

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.07.025

◇临床医学◇

## 临床 N<sub>0</sub> 期非小细胞肺癌病人术后病理检查为 N<sub>1-2</sub> 期淋巴结转移的相关因素分析

江万仓

作者单位:三门峡市中心医院呼吸重症监护病区,河南 三门峡 472000

**摘要:**目的 探讨临床 N<sub>0</sub> 期非小细胞肺癌(NSCLC)病人术后病理检查为 N<sub>1-2</sub> 期淋巴结转移的相关因素。方法 回顾性分析 2011 年 1 月至 2017 年 12 月三门峡市中心医院行解剖性肺叶切除+系统性淋巴结清扫治疗的 T<sub>1a</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> 期 NSCLC 病人 270 例病例资料,统计术后病理确诊为淋巴结转移的比例,通过单因素和多因素分析 N<sub>1-2</sub> 期淋巴结转移的危险因素。结果 270 例病人中,术后病理证实,32 例出现 N<sub>1-2</sub> 期淋巴结转移,占 11.85%。性别、年龄及吸烟与 N<sub>1-2</sub> 期淋巴结转移情况无统计学关联 ( $P>0.05$ ),肿瘤直径、病理分型、癌胚抗原(CEA)肿瘤部位、病变位置与 N<sub>1-2</sub> 期淋巴结转移有统计学关联 ( $P<0.05$ );logistic 多因素分析结果显示,肿瘤直径 1~2 cm、浸润性微乳头状癌(IMPC)、CEA  $>5 \mu\text{g/L}$  水平是临床 N<sub>0</sub> 期 NSCLC 病人出现 N<sub>1-2</sub> 期淋巴结转移的独立危险因素。结论 T<sub>1a</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> 期 NSCLC 病人可能出现淋巴结转移,与肿瘤直径、IMPC、CEA 水平有关。

**关键词:**癌,非小细胞肺; 淋巴结转移; 危险因素

## Related factors of postoperative pathologically confirmed stage N<sub>1-2</sub> lymph node metastasis in patients with clinical stage N<sub>0</sub> NSCLC

JIANG Wancang

Author Affiliation: Department of RICU, Sanmenxia Central Hospital, Sanmenxia, Henan 472000, China

**Abstract:** Objective To explore the related factors of postoperative pathologically confirmed stage N<sub>1-2</sub> lymph node metastasis in patients with clinical stage N<sub>0</sub> non-small cell lung cancer (NSCLC). Methods The clinical data of 270 patients with stage T<sub>1a</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> NSCLC who underwent anatomical lobectomy and systemic lymph node dissection in Sanmenxia Central Hospital from January 2011 to December 2017 were analyzed retrospectively. The proportion of lymph node metastases confirmed by pathology was statistically analyzed. The risk factors for stage N<sub>1-2</sub> lymph node metastasis were analyzed by univariate and multivariate analysis. Results Of the 270 cases, postoperative pathology confirmed that 32 cases had stage N<sub>1-2</sub> lymph node metastases, accounting for 11.85%. Gender, age and smoking were not related to stage N<sub>1-2</sub> lymph node metastasis ( $P>0.05$ ). The length diameter of tumors, pathological type, carcinoembryonic antigen (CEA) level, tumor location and lesion location were related to stage N<sub>1-2</sub> lymph node metastasis ( $P<0.05$ ). Logistic multivariate analysis showed that the diameter of tumor of 1~2 cm, invasive micropapillary carcinoma (IMPC) and CEA level  $>5 \mu\text{g/L}$  were independent risk factors for stage N<sub>1-2</sub> lymph node metastasis in patients with NSCLC. Conclusion There may exist lymph node metastasis in patients with stage T<sub>1a</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> NSCLC, which is related to the diameter of tumor, IMPC and the CEA level.

