

· 论著 ·

早期孤立性肺腺癌患者淋巴结转移风险因素及与PET-CT摄取的关系研究

张帆 潘昭锦 李利军 聂志鸿 李大军 乔保安*

济源市人民医院胸外科 (河南 济源 459000)

【摘要】目的 探讨早期孤立性肺腺癌患者淋巴结转移(LNM)风险因素及与正电子发射断层成像-X线计算机断层成像(PET-CT)摄取的关系。**方法** 纳入2015年1月至2021年9月于我院行手术治疗临床病理分期(cT)1期孤立性肺腺癌患者共251例,根据病理淋巴结(pN)分期划分为N0组(225例)、N1组(16例)及N2组(10例),分析临床病理资料及术前薄层CT检查资料,采用多因素Logistic回归模型评价患者LNM发生独立危险因素及与最大标准摄取值(SUV_{max})的相关性。**结果** 单因素分析结果显示,病灶最大径、磨玻璃结节类型、血CEA水平及腺癌病理组织学类型均与早期孤立性肺腺癌患者LNM发生有关(P<0.05);多因素Logistic回归模型分析结果显示,混合型磨玻璃结节、实性磨玻璃结节、血CEA水平>5ng/mL、腺泡型肺腺癌、乳头状/微乳头状浸润型肺腺癌及实性肺腺癌均是早期孤立性肺腺癌患者LNM发生独立危险因素(P<0.05)。单因素分析结果显示,早期孤立性肺腺癌患者LNM发生与SUV_{max}有关(P<0.05);多因素Logistic回归模型分析结果显示, SUV_{max}>5是早期孤立性肺腺癌患者LNM发生独立危险因素(OR=3.42, 95%CI: 1.40~10.68, P=0.00)。**结论** 早期孤立性肺腺癌患者LNM发生与磨玻璃结、血CEA水平及病理组织学类型关系密切;同时PET-CT检查SUV_{max}>5者更易出现淋巴结转移。

【关键词】 孤立性结节; 非小细胞肺癌; 腺癌; 淋巴结转移; PET-CT

【中图分类号】 R734.2

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.01.017

Risk Factors of Lymph Node Metastasis and Relationship with PET-CT Uptake in Patients with Early Solitary Lung Adenocarcinoma

ZHANG Fan, PAN Zhao-jin, LI Li-jun, NIE Zhi-hong, LI Da-jun, QIAO Bao-an*

Department of Thoracic Surgery, Jiyuan People's Hospital, Jiyuan 459000, Henan Province, China

Abstract: Objective To investigate the risk factors of lymph node metastasis and relationship with PET-CT uptake in patients with early solitary lung adenocarcinoma. **Methods** 251 isolated lung adenocarcinoma patients with cT1 stage treated by surgery were chosen in the period from January 2015 to September 2021 in our hospital. All patient were grouped according to pN stage and divided into N0 group (225 cases), N1 group (16 cases) and N2 group (10 cases). The clinicopathological data and preoperative thin-layer CT findings were analyzed. Multivariate logistic regression model was used to evaluate the independent risk factors of LNM and its correlation with SUV_{max}. **Results** Univariate analysis showed that the maximum diameter of the lesion, the ground glass nodule type, the level of serum CEA and the histopathological type of adenocarcinoma were all related to the occurrence of LNM in patients with early isolated lung adenocarcinoma (P<0.05). Multivariate logistic regression analysis showed that mixed ground glass nodules, solid ground glass nodules, blood CEA level>5ng/mL, acinar lung adenocarcinoma, papillary/micro papillary invasive lung adenocarcinoma and solid lung adenocarcinoma were independent risk factors for LNM in patients with early isolated lung adenocarcinoma (P<0.05). Univariate analysis showed that the occurrence of LNM in patients with early isolated lung adenocarcinoma was related to SUV_{max} (P<0.05). Multivariate logistic regression analysis showed that SUV_{max}>5 was the independent risk factor for LNM in patients with early isolated lung adenocarcinoma (P<0.05). **Conclusion** The occurrence of LNM in patients with early isolated lung adenocarcinoma is closely related to ground glass node, blood CEA level and histopathological type and those patients with SUV_{max}>5 by PET-CT were more likely to have lymph node metastasis.

