	0.287	509.661	<0.001		

表4 T1a期肺腺癌患者病理特征及手术方式与影像学表现之间的关系/例(%)

因素	例数	实性结节($n=149$)	纯毛玻璃结节($n=56$)	部分实性毛玻璃结节($n=142$)	χ^2 值	P 值
切除方式					30.918	0.001
肺叶切除	294	144(49.0)	39(13.3)	111(37.7)		
肺段切除	53	5(9.4)	17(32.1)	31(58.5)		
淋巴结转移					37.500	0.001
否	287	97(33.8)	56(19.5)	134(46.7)		
是	60	52(86.7)	0	8(13.3)		
病理类型					287.017	0.001
浸润性腺癌	189	117(61.9)	0	72(38.1)		
微浸润性腺癌	101	32(31.7)	0	69(68.3)		
原位腺癌	40	0	39(97.5)	1(2.5)		
不典型腺瘤样增生	17	0	17(100.0)	0		

3 讨论

随着影像学仪器及技术的发展,高分辨率的影像检查手段被应用于临床疾病的早期诊断,在肺癌早期诊断方面,外周直径 $<2\text{ cm}$ 的肺腺癌越来越多的被发现^[8-9]。2011年新的国际肺腺癌分型更是将微浸润腺癌、原位腺癌取代原来的肺泡细胞癌的名称^[10]。对于肺腺癌的治疗主要以手术为主,肺癌手术中行淋巴结清扫一方面是利于术后肺癌病理分期的确定,另一方面是防止术后肿瘤的复发^[11]。本研究针对外周直径 $<2\text{ cm}$ 的T1a期肺腺癌患者发生淋巴结转移的相关临床影响因素进行分析,以寻找影响淋巴结转移的有关因素。

本研究中,单因素分析显示,影像学特征为实性结节或部分实性毛玻璃结节、肿瘤直径 $1.0\sim 2.0\text{ cm}$ 、癌胚抗原 $>5\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,以及行PET-CT检查 $\text{SUV}_{\text{max}}>5$ 是淋巴结发生转移的重要危险因素,提示这些因素在T1a期肺腺癌淋巴结转移中发挥重要作用,多因素分析结果显示,影像学特征是实性结节或部分实性毛玻璃结节是淋巴结发生转移的独立危险因素($P<0.001$),与Wolf等^[12]和张亚飞等^[13]报道结论一致,进一步提示影像学表现可能在淋巴结转移评估中具有十分重要的作用。

进一步对发生淋巴结转移与影像学表现之间的关系进行分析发现,56例表现为纯毛玻璃影的患者中,原位癌39例,不典型腺瘤样增生17例,均未发生淋巴结转移,说明对于这两类早期肿瘤可不进行淋巴结清扫,与Zhang等^[5]研究结论相同。而表现为实性结节的149例患者,有97例(65.1%)未发生淋巴结转移,52例(34.9%)发生了淋巴结转移,其中,浸润性腺癌117例(78.5%),微浸润性腺癌32例(21.5%);表现为混合型的142例患者,未发生淋巴结转移134例(94.4%),发生了淋巴结转移8例(5.6%),其中,浸润性腺癌72例(50.7%),微浸润性腺癌69例(48.6%),原位腺癌1例(0.7%),说明在肺腺癌的病理发展过程中,从开始的不典型增生进展到浸润肺腺癌过程中,影像学表现发生了变化,淋巴结转移发生率亦随之增加^[14]。

虽然本研究显示行肺叶切除患者出现实性结节和部分实性毛玻璃结节比例高于肺段切除患者($P<0.05$),但有研究指出^[3],对于T1a期肺腺癌患者无论采取肺叶切除,还是肺段切除对患者预后影响差异无统计学意义。本研究中亦无其他证据证明切除方式与淋巴结转移有关,因此,可以排除切除方式对淋巴结转移的影响。

综上所述,影像学特征为实性结节或混合型、

肿瘤直径 $1.0\sim 2.0\text{ cm}$ 、癌胚抗原 $>5\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,以及行PET-CT检查 $\text{SUV}_{\text{max}}>5$ 是淋巴结发生转移的重要危险因素,尤其是影像学特征为实性结节或部分实性毛玻璃结节的患者要考虑淋巴结转移的可能,但限于本研究属于回顾性临床资料分析,可能会存在一定偏移。

参考文献

- [1] 罗清泉. 微小结节肺癌手术治疗方法综述及探讨[J]. 中国肺癌杂志, 2014, 17(7): 531-535.
- [2] 马祥奎, 史美祺, 寇莹莹, 等. 埃克替尼治疗晚期肺腺癌的疗效和安全性分析[J]. 安徽医药, 2014, 18(11): 2174-2177.
- [3] TSUTANI Y, MIYATA Y, NAKAYAMA H, et al. Appropriate sublobar resection choice for ground glass opacity-dominant clinical stage IA lung adenocarcinoma[J]. Chest, 2014, 145(1): 66-71.
- [4] 章智荣, 毛友生, 赫捷, 等. 临床I期非小细胞肺癌淋巴结转移规律和清扫方式的探讨[J]. 中华肿瘤杂志, 2014, 36(7): 536-540.
- [5] ZHANG Y, SUN Y, SHEN L, et al. Predictive factors of lymph node status in small peripheral non-small cell lung cancers; tumor histology is more reliable[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(6): 1949-1954.
- [6] 张树亮, 郑斌, 郑炜, 等. 肺癌T分期与淋巴结转移关系[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2014, 30(3): 129-132.
- [7] 叶波, 冯键, 潘旭峰, 等. T1a期肺腺癌影像学特征与淋巴结转移相关性分析[J]. 中华外科杂志, 2013, 51(10): 904-907.
- [8] YANAGAWA M, TANAKA Y, KUSUMOTO M, et al. Automated assessment of malignant degree of small peripheral adenocarcinomas using volumetric CT data; correlation with pathologic prognostic factors[J]. Lung Cancer, 2010, 70(3): 286-294.
- [9] 王媛, 张华丽. 肿瘤标志物CEA、NSE、CA125、Pro-GRP在肺癌诊断中的价值[J]. 陕西医学杂志, 2016, 45(1): 14-15.
- [10] TRAVIS WD, BRAMBILLA E, NOGUCHI M, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society: International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma: Executive summary[J]. Proceedings of the American Thoracic Society, 2011, 8(5): 381-385.
- [11] FANG W, XIANG Y, ZHONG C, et al. The IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma—a surgical point of view[J]. J Thorac Dis, 2014, 6(Suppl 5): S552-S560.
- [12] WOLF AS, RICHARDS WG, JAKLITSCH MT, et al. Lobectomy versus sublobar resection for small (2 cm or less) non-small cell lung cancers[J]. Ann Thorac Surg, 2011, 92(5): 1819-1823.
- [13] 张亚飞, 刘攀, 赵化荣, 等. 肺腺癌根治术后复发与转移的预后因素分析[J]. 国际肿瘤学杂志, 2016, 43(4): 254-257.
- [14] FUNAI K, SUGIMURA H, MORITA T, et al. Lymphatic vessel invasion is a significant prognostic indicator in stage IA lung adenocarcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(10): 2968-2972.

(收稿日期: 2016-10-11, 修回日期: 2016-12-28)