**Key words:** Carcinoma, non-small cell lung; Lymph node metastasis; Risk factor

肺癌是临床常见的恶性肿瘤之一,全国肿瘤登记中心调查显示,中国 2015 年估计有 4 292 000 例癌症新发病例,其中肺癌新发病例均位于男性和女性恶性肿瘤新发病例的第 2 位,病死率均位于第 1 位<sup>[1]</sup>。肺癌病人中,75%~80% 为非小细胞肺癌(NSCLC),根治术是临床治疗早期 NSCLC 的重要手段,但淋巴结转移是导致术后复发、预后不良的重要影响因素。临床认为,可行根治手术的早期 NSCLC 病人,清扫转移淋巴结对提高病人总生存率和无病生存率起重要作用<sup>[2]</sup>。临床 I 期肺癌总体分析结果显示,手术中行系统性淋巴结清扫对总体

生存有益<sup>[3]</sup>,然而,孤立性肺结节、磨玻璃结节等  $<2 \text{ cm}$  的结节,临床分期多为 T<sub>1a</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>,无淋巴结转移,但对于该类病人是否一定需要行系统性纵隔淋巴结清扫尚存在争议。本研究分析 T<sub>1a</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> 期 NSCLC 病人术后病理诊断为 N<sub>1-2</sub> 期淋巴结转移情况,并分析相关危险因素,为临床 N<sub>0</sub> 期 NSCLC 病人确定治疗方案提供依据,现报告如下。

### 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 2011 年 1 月至 2017 年 12 月三门峡市中心医院行手术治疗的 T<sub>1a</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> 期 NSCLC 病人 270 例作为研究对象,纳入标准:经手术病理证实为

NSCLC;均行解剖性肺叶切除+系统性淋巴结清扫(左侧清扫5、6、7、8、9组淋巴结,右侧清扫2、3、4、7、8、9组淋巴结);术前B超、CT、MRI等影像学检查均未发现同侧器官、肺门、肺内、纵隔、隆突、锁骨等部位有淋巴结转移,术前未行有创性的淋巴结检查;术前均行增强胸部CT、头颅CT、腹部B超、全身骨同位素扫描排除淋巴结转移、远处转移;病例资料完整。排除标准:术后未行放化疗治疗;术前已确定存在淋巴结转移。病人或其家属知情同意。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

**1.2 方法** 收集病人的临床资料,包括性别、年龄、吸烟状况、肿瘤大小、肿瘤病理学、肿瘤位置、术后病理诊断为淋巴结转移情况。

**1.3 统计学方法** 采用SPSS18.0统计学软件进行数据分析。观测资料主要是计数资料,用例(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。 $N_{1+2}$ 期淋巴结转移危险因素采用非条件logistic回归分析。 $P < 0.05$ 提示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 术后病理淋巴结转移情况** 270例病人中,术后病理证实,32例出现淋巴结转移,占11.85%,其中22例出现 $N_1$ 期淋巴结转移,占8.15%,25例出现 $N_2$ 期淋巴结转移,占9.26%,其中15例同时出现 $N_1$ 、 $N_2$ 期淋巴结转移,占5.56%;其余238例术后病理证实为 $N_0$ 期,占88.15%。

**2.2  $N_{1+2}$ 期淋巴结转移单因素分析** 性别、年龄及吸烟与 $N_{1+2}$ 期淋巴结转移情况无统计学关联( $P > 0.05$ ),肿瘤长径、病理分型为、癌胚抗原(CEA)肿瘤部位、病变位置与 $N_{1+2}$ 期淋巴结转移差异有统计学关联( $P < 0.05$ ),见表1。

**2.3  $N_{1+2}$ 期淋巴结转移的多因素logistic回归分析** 将术后病理诊断 $N_{1+2}$ 期淋巴结转移结果作为因变量(赋值1=转移,0=否),将上述单因素分析有统计学意义项(肿瘤长径、病理分型、CEA、肿瘤部位、病变位置)作为自变量纳入logistic回归模型,并采用后退法进行自变量的选择和剔除( $\alpha_{退出} = 0.05$ )。结果显示肿瘤直径1~2 cm、IMPC、CEA  $> 5 \mu\text{g/L}$ 水平是临床 $N_0$ 期NSCLC病人术后病理检查为 $N_{1+2}$ 期淋巴结转移的独立危险因素( $P < 0.05$ ),见表2。