Keywords: Solitary Nodule; Non-small Cell Lung Cancer; Adenocarcinoma; Lymph Node Metastasis; PET-CT

肺癌目前已成为发病率和死亡率最高恶性肿瘤,而随着以往增强CT、PET-CT等影像学检查技术不断发展普及,越来越多的早期肺癌患者被检出并获得规范治疗,临床预后获得明显改善^[1-2]。胸腔镜下肺叶切除联合淋巴结清扫被多个指南推荐作为早期肺癌首选治疗方案,但有研究显示表现为纯磨玻璃结节早期肺腺癌患者侵袭性较弱,整体预后优于其他类型^[3];同时混合型磨玻璃结节或实性结节人群存在较高LNM风险^[4]。另有报道认为^[5],部分病理组织学亚型肺癌因侵袭性较弱不易发生纵隔LN转移。考虑到医学界对于cT1期肺腺癌是否应常规接受系统性淋巴结(LN)清扫尚存争议,本文通过分析2015年1月至2021年9月于我院行手术治疗cT1期孤立性肺腺癌患者共251例析临床病理资料及术前薄层CT检查资料,评价早期孤立性肺腺癌患者淋巴结转移风险因素及与PET-CT摄取的关系,旨在为早期肺腺癌患者淋巴结转移预测及系统性淋巴结清扫实施提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入2015年1月至2021年9月于我院行手术治疗cT1期孤立性肺腺癌患者共251例,根据pN分期划分为N0组(225例)、N1组(16例)及N2组(10例)。

纳入标准:符合TNM分期cT1期标准;影像学证实肺部孤立性结节;病灶最大径<3cm;完成肺段/肺叶切除术和系统性淋巴结清扫;术中送检冰冻病理证实为浸润性腺癌或腺癌浸润前病变;年龄≥18岁。排除标准:既往恶性肿瘤史;远处转移;既往接受放疗;CT证实LN阳性;多发结节;其他病理组织学类型肺癌。研究方案设计符合《世界医学大会赫尔辛基宣言》要求。

1.2 方法

1.2.1 术前CT薄层扫描 患者术前均接受胸部增强CT检查,扫描层厚和薄层重建厚度分别为5mm, 1.25mm,算法选择肺双窗(肺窗和纵膈窗)技术;全部CT扫描图像均由两位对手术及病理组织学检查结果不知情放射科医师完成评估;CT评估LN阳性判定标准为≥1个淋巴结最小径超过1cm^[6];纯磨玻璃结节指CT扫描下轻微均匀密度增加但未影响肺内结构及血管影;混合性磨玻璃结节指同时具有具有纯磨玻璃结节和实性成分;实性结节指纯磨玻璃结节的实体瘤^[7]。

1.2.2 外科手术 对于浸润前病变选择肺段切除或者肺叶切除术+系统性淋巴结清扫术/淋巴结取样术治疗,对于浸润性病变则选择肺叶切除术+系统性淋巴结清扫术治疗;其中系统性淋巴结清扫术应切除≥6枚肺门及纵隔LN。

1.2.3 资料收集 收集患者年龄、性别、吸烟史、合并症状、肿瘤

【第一作者】 张帆,男,主治医师,主要研究方向:胸外科。E-mail: zhangfan8302@163.com

【通讯作者】 乔保安,男,主任医师,主要研究方向:胸外科。E-mail: qiaobaoan1968@163.com

最大径、磨玻璃结节类型、空气支气管征、血CEA水平、胸膜牵拉情况、病理组织学及PET-CT检查等资料；其中合并症状包括咳嗽、呼吸困难、咯血、肺部感染、发热、胸痛及胸部不适。术中冰冻病理及术后手术标本病理诊断具有2位高年资病理医师共同阅片完成，如意见不一则讨论一致后发出报告。

