淋巴结清扫个数对 $T_{1a}N_0$ 期非小细胞肺癌预后的影响

姜婷　温广华　董科　傅健飞　赵天涯　张倩倩

【摘要】 **目的**　探讨淋巴结清扫个数对 $T_{1a}N_0$ 期非小细胞肺癌预后的影响。 **方法**　提取美国国家癌症研究所开发的监测、流行病学和结果(SEER)数据库 1998 至 2011 年接受手术治疗的 $T_{1a}N_0$ 期(肿瘤直径≤10mm 且无淋巴结转移)非小细胞肺癌患者的临床资料。按照手术淋巴结清扫个数分为 3 组,即 A(0 个)、B(1~5 个)和 C(≥6 个)组。随访截止时间为 2011 年,利用 Kaplan-Meier 法和 Cox 比例风险模型分析淋巴结清扫个数对非小细胞肺癌患者预后的影响。 **结果**　不同年龄、病理类型、手术范围、诊断年份的非小细胞肺癌患者淋巴结清扫个数比较,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。A、B、C 组患者 3 年生存率分别为 87.1%、89.4%和 92.2%,5 年生存率分别为 77.3%、83.9%和 86.7%,10 年生存率分别为 66.5%、73.1%和 77.8%。C 组患者预后优于 A 组($P<0.05$);而 B 与 A、C 组预后比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。经 Cox 比例风险模型分析,性别、分化程度是影响 $T_{1a}N_0$ 期非小细胞肺癌患者预后的独立相关因素(均 $P<0.05$);进一步作亚组分析,发现女性亚组中,A、B、C 组患者预后比较,差异无统计学意义($P>0.05$);而男性亚组中,C 组患者明显优于 A、B 组(均 $P<0.05$)。 **结论**　对于 $T_{1a}N_0$ 期非小细胞肺癌患者,淋巴结清扫可改善男性患者的预后,但对女性患者意义不大。

【关键词】 非小细胞癌　淋巴结清扫　手术切除

Effect of lymph node dissection on prognosis of stage $T_{1a}N_0$ non-small cell lung cancer

JIANG Ting, WEN Guanghua, DONG Ke, et al. Department of Nuclear Medicine, Jinhua Central Hospital, Jinhua 321000, China

【Abstract】 **Objective**　To investigate the effect of lymph node dissection on the prognosis of $T_{1a}N_0$ non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods**　Clinical data of patients with $T_{1a}N_0$ NSCLC receiving surgical treatment from 1998 to 2011 were extracted from the Monitoring, Epidemiology and Outcomes (SEER) database developed by the National Cancer Institute. According to the number of lymph node dissected, patients were divided into 3 groups: A (0), B (1-5) and C (≥6) groups. The patients were followed up until 2011. The Kaplan-Meier method and the Cox proportional hazard model were used to analyze the effect of lymph node dissection on the prognosis of NSCLC patients. **Results**　Total 973 patients with stage $T_{1a}N_0$ non-small cell lung cancer were included in the analysis, including 397 males and 576 females aged 23-80 years. There were significant differences in number of lymph node dissected among patients with different ages, pathological types, surgical scope and diagnosis years($P<0.05$). The 3-year survival rates of patients in groups A, B, and C were 87.1%, 89.4%, and 92.2%, respectively. The 5-year survival rates were 77.3%, 83.9%, and 86.7%, respectively. The 10-year survival rates were 66.5%, 73.1%, and 77.8%, respectively. The prognosis of patients in group C was better than that in group A ($P<0.05$). There was no significant difference in the prognosis between groups B and A, between groups B and C ($P>0.05$). Cox proportional hazards model showed that gender and degree of differentiation were independent factors affecting the prognosis of patients ($P<0.05$). Further stratification by gender showed that the prognosis for male patients in group C was significantly better than that in groups B and C (both $P<0.05$), but not for female patients ($P>0.05$). **Conclusion**　In patients with $T_{1a}N_0$ non-small cell lung cancer, lymph node dissection can improve the prognosis of male patients, but it is of little significance for female patients.