## 3 讨论

淋巴结状态是影响NSCLC病人预后的重要因素,国际肺癌研究学会指出,术后病理 $N_0$ 期的病人5年生存率为56%,而 $N_1$ 期病人5年生存率仅为38%<sup>[4]</sup>。早期肺癌手术病人行系统性淋巴结清扫对

表1  $T_{1a}N_0M_0$ 期NSCLC病人270例 $N_{1+2}$ 期淋巴结转移单因素分析/例(%)

| 因素                     | 例数  | $N_0$ 期<br>( $n=238$ ) | $N_{1+2}$ 期<br>( $n=32$ ) | $\chi^2$ 值 | P值    |
|------------------------|-----|------------------------|---------------------------|------------|-------|
| 性别                     |     |                        |                           |            |       |
| 男                      | 126 | 114(47.90)             | 12(37.50)                 | 1.226      | 0.268 |
| 女                      | 144 | 124(52.10)             | 20(62.50)                 |            |       |
| 年龄                     |     |                        |                           |            |       |
| <55岁                   | 112 | 95(39.92)              | 17(53.13)                 | 2.028      | 0.154 |
| $\geq 55$ 岁            | 158 | 143(60.08)             | 15(46.87)                 |            |       |
| 吸烟                     |     |                        |                           |            |       |
| 从未吸烟                   | 151 | 134(56.30)             | 17(53.13)                 | 0.327      | 0.849 |
| 有吸烟史                   | 65  | 56(23.53)              | 9(28.12)                  |            |       |
| 现行吸烟                   | 54  | 48(20.17)              | 6(17.75)                  |            |       |
| 肿瘤直径                   |     |                        |                           |            |       |
| $\leq 1$ cm            | 62  | 60(25.21)              | 2(6.25)                   | 5.732      | 0.017 |
| 1~2 cm                 | 208 | 178(74.79)             | 30(93.75)                 |            |       |
| 病理分型                   |     |                        |                           |            |       |
| IMPC                   | 12  | 9(3.78)                | 3(9.38)                   | 18.973     | <0.01 |
| 其他腺癌<br>(除IMPC)        | 229 | 210(88.24)             | 19(59.38)                 |            |       |
| 鳞癌及鳞腺癌                 | 29  | 19(7.98)               | 10(31.24)                 |            |       |
| CEA                    |     |                        |                           |            |       |
| $\leq 5 \mu\text{g/L}$ | 211 | 194(81.51)             | 17(53.13)                 | 13.311     | <0.01 |
| $> 5 \mu\text{g/L}$    | 59  | 44(18.49)              | 15(46.87)                 |            |       |
| 肿瘤部位                   |     |                        |                           |            |       |
| 中心型                    | 36  | 26(10.92)              | 10(31.25)                 | 8.402      | 0.004 |
| 周围型                    | 234 | 212(89.08)             | 22(68.75)                 |            |       |
| 病变位置                   |     |                        |                           |            |       |
| 上叶                     | 171 | 158(66.39)             | 13(40.63)                 | 8.061      | 0.005 |
| 中下叶                    | 99  | 80(33.61)              | 19(59.37)                 |            |       |

表2  $T_{1a}N_0M_0$ 期NSCLC病人270例 $N_{1+2}$ 期淋巴结转移的多因素logistic回归分析

| 因素   | $\beta$ 值 | SE值   | Wald $\chi^2$ 值 | P值    | OR值   | 95%置信区间     |
|------|-----------|-------|-----------------|-------|-------|-------------|
| 肿瘤直径 | 1.464     | 0.413 | 12.25           | <0.01 | 4.172 | 1.194~7.139 |
| IMPC | 1.342     | 0.436 | 9.151           | <0.01 | 3.91  | 1.024~6.914 |
| CEA  | 0.407     | 0.201 | 5.102           | <0.01 | 1.591 | 0.841~3.026 |