1.3 统计学处理 选择SPSS 18.0软件分析数据；计数资料比较采用 χ^2 检验，以%表示；LNM发生危险因素评估采用逆向逐步法Logistic回归模型； $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 早期孤立性肺腺癌患者LNM发生危险因素单因素分析 单因素分析结果显示，病灶最大径、磨玻璃结节类型、血CEA水平及腺癌病理组织学类型均与早期孤立性肺腺癌患者LNM发生有关($P<0.05$)，见表1。

表1 早期孤立性肺腺癌患者LNM发生危险因素单因素分析

指标	N0组(n=225)	N1组(n=16)	N2组(n=10)	P
男性(例)	82	6	4	0.70
年龄 ≥ 55 岁(例)	119	9	5	0.77
吸烟(例)	97	9	5	0.30
合并症状(例)	113	9	5	0.88
病灶最大径(cm)				0.02
≤ 1 cm	101	2	2	
~2cm	100	4	3	
~3cm	4	10	5	
纯磨玻璃结节(例)	40	0	0	0.00
混合型磨玻璃结节(例)				
实性直径 <0.5 cm	42	0	0	
实性直径 ≥ 0.5 cm	88	1	1	
实性结节	55	15	9	
胸膜牵拉(例)	92	9	6	0.11
空气支气管征(例)	102	7	5	0.80
血CEA >5 ng/mL(例)	81	12	7	0.00
腺癌病理组织学类型				0.00
不典型腺瘤样增生	2	0	0	
原位癌	16	0	0	
微浸润癌	58	0	0	
鳞屑样生长为主型癌	11	0	0	
腺泡型	99	8	6	
乳头状浸润型	12	2	2	
微乳头状浸润型	3	1	1	
实体型	18	5	1	
浸润性黏液癌	6	0	0	

2.2 早期孤立性肺腺癌患者LNM发生危险因素多因素分析 多因素Logistic回归模型分析结果显示，混合型磨玻璃结节、实性磨玻璃结节、血CEA水平 >5 ng/mL、腺泡型肺腺癌、乳头状/微乳头状浸润型肺腺癌及实体型肺腺癌均是早期孤立性肺腺癌患者LNM发生独立危险因素($P<0.05$)，见表2。

表2 早期孤立性肺腺癌患者LNM发生危险因素多因素分析

指标	B	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
混合型磨玻璃结节	0.67	0.43	14.57	0.00	19.86	6.72~37.98
实性磨玻璃结节	1.81	0.69	17.31	0.00	23.94	10.22~59.59
血CEA水平 >5 ng/mL	1.36	0.60	9.93	0.00	4.76	1.80~7.47
腺泡型肺腺癌	1.55	0.63	10.29	0.01	2.96	1.15~6.61
乳头状浸润型肺腺癌	1.81	0.60	8.69	0.00	3.63	1.53~10.30
微乳头状浸润型肺腺癌	1.70	0.72	9.76	0.02	2.50	1.09~8.45
实体型肺腺癌	1.67	0.67	10.56	0.00	4.33	1.75~17.61

2.3 早期孤立性肺腺癌患者LNM发生与SUVmax关系分析 84例患者接受PET-CT检查；单因素分析结果显示，早期孤立性肺腺癌患者LNM发生与SUVmax有关($P<0.05$)，见表3；多因素Logistic回归模型分析结果显示，SUV $_{\max}>5$ 是早期孤立性肺腺癌患者LNM发生独立危险因素(OR=3.42, 95%CI: 1.40~10.68, $P=0.00$)。

表3 cN1期新诊断PTC患者经病理证实上纵膈LN转移危险因素多因素分析

SUV $_{\max}$	例数	pN分期			P
		N0	N1	N2	
≤ 5	71	68	2	1	0.00
> 5	13	9	4	1	

3 讨论

以往研究报道认为^[8]，全部肺癌患者均应行系统性淋巴结清扫，以最大限度提高分期准确度及转移LN清扫彻底性。诸多研究证实^[9-10]，cT1a/b期肺癌患者不会发生纵膈LNM；但亦有不同观点。近期报道证实T1a、T1b及T1c期患者均存在LNM风险，故建议上述患者均应接受系统性LN清扫^[11]。