【Key words】 Non-small cell lung cancer　Lymph node dissection　Surgical resection

肺癌病死率在恶性肿瘤中居首位[1-3]。最新统计数据表明，近年来肺癌发病率逐年上升但病死率有所下降，这与肺癌早期诊断密切相关[4]。随着高分辨率 CT、正电子发射计算机断层显像的广泛应用,早期肺癌诊断率明显升高[5]。非小细胞肺癌是常见的病理类型,约占全部肺

doi:10.12056/j.issn.1006-2785.2018.40.18.2017-1469

作者单位:321000　金华市中心医院核医学科(姜婷、温广华、董科、赵天涯、张倩倩),肿瘤科(傅健飞)

通信作者:傅健飞,E-mail:nuifu@sina.com

《浙江医学》网址: www.zjyzzs.com

癌的 85%[6]。2017 年 1 月,国际抗癌联盟发布了非小细胞肺癌的 TNM 分期（第 8 版），其中肿瘤直径≤10mm 且无淋巴结转移的肺癌归为 $T_{1a}N_0$ 期。手术是治疗早期肺癌的有效手段,其效果得益于充分的淋巴结清扫[7]。本研究提取美国国家癌症研究所开发的监测、流行病学和结果（SEER）数据库 1998 至 2011 年接受手术治疗的 $T_{1a}N_0$ 期非小细胞肺癌患者的临床资料，以探讨淋巴结清扫个数对其预后的影响。

1 资料和方法

1.1 资料来源和分析 利用 SEER*Stat 软件提取 SEER 数据库中接受手术治疗的 973 例 $T_{1a}N_0$ 期（参照国际抗癌联盟第 8 版 TNM 分期标准）非小细胞肺癌患者的临床资料,其中男 397 例,女 576 例;年龄 23~80 岁。按照手术淋巴结清扫个数分为 3 组,即 A 组(0 个)、B 组(1~5 个)和 C 组(≥6 个)。入组标准:(1)肿瘤直径≤10mm;(2)无淋巴结转移;(3)接受手术治疗。排除标准:(1)淋巴结清扫个数不详;(2)行放射性治疗;(3)病理类型非鳞癌或腺癌;(4)死因不详。提取内容包括患者的诊断年份、年龄、性别、种族、病理类型、婚姻状况、肿瘤位置、肿瘤直径、分化程度、手术切除范围、淋巴结清扫个数、生存时间、死亡原因。淋巴结清扫的原则遵循美国国家综合癌症网络发布的非小细胞肺癌指南,具体到每例患者是否清扫由手术医生决定。肺癌相关生存是本研究的主要终点,其他疾病(非肺癌)引起的事件定义为删失值。

1.2 统计学处理 应用 Stata 12.0 统计软件。计数资料用率表示,组间比较采用 χ^2 检验。利用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线并计算 3、5、10 年生存率。采用 Cox 比例风险模型分析淋巴结清扫个数对非小细胞肺癌患者预后的影响,通过 long-rank 检验得出 *HR* 值及 95%*CI*。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 淋巴结清扫个数与临床资料的关系 不同年龄、病理类型、手术范围、诊断年份的非小细胞肺癌患者淋巴结清扫个数比较,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);不同性别、种族、婚姻状况、肿瘤位置、分化程度、肿瘤直径的非小细胞肺癌患者淋巴结清扫个数比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表 1。

2.2 生存分析 随访截止时间为 2011 年，973 例患者随访时间为 1~188 个月,其中 166 例(17%)患者病死。A、B、C 组患者 3 年生存率分别为 87.1%、89.4% 和 92.2%,5 年生存率分别为 77.3%、83.9%和 86.7%,10 年生存率分别为 66.5%、73.1%和 77.8%。经 Kaplan-Meier 生存曲线分析,C 组患者预后优于 A 组，差异有统计学意义($P<0.05$);而 B 与 A、C 组预后比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见图 1(插页)。

表 1 淋巴结清扫个数与临床资料的关系[例(%)]