提高总生存率和无病生存率有重要意义。目前,肺叶为主的切除治疗肺癌原发灶的争议较少,但对于 $T_{1a}$ 期很难明确淋巴结受累情况,手术过程中淋巴结清扫方式及范围一直以来都存在争议。

本研究中, $T_{1a}N_0M_0$ 期NSCLC病人术后病理证实出现 $N_{1+2}$ 期淋巴结转移的概率为11.85%,略高于国内报道的4%~10%<sup>[5]</sup>,臧若川等<sup>[6]</sup>研究报道,直径 $\leq 2$  cm的NSCLC病人均清扫3组淋巴结( $\geq 10$ 枚),术后病理检查发现,术前隐匿性淋巴结转移率为5.98%,而本研究淋巴结系统性淋巴结清扫包括

左侧清扫5、6、7、8、9组淋巴结,右侧清扫2、3、4、7、8、9组淋巴结,故本研究 $T_{1a}N_0M_0$ 期NSCLC病人术后病理证实出现淋巴结转移较高可能与术中行淋巴结清扫的广泛性和彻底性有关。对 $N_{1-2}$ 期淋巴结转移危险因素行的多因素logistic回归分析,结果显示肿瘤直径1~2 cm、IMPC、CEA $>5\mu\text{g/L}$ 是临床 $N_0$ 期NSCLC病人临床病例检查为 $N_{1-2}$ 期淋巴结转移的独立危险因素。

肿瘤大小与淋巴结转移密切相关,但关于 $T_{1a}N_0M_0$ 期NSCLC病人肿瘤大小与淋巴结转移的是否有关尚存在争议。章智荣等<sup>[7]</sup>关于临床I期NSCLC淋巴结转移规律的研究中,以行系统性淋巴结清扫的临床I期NSCLC病人作为研究对象,发现直径 $\leq 1\text{ cm}$ 的病人与直径1~2 cm病人淋巴结转移率比较差异无统计学意义;龚麒麟等<sup>[8]</sup>指出,肿瘤大小与早期舌鳞状细胞癌颈隐匿性淋巴结转移统计学关联,本研究与其结果一致。

IMPC是2011年新腺癌分类标准中浸润性腺癌的一种亚型,多存在早期转移。周礼馨等<sup>[9]</sup>分析 $T_{1a}N_0M_0$ 期肺癌术后复发的危险因素,发现IMPC术后复发的高于鳞腺癌;Nitadori等<sup>[10]</sup>研究报道,对于仅接受局限性切除术的乳头状成分 $\geq 5\%$ 乳腺癌病人来说,术后复发率相对较高;Russell等<sup>[11]</sup>研究指出IMPC病人 $N_2$ 期淋巴结转移率高于以实性为主的腺癌。可见,IMPC患 $N_{1-2}$ 淋巴结转移更高,可能与该类肿瘤较强的局部浸润和转移潜能有关。

CEA是一种广泛应用于临床的肿瘤标志物,最初发现于结肠癌,后发现在肺癌、食道癌、结肠癌、宫颈癌等均呈高表达。本组研究中,临床 $N_0$ 期NSCLC病人CEA水平 $\geq 5\mu\text{g/L}$ 的概率为18.49%低于 $N_{1-2}$ 期NSCLC病人的46.87%,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),且多因素logistic回归显示,CEA水平 $\geq 5\mu\text{g/L}$ 是 $N_{1-2}$ 期淋巴结转移的独立危险因素之一,可见CEA水平与临床 $N_0$ 期NSCLC病人发生 $N_{1-2}$ 期淋巴结转移有关。多项研究结果表明,恶性肿瘤病人CEA水平升高往往提示预后更差<sup>[13-14]</sup>。赵彦等<sup>[15]</sup>指出,CEA水平可作为预测食管癌淋巴结的重要指标之一。多项研究结果表明,恶性肿瘤病人CEA水平升高往往提示存在淋巴结转移,预后更差<sup>[12-13]</sup>。赵彦等<sup>[14]</sup>指出,CEA水平可作为预测食管癌淋巴结转移的重要指标之一。

