

## • 论著 •

# 肺内淋巴结精准取材对肺癌患者术后 N 分期的影响

王峥 石珍亮 韩兴鹏 卢喜科 孙大强 张逊

**【摘要】 目的** 探讨非小细胞肺癌(NSCLC)患者肺内淋巴结转移情况及其对病理分期的影响。**方法** 选取 2015 年 1 月 1 日至 2016 年 3 月 31 日期间在天津市胸科医院胸外科接受肺叶或全肺切除及系统性淋巴结清扫术的 177 例肺癌患者进行分析。首先按照外科医师清扫的淋巴结常规取材进行病理诊断,得出 N 分期;由病理科医师再对第 12、13 组淋巴结进行分检精准取材,得出一个新的 N 分期,比较并分析前后两个 N 分期的差异。同时,进一步分析这两组淋巴结转移的危险因素。**结果** 全组患者共检出 N1 站淋巴结 1 268 枚,常规取材(第 10、11 组淋巴结)共检出 736 枚,精准取材(第 12、13 组淋巴结)共检出 532 枚。联合 NSCLC 的常规取材和肺内淋巴结的精准取材,患者的 N1 淋巴结检出的中位数为 7 枚(2~24 枚),与 NSCLC 的常规取材相差 4 枚(0~18 枚),N1 淋巴结的检出数明显增加( $P < 0.001$ )。联合 NSCLC 的常规取材和肺内淋巴结的精准取材,共检出转移 N1 淋巴结 240 枚,中位转移数量为 0 枚(区间:0~7 枚;第 75 百分位数:1 枚;第 90 百分位数:3 枚),与 NSCLC 的常规取材相比(区间:0~5 枚;第 75 百分位数:0 枚;第 90 百分位数:2 枚),N1 淋巴结的转移个数明显增加( $P < 0.001$ )。分层分析结果显示:第 12、13 组淋巴结的转移与手术方式、手术部位、病理类型、肿瘤大小以及纵隔淋巴结转移存在一定相关性( $P < 0.05$ ),但与患者的年龄、性别以及术后病理是否存在脉管癌栓无明显相关性( $P > 0.05$ )。有 15 例患者的 N 分期由于肺内淋巴结的精准取材由 N0 升为 N1,占全组患者的 8.4%。**结论** 常规 NSCLC 取材方式容易漏检 N1 区域的淋巴结,并且相当一部分还是转移淋巴结。因此,提倡 NSCLC 肺内淋巴结精准取材以提高病理分期的准确性。

**【关键词】** 非小细胞肺癌; 淋巴结; 转移; 病理取材

## Effects of special pathological examination on N staging of surgically resected non-small cell lung carcinoma

Wang Zheng, Shi Zhenliang, Han Xingpeng, Lu Xike, Sun Daqiang, Zhang Xun. Department of Thoracic Surgery, Tianjin Chest Hospital, Tianjin 300000, China

Corresponding author: Zhang Xun, Email: zhangxun69@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the status of intrapulmonary lymph node metastasis and its impact on pathological staging in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 177 patients undergoing lobectomy or pneumonectomy and systemic lymph node dissection for lung cancer in Department of Thoracic Surgery, Tianjin Chest Hospital between January 2015 and March 2016 were selected. A special pathological examination protocol on lobar lymph nodes (No. 12) and segmental lymph nodes (No. 13) surgical specimens was conducted after routine pathological examination. The N stage retrieved by special pathological examination protocol was compared with that obtained by routine pathological examination. In addition, the risk factors of the intrathoracic lymph node metastasis were explored. **Results** A total of 1268 N1 lymph nodes were examined, among which 736 were detected during routine pathological examination protocol and 532 were retrieved by special pathological examination protocol. The combination of routine pathological examination and special pathological examination provided a median of 7 N1 lymph nodes (range, 2 to 24), a significant increase from the number of N1 lymph nodes examined by routine pathological examination alone (4; range, 0 to 18) ( $P <$

0.001). The combination of routine pathological examination and special pathological examination led to detection of a total of 240 N1 lymph nodes with metastasis, with a median of zero (range, 0 to 7; 75th percentile, 1; 90th percentile, 3), and the number of detected lymph node metastasis was significantly higher than that in routine pathological examination alone (range, 0 to 5; 75th percentile, 0; 90th percentile, 2) ( $P < 0.001$ ). Stratification analysis showed surgical approach, tumor location, pathology type, tumor size and mediastinal lymph node metastasis had correlation with the metastasis of lobar lymph nodes (No. 12) and segmental lymph nodes (No. 13) ( $P < 0.05$ ), while age, sex and vascular cancer embolus did not ( $P > 0.05$ ). The pathological stage of 15 patients (8.4%) changed from N0 to N1 after special pathological examination. **Conclusions** Routine pathological practice frequently leaves a large number of N1 lymph nodes unexamined, a clinically significant proportion of which harbor metastasis. The special pathological examination protocol is suggested to improve the accuracy of pathological staging of NSCLC.