随着诊断技术优化及精准治疗模式在临床推广应用，早期肺癌患者生存时间明显延长，生活质量亦随之提高。近年来研究显示^[12]，除肿瘤最大径外，早期肺癌特别是肺腺癌患者肺结节中实性成分比例与病变恶性程度及临床预后关系密切。部分学者报道认为^[13]，病灶最大径、肺部实性结节、CEA水平、空气支气管征及SUVmax水平均与cIA期肺癌患者LNM有关。本研究单因素分析结果显示，病灶最大径、磨玻璃结节类型、血CEA水平及腺癌病理组织学类型均与早期孤立性肺腺癌患者LNM发生有关($P<0.05$)；而进一步多因素Logistic回归模型分析结果显示，混合型磨玻璃结节、实性磨玻璃结节、血CEA水平 >5 ng/mL、腺泡型肺腺癌、乳头状/微乳头状浸润型肺腺癌及实体型肺腺癌均是早期孤立性肺腺癌患者LNM发生独立危险因素($P<0.05$)，提示单纯依据病灶大小无法预测早期肺腺癌患者是否应行系统性LN清扫。

cT1期肺腺癌与其他分期侵袭能力及模式存在明显差别^[14]；本研究纳入40例存在纯磨玻璃结节患者中均未见LNM，但混合型磨玻璃结节(6%)和实性结节(27%)患者均检出相当比例LNM，与以往报道结果相符^[15]，提示对于上述患者术中应常规行系统性LN清扫，且应进一步区分混合型磨玻璃结节和实性结节，从而指导术中LN清扫方案制定；同时本研究还初步证实，混合型磨玻璃结节实性成分最大径越大则发生LNM风险越高。有报道显示^[16]，病例组织学分类可辅助用于评估cT1期肺腺癌患者是否应接受系统性LN清扫，但需获得明确术前或术中诊断，而现有术中冰冻病理诊断特异性不足90%，临床应用难度仍较大。

尽管PET-CT检查用于非小细胞肺癌患者纵膈分期优于常规CT检查，但对于CT证实cT1a期患者是否能从PET-CT检查中获益尚不明确，这主要与此类患者LNM发生风险较低有关^[17-18]。一项回顾性研究证实^[19]，cT1期肺腺癌患者如SUV $_{\max}>5$ 则更易出现LNM，其中SUV $_{\max}>5$ 和CEA >5 ng/mL的cT1期患者LNM率接近40%，本研究结果亦证实这一观点。

本研究结果中，合并症状、胸膜牵拉、空气支气管征均与淋巴结转移早期孤立性肺腺癌患者LNM发生无关，本研究认为这主要与纳入病例数偏少、病理组织学类型中原位癌及微浸润癌比例较高有关^[20]；其中纯磨玻璃结节占比较高且超过40%属于微浸润癌，可能影响研究结论。

综上所述，早期孤立性肺腺癌患者LNM发生与磨玻璃结、血CEA水平及病理组织学类型关系密切；同时PET-CT检查SUV $_{\max}>5$ 者更易出现淋巴结转移。