综上所述, $T_{1a}N_0M_0$ 期NSCLC病人中,11.85%的病人术后病理证实存在 $N_{1-2}$ 期淋巴结转移,其中肿瘤

直径1~2 cm、IMPC、CEA $>5\mu\text{g/L}$ 水平是影响临床 $N_0$ 期NSCLC病人术后病理检查为 $N_{1-2}$ 期淋巴结转移的独立危险因素。不足之处:纳入样本量较少,且为回顾性分析,可能造成研究结果偏倚,有待进行大范围、前瞻性、多中心研究,进一步证实该结果。

## 参考文献

- [1] TRAVIS WD, TRAVIS LB, DEVESA SS. Lung cancer[J]. Cancer, 2015, 75(1):191-202.
- [2] SHERSHER D D, LIPTAY M J. Status of sentinel lymph node mapping in non-small cell lung cancer[J]. Cancer Journal, 2015, 21(1):17-20.
- [3] EO J S, KIM H K, KIM S, et al. Gallium-68 Neomannosylated Human Serum Albumin-Based PET/CT Lymphoscintigraphy for Sentinel Lymph Node Mapping in Non-small Cell Lung Cancer[J]. Annals of Surgical Oncology, 2015, 22(2):636-641.
- [4] 解明然, 梅新宇, 李田, 等. 意外性 $N_1$ 期非小细胞肺癌患者的预后分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(5):387-391.
- [5] ZANG RC, QIU B, GAO SG, et al. A model predicting lymph node status for patients with clinical stage  $T_{1a}N_0-2M_0$  nonsmall cell lung cancer [J]. Chinese Medical Journal, 2017, 130(4):398-403.
- [6] 臧若川, 高树庚, 赫捷, 等. 临床 $T_{1a}$ 期非小细胞肺癌淋巴结转移相关因素分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(4):297-300.
- [7] 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.
- [8] 龚麒麟, 边聪, 刘辉. 早期舌鳞状细胞癌颈隐匿性淋巴结转移的回顾性分析[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 51(10):773-775.
- [9] 周礼馨, 陈克终, 杨帆, 等.  $T_{1a}N_0M_0$ 期浸润性肺腺癌术后复发的危险因素分析[J]. 中华实验外科杂志, 2014, 31(8):1639-1641.
- [10] NITADORI J, BOGRAD A J, KADOTA K, et al. Impact of micropapillary histologic subtype in selecting limited resection vs lobectomy for lung adenocarcinoma of 2 cm or smaller[J]. Journal of the National Cancer Institute, 2013, 105(16):1212-1220.
- [11] RUSSELL P A, BARNETT S A, WALKIEWICZ M, et al. Correlation of mutation status and survival with predominant histologic subtype according to the new IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification in stage III (N2) patients[J]. Journal of Thoracic Oncology Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer, 2013, 8(4):461-468.
- [12] 杜军华, 乔洪源, 尹宜发. 血清CEA、CA125及Cyfra21-1水平对中期非小细胞肺癌患者预后的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2016, 43(2):137-140.
- [13] 钟武, 张磊昌, 钟世彪, 等. 结直肠癌患者术前CEA、CA19-9浓度与临床病理特征及预后的关系[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(4):499-504.
- [14] 赵彦, 游宾, 侯生才, 等. 癌胚抗原预测食管癌淋巴结转移的临床价值[J]. 中华消化外科杂志, 2015, 14(12):1006-1011.

(收稿日期:2018-01-23,修回日期:2018-03-15)