**【Key words】** Non-small-cell lung cancer; Lymph node; Metastasis; Pathological examination

非小细胞肺癌 (non-small-cell lung cancer, NSCLC) 患者最准确的分期是由外科手术标本得到的病理分期。术后的病理分期将决定患者术后的治疗方案,并预测患者的预后。淋巴结分期对于行根治性手术的 NSCLC 患者来说尤为重要。遗憾的是,目前 NSCLC 患者术后的淋巴结分期准确程度参差不齐,很多中心的淋巴结分期尚不完善<sup>[1-2]</sup>。

尽管目前各个指南均尚未对 NSCLC 患者术后淋巴结的最低检出数做出明确定义,但是一些回顾性研究表明,对于淋巴结阴性的患者来说,增加淋巴结的检出数有助于改善患者的远期生存,而这一趋势往往在淋巴结检出数为 11~16 个时达到峰值。在这些文献中,只有不足 20% 的患者能够达到这一标准,而且还有 16%~18% 的患者甚至没有明确的淋巴结分期<sup>[3-5]</sup>。

不同于主要由外科医师术中清扫的纵隔淋巴结,肺内淋巴结的检出主要依赖于病理科医师的取材。一项来自美国孟菲斯大学的研究<sup>[6]</sup>结果显示,N1 淋巴结的中位检出数仅为 5 枚,而 10% 的 pN0 和 pN2 的患者没有检出 N1 淋巴结。在 ACOSOG Z0030 试验中,外科医师往往仅侧重于肺门第 10 组和肺叶间第 11 组淋巴结,而其全部 N1 淋巴结的检出数也仅有 5 枚(右肺手术)和 6 枚(左肺手术)<sup>[7]</sup>。

本研究通过病理科医师对切除肺叶或全肺标本进行第 12 和第 13 组淋巴结精准取材,评估这种方法对 N1 区域淋巴结转移诊断准确性的影响,以及这两组肺内淋巴结的转移规律。

## 材料与方法

### 一、病例资料

1. 资料来源:研究对象来自于天津市胸科医院胸外科前瞻性数据库,为该院 2015 年 1 月 1 日至 2016 年 3 月 31 日手术的 269 例 NSCLC 患者,收集的资料包括患者的一般资料、治疗信息、术后病理分期及各组淋巴结清扫与转移情况。

2. 入组标准:(1)病理确诊为 NSCLC 的患者;(2)接受以根治为目的的肺叶或全肺切除者;(3)术后进行了精准肺内淋巴结取材者。

3. 排除标准:(1)同时相多原发肺癌患者;(2)接受亚肺叶切除患者。

### 二、研究方法

本研究对入组患者进行自身的内部对照研究。首先按照外科医师清扫的淋巴结常规取材进行病理诊断,得出 N 分期;然后,由病理科医师再对第 12 组和第 13 组淋巴结进一步分检实现精准取材,得出一个新的 N 分期,进而比较两种取材方法得出的两个 N 分期的差异。除此之外,还对第 12、13 组淋巴结进行了比较性分析,旨在于探究其转移的相关危险因素。

### 三、统计学方法

采用 Excel 2007 软件进行数据整理,核对无误后导入 SPSS 19.0 统计软件处理数据。连续性资料记录采用中位数、四分位数和全距,连续变量采用  $t$  检验,分类变量采用  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、一般资料

本研究最终纳入 177 例患者进行分析,其中鳞癌 65 例,腺癌 101 例,腺鳞癌 9 例,大细胞神经内分泌癌 1 例,肺母细胞瘤 1 例;行全肺切除 11 例,袖式切除 8 例,双肺叶切除 3 例,肺叶切除 155 例;肺癌临床分期为 I 期患者 101 例,II 期患者 42 例,III 期患者 34 例;pN0 者 114 例,pN1 者 29 例,pN2 者 34 例。

### 二、N1 淋巴结清扫与转移

1. N1 淋巴结检出情况:全组患者共检出 N1 淋巴结 1 268 枚,常规取材(第 10、11 组淋巴结)共检出 736 枚,术后精准取材分检(第 12、13 组淋巴结)共 532 枚,而这 532 枚淋巴结在以往的常规取材中容易被漏检。通过肺内淋巴结的精准取材,患者额外检出的 N1 淋巴结中位数为 2 枚(1~14 枚)。联合 NSCLC 常规取材和肺内淋巴结的精准取材,患者 N1 淋巴结检出中位数为 7 枚(2~24 枚),与 NSCLC 常规取材相比,N1 淋巴结检出数明显增加( $P<0.001$ )(表 1)。