参考文献

- [1] Tian Y, He Y, Li X, et al. Novel nomograms to predict lymph node metastasis and distant metastasis in resected patients with early-stage non-small cell lung cancer [J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(3): 2548-2566.
- [2] Moon Y, Choi S Y, Park J K, et al. Risk factors for occult lymph node metastasis in peripheral non-small cell lung cancer with invasive component size 3cm or less [J]. World J Surg, 2020, 44(5): 1658-1665.
- [3] Zhang C, Pang G, Ma C, et al. Preoperative risk assessment of lymph node metastasis in cT1 lung cancer: A retrospective study from eastern China [J]. J Immunol Res, 2019, 20(12): 6263249.
- [4] Martinez-Zayas G, Almeida F A, Yarnus L, et al. Predicting lymph node metastasis in non-small cell lung cancer: Prospective external and temporal validation of the hal and homer models [J]. Chest, 2021, 160(3): 1108-1120.
- [5] Zhu Y, Cai Q, Wang Y, et al. Pre-surgical assessment of mediastinal lymph node metastases in patients having 30mm non-small-cell lung cancers [J]. Lung Cancer, 2021, 161(11): 189-196.
- [6] Lv X, Wu Z, Gao J, et al. A nomogram for predicting the risk of lymph node metastasis in T1-2 non-small-cell lung cancer based on PET/CT and clinical characteristics [J]. Transl Lung Cancer Res, 2021, 10(1): 430-438.
- [7] Kim D H, Na K J, Park J K, et al. Long-term outcomes in stage I lung cancer after segmentectomy with a close resection margin [J]. J Chest Surg, 2021, 54(5): 361-368.
- [8] Zhou Y, Shi X, Chen H, et al. Tumor immune microenvironment characterization of primary lung adenocarcinoma and lymph node metastases [J]. Biomed Res Int, 2021, 21(7): 5557649.
- [9] Guo Z Y, Ren J H, Xu Y Y, et al. The significance of systematic lymph node dissection in surgery for early-stage non-small cell lung cancer patients aged 40 years [J]. J Thorac Dis, 2021, 13(2): 1196-1204.
- [10] Chen J X, Lu T Y, Lin Y S, et al. Prognostic effect of incongruous lymph node status in early-stage non-small cell lung cancer [J]. Eur J Surg Oncol, 2021, 47(2): 450-455.
- [11] Wang Y, Jing L, Wang G. Risk factors for lymph node metastasis and surgical methods in patients with early-stage peripheral lung adenocarcinoma presenting as ground glass opacity [J]. J Cardiothorac Surg, 2020, 15(10): 121-128.
- [12] Wu Y, Liu J, Han C, et al. Preoperative prediction of lymph node metastasis in patients with early-stage non-small cell lung cancer by machine learning algorithms [J]. Front Oncol, 2020, 10(5): 743-751.
- [13] Resio B J, Canavan M, Masse V, et al. Invasive staging procedures do not prevent nodal metastases from being missed in stage I lung cancer [J]. Ann Thorac Surg, 2020, 110(2): 390-397.
- [14] Darling G E. Lymph node assessment in early stage non-small cell lung cancer lymph node dissection or sampling [J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2020, 68(7): 716-724.
- [15] Wang X, Zhao X, Li Q, et al. Can peritumoral radionuclide increase the efficiency of the prediction for lymph node metastasis in clinical stage T1 lung adenocarcinoma on CT [J]. Eur Radiol, 2019, 29(11): 6049-6058.
- [16] Yeh Y C, Nishidori J, Kadota K, et al. Using frozen section to identify histological patterns in stage I lung adenocarcinoma of 3 cm: Accuracy and interobserver agreement [J]. Histopathology, 2015, 66(7): 922-938.
- [17] Tane K, Miyoshi T, Samejima J, et al. Lymph node metastasis and predictive factors in clinical stage IA squamous cell carcinoma of the lung based on radiological findings [J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2021, 15(7): 1141-1147.
- [18] Wang S, Yu Y, Xu W, et al. Dynamic nomograms combining N classification with ratio-based nodal classifications to predict long-term survival for patients with lung adenocarcinoma after surgery: A SEER population-based study [J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 653-660.
- [19] Liu Z, Liang H, Lin J, et al. The incidence of lymph node metastasis in patients with different oncogenic driver mutations among T1 non-small-cell lung cancer [J]. Lung Cancer, 2019, 134(8): 218-224.
- [20] Qi Y, Wu S, Tao L, et al. Development of Nomograms for Predicting Lymph Node Metastasis and Distant Metastasis in Newly Diagnosed T1-2 Non-Small Cell Lung Cancer: A Population-Based Analysis [J]. Front Oncol, 2021, 11(9): 683282.

(收稿日期: 2022-07-22)

(校对编辑: 何镇喜)