2. N1 淋巴结转移情况:全组患者共检出 N1 转移淋巴结 240 枚,常规取材共检出转移淋巴结 102 枚,精准取材共检出淋巴结 138 枚,以往常规取材中漏检的第 12、13 组淋巴结转移数甚至高于常规取材的第 10、11 组淋巴结。通过肺内淋巴结的精准取材,患者额外检出的 N1 转移淋巴结中位数为 0 枚(区间:0~5 枚;第 75 百分位数:0 枚;第 90 百分位数:2 枚)。联合 NSCLC 肺癌的常规取材和肺内淋巴结的精准取材,患者 N1 淋巴结转移的中位数量为 0 枚(区间:0~7 枚;第 75 百分位数:1 枚;第 90 百分位数:3 枚),与常规的 NSCLC 常规取材相比,N1 淋巴结转移数明显增加( $P<0.001$ )(表 1)。

### 三、第 12、13 组淋巴结转移情况

为探寻第 12、13 组淋巴结的转移规律,对其进行了分层分析。通过肺内淋巴结的精准取材,全组患者共 173 例患者分检出第 12 组淋巴结,检出率为 97.7%(173/177),其中转移患者 31 例,转移率为 17.9%(31/173)。全组患者共 113 例患者分检出 13 组淋巴结,检出率为 63.8%(113/177),其中转移

患者 24 例,转移率为 21.2%(24/113)。

分析发现,第 12、13 组淋巴结的转移与手术方式、手术部位、病理类型、肿瘤大小以及纵隔淋巴结转移存在一定的相关性( $P<0.05$ ),但与患者的年龄、性别以及术后病理是否存在脉管癌栓无明显相关性( $P>0.05$ )(表 2、3)。

### 四、肺内精准取材对于患者 TNM 分期的影响

通过肺内淋巴结的精准取材,第 12、13 组淋巴结发生转移的患者共 39 例,占全部患者的 22.0%,其中 22 例患者第 10、11 组淋巴结未发生转移而单纯是第 12、13 组淋巴结发生了转移,占全组患者的 12.4%。15 例患者的 N 分期由 N0 变为 N1,占全部患者的 8.4%。在这 15 例患者中,9 例患者的 TNM 分期由 I B 期变为了 II A 期,4 例患者由 I A 期变为 II A 期,2 例患者由 II A 期变为 II B 期。

## 讨 论

NSCLC 肺内淋巴结包括第 10~14 组 5 站淋巴结,即肺门淋巴结(第 10 组)、肺叶间淋巴结(第 11 组)、肺叶淋巴结(第 12 组)、肺段淋巴结(第 13 组)以及肺亚段淋巴结(第 14 组)<sup>[8]</sup>。通常来说,第 10、11 组淋巴结较易检出,外科医师在术中往往连同纵隔淋巴结一起清扫或采样。第 12~14 组淋巴结通常需要病理科医师在术后对标本进行精准取材才能检出,但在国内大多数医院的实际临床工作中往往被忽视,因此造成许多患者 N1 淋巴结假阴性。本研究证实,NSCLC 术后病理科医师对肺内第 12、13 组淋巴结进行精准取材具备可行性。同时,我们发现,第 12、13 组淋巴结的转移个数及转移率(138 枚,占 25.9%)均高于第 10、11 组淋巴结(102 枚,占 13.9%),更加证实了 NSCLC 肺内淋巴结精准取材的必要性。

本研究发现在全部 177 例接受根治性手术的 NSCLC 患者中,22.0%的患者出现了第 12、13 组淋巴结的转移;而 12.4%的患者是单纯第 12、13 组淋巴结转移的 N1 患者,这部分患者在既往的常规取材中被认为是阴性。通过 NSCLC 的精准取材,8.4%的患者 TNM 分期发生了改变。鉴于既往研究<sup>[9-10]</sup>已经证实 NSCLC 患者的淋巴结转移数是一项独立的预后因素,我们惊奇地发现,这 177 患者中居然有 22.0%的患者淋巴结转移在常规取材方式

表 1 177 例非小细胞肺癌患者肺内淋巴结精准取材前后 N1 淋巴结检出与转移情况(枚)

取材方法	N1 淋巴结检出数		N1 淋巴结转移数	
	中位数	区间	90%	75%~100%
常规取材(第 10、11 组)	4	0~18	1	0~5
精准取材(第 12、13 组)	2	1~14	2	0~5
常规+精准取材(第 10~13 组)	7	2~24	3	1~7
P 值*	<0.001		<0.001	

注: \* 表示“常规+精准取材”与“常规取材”比较,  $P < 0.001$ 。

表 2 第 12 组淋巴结转移情况分析[例(%)]

指标	未转移组(142 例)	转移组(31 例)	$\chi^2$ 值	P 值
性别			1.893	0.169
男性	77(54.2)	21(67.8)		
女性	65(45.8)	10(32.2)		
年龄			0.015	0.903
≤60 岁	67(47.2)	15(48.4)		
>60 岁	75(52.8)	16(51.6)		
肿瘤位置			30.906	<0.001
左主支气管	3(2.1)	5(16.1)		
左肺上叶	27(19.0)	5(16.1)		
左肺下叶	24(16.9)	3(9.7)		
右主支气管	0(0)	2(6.5)		
右肺上叶	47(33.1)	4(12.9)		
右肺中叶	12(8.5)	8(25.8)		
右肺下叶	29(20.4)	4(12.9)		
手术方式			19.573	<0.001
肺叶	139(97.9)	24(77.4)		
全肺	3(2.1)	7(22.6)		
病理类型			6.438	0.040
鳞癌	44(31.0)	17(54.8)		
腺癌	88(62.0)	13(41.9)		
其他	10(7.0)	1(3.2)		
肿瘤大小			6.762	0.009
>3 cm	47(33.1)	18(58.1)		
≤3 cm	95(66.9)	13(41.9)		
N2			29.611	<0.001
是	17(12.0)	17(54.8)		
否	125(88.0)	14(45.2)		
脉管癌栓			3.473	0.062
是	70(49.3)	21(67.7)		
否	72(50.7)	10(32.3)		

表 3 第 13 组淋巴结转移情况分析[例(%)]

指标	未转移组(89 例)	转移组(24 例)	$\chi^2$ 值	P 值
性别			2.490	0.115
男性	51(57.3)	18(75.0)		
女性	38(42.7)	6(25.0)		
年龄			0.980	0.322
≤60 岁	32(36.0)	11(45.8)		
>60 岁	57(64.0)	13(54.2)		
肿物位置			18.987	0.004
左主支气管	4(4.5)	5(20.8)		
左肺上叶	19(21.3)	3(12.5)		
左肺下叶	13(14.6)	3(12.5)		
右主支气管	0(0)	2(8.3)		
右肺上叶	24(27.0)	7(29.2)		
右肺中叶	7(7.9)	3(12.5)		
右肺下叶	22(24.7)	1(4.2)		
手术方式			13.095	<0.001
肺叶	85(95.5)	17(70.8)		
全肺	4(4.5)	7(29.2)		
病理类型			7.892	0.019
鳞癌	31(34.8)	16(66.7)		
腺癌	50(56.2)	7(29.2)		
其他	8(9.0)	1(1.1)		
肿瘤大小			4.999	0.025
>3 cm	33(37.1)	15(62.5)		
≤3 cm	56(62.9)	9(37.5)		
N2			13.509	<0.001
是	11(12.4)	11(45.8)		
否	78(87.6)	13(54.2)		
脉管癌栓			0.759	0.384
是	43(48.3)	14(66.7)		
否	46(51.7)	10(32.3)		

中无法被检出,而这一数据甚至高于来自临床肿瘤学杂志(*Journal of Clinical Oncology, JCO*)上的一项前瞻性临床研究<sup>[11]</sup>。除此之外,15 例患者的 TNM 分期出现了升期,4 例患者因此需要进行术后辅助化疗。

目前,本研究证实的 NSCLC 术后病理的肺内淋巴结取材不足问题广泛存在。例如,在 ACOSOG Z0030 实验中,外科医师被强制要求清扫或采样第 10、11 组淋巴结,但其 N1 淋巴结的中位检出数也仅为 5~6 枚<sup>[7]</sup>。这一数字高于本研究中的常规取材

方式(4 枚),但结合肺内淋巴结的精准取材后,本研究将这一数字提高到了 8 枚。通过肺内淋巴结的精准取材,不仅提高了 N1 淋巴结的中位检出数,甚至发现 N1 淋巴结的转移率也随之升高,这恰恰证实了常规取材方式对于 N1 淋巴结的取材不足。目前,国内各中心大多存在 N1 淋巴结取材不足的问题,需要在今后的临床工作中加以改善。

本研究发现,NSCLC 患者肺内淋巴结转移同肿瘤大小存在密切关系,这与先前的研究基本一致<sup>[12]</sup>。除此之外,病理类型为鳞癌的患者更容易出

现第 12、13 组淋巴结转移,这与既往研究不尽一致。既往研究往往认为腺癌更容易出现淋巴结转移,因为腺癌多为周围型,淋巴结引流可通过肺内和胸膜下两条通路,这种引流途径的差异导致淋巴结相对转移率高<sup>[13]</sup>。这一差异可能与本组腺癌患者分期较早有关。本研究中腺癌 I 期患者共计 69 例,占全部腺癌患者的 68.3%;而 II~III 期的鳞癌患者共计 40 例,占全部鳞癌患者的 61.5%。由于鳞癌患者多为中心型,因而本研究患者接受全肺切除的中心型肺癌患者的第 12、13 组淋巴结转移率相对较高。

但本研究还存在很多局限性:第一,本研究为回顾性分析,难以避免回顾性研究的所有缺陷。第二,由于肺内第 14 组淋巴结分布过于广泛,难于取材,因此本研究未涉及肺内第 14 组淋巴结,这需要在未来通过更加精确的取材方式加以改善。第三,本研究随访时间尚短,因而尚未纳入生存因素进行分析,NSCLC 肺内淋巴结精准取材与远期生存的关系需要在今后的研究中加以证实。

总之,本研究证实目前国内大多数医院采用的肺癌手术标本常规取材往往遗漏了很多的 N1 淋巴结,这其中一部分可能存在着转移,从而影响着患者 TNM 分期及术后辅助治疗的选择。我们提倡各医院病理科开展 NSCLC 肺内淋巴结的精准取材以提高患者 TNM 分期的准确性。

#### 参 考 文 献

- Gephardt GN, Baker PB. Lung carcinoma surgical pathology report adequacy: a College of American Pathologists Q-Probes study of over 8300 cases from 464 institutions[J]. Arch Pathol Lab Med, 1996, 120(10):922-927.
- Farooq A, Osarogiagbon RU, Allen JW. Accuracy and comprehensiveness of pathology reportage after lung cancer resection[J]. J Clin Oncol, 2009, 27 (suppl):328.
- Varlotto JM, Recht A, Nikolov M, et al. Extent of lymphadenectomy and outcome for patients with stage I nonsmall cell lung cancer[J]. Cancer, 2009, 115(4): 851-858.
- Ludwig MS, Goodman M, Miller DL, et al. Postoperative survival and the number of lymph nodes sampled during resection of node-negative non-small cell lung cancer [J]. Chest, 2005, 128(3): 1545-1550.
- Ou SH, Zell JA. Prognostic significance of the number of lymph nodes removed at lobectomy in stage I A non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2008, 3(8):880-886.
- Osarogiagbon RU, Allen JW, Farooq A, et al. Pathologic lymph node staging practice and stage-predicted survival after resection of lung cancer[J]. Ann Thorac Surg, 2011, 91(5): 1486-1492.
- Darling GE, Allen MS, Decker PA, et al. Number of lymph nodes harvested from a mediastinal lymphadenectomy: results of the randomized, prospective American College of Surgeons Oncology Group Z0030 trial[J]. Chest, 2011, 139(5): 1124-1129.
- Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system[J]. Chest, 2009, 136(1): 260-271.
- Jonnalagadda S, Smith C, Mhango G, et al. The number of lymph node metastases as a prognostic factor in patients with N1 non-small cell lung cancer[J]. Chest, 2011, 140(2): 433-440.
- Wei S, Asamura H, Kawachi R, et al. Which is the better prognostic factor for resected non-small cell lung cancer: the number of metastatic lymph nodes or the currently used nodal stage classification?[J] J Thorac Oncol, 2011, 6(2): 310-318.
- Ramirez RA, Wang CG, Miller LE, et al. Incomplete intrapulmonary lymph node retrieval after routine pathologic examination of resected lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(23): 2823-2828.
- Osarogiagbon RU, Eke R, Sareen S, et al. The impact of a novel lung gross dissection protocol on intrapulmonary lymph node retrieval from lung cancer resection specimens[J]. Ann Diagn Pathol, 2014, 18(4):220-226.
- 林钢,王准,孙晓江,等.可手术非小细胞肺癌淋巴结转移特点及其临床意义[J].中国肿瘤临床,2015(18): 921-925.

(收稿日期:2016-04-10)

(本文编辑:周珠凤)

王峥,石珍亮,韩兴鹏,等.肺内淋巴结精准取材对肺癌患者术后 N 分期的影响[J].中华胸部外科电子杂志,2016,3(2): 107-112.