临床资料	*n*	A 组 (*n*=201)	B 组 (*n*=351)	C 组 (*n*=421)	χ^2 值	*P* 值
年龄						
≤60 岁	294	40(13.6)	121(41.2)	133(45.2)		
61~70 岁	366	67(18.3)	135(36.9)	164(44.8)	27.815	<0.05
71~80 岁	313	94(30.0)	95(30.4)	124(39.6)		
性别						
女	576	110(19.1)	215(37.3)	251(43.6)	2.309	>0.05
男	397	91(23.0)	136(34.2)	170(42.8)		
种族						
白种人	857	177(20.7)	303(35.3)	377(44.0)		
黑种人	79	17(21.5)	33(41.8)	29(36.7)	2.073	>0.05
其他	37	7(18.9)	15(40.5)	15(40.5)		
病理类型						
腺癌	683	127(18.6)	260(38.1)	296(43.3)	7.249	<0.05
鳞癌	290	74(25.5)	91(31.4)	125(43.1)		
婚姻状况						
已婚	600	121(20.2)	204(34.0)	275(45.8)		
单身	100	22(22.0)	46(46.0)	32(32.0)	7.705	>0.05
离异	273	58(21.2)	101(37.0)	114(41.8)		
肿瘤位置						
上叶	656	137(20.9)	218(33.2)	301(45.9)		
中叶	62	14(22.6)	27(43.5)	21(33.9)	8.293	>0.05
下叶	255	50(19.6)	106(41.6)	99(38.8)		
分化程度						
高分化	217	43(19.8)	83(38.2)	91(42.0)		
中分化	504	100(19.8)	182(36.1)	222(44.1)	1.635	>0.05
低分化	252	58(23.0)	86(34.1)	108(42.9)		
肿瘤直径≤10mm	973	201(20.7)	351(36.1)	421(43.2)	-	-
手术范围						
楔形切除	279	153(54.8)	89(31.9)	37(13.3)		
段切除	52	18(34.6)	24(46.2)	10(19.2)	343.427	<0.05
叶切除	642	30(4.7)	238(37.0)	374(58.3)		
诊断年份						
1998-2006 年	449	104(23.2)	173(38.5)	172(38.3)	8.669	<0.05
2007-2011 年	524	97(18.5)	178(34.0)	249(47.5)		

2.3 影响非小细胞肺癌患者预后的因素分析 Cox 比例风险模型分析结果显示,性别、分化程度是影响 $T_{1a}N_0$ 期非小细胞肺癌患者预后的独立相关因素（均 $P<0.05$);而年龄、种族、病理类型、婚姻状况、肿瘤位置、手术范围、诊断年份、淋巴结清扫个数均与 $T_{1a}N_0$ 期非小细胞肺癌患者预后无关(均 $P>0.05$),见表 2。进一步作亚组分析,发现女性亚组中,A、B、C 组患者预后比较，差异无统计

《浙江医学》网址：www.zjyxzzs.com

学意义($P>0.05$);而男性亚组中,C 组患者明显优于 A、B 组(均 $P<0.05$),见图 2-3(插页)。

表 2 影响非小细胞肺癌患者预后的因素分析

因素	n	单因素分析			多因素分析		
		HR 值	95%*CI*	*P* 值	*HR* 值	95%*CI*	*P* 值
年龄							
≤60 岁	294						
61~70 岁	366	0.959	0.650~1.417	>0.05	0.969	0.654~1.435	>0.05
71~80 岁	313	1.502	1.035~2.179	0.032	1.404	0.955~2.064	>0.05
性别							
女	576						
男	397	1.786	1.317~2.423	<0.05	1.729	1.272~2.351	<0.05
种族							
白种人	857						
黑种人	79	1.248	0.744~2.091	>0.05			
其他	37	0.957	0.392~2.335	>0.05			
病理类型							
腺癌	683						
鳞癌	290	1.140	0.819~1.585	>0.05			
婚姻状况							
已婚	600						
单身	100	0.944	0.557~1.601	>0.05			
离异	273	1.111	0.790~1.564	>0.05			
肿瘤位置							
上叶	656						
中叶	62	0.739	0.361~1.512	>0.05			
下叶	255	0.961	0.675~1.368	>0.05			
分化程度							
高分化	217						
中分化	504	1.893	1.191~3.008	<0.05	1.862	1.171~2.961	<0.05
低分化	252	1.808	1.090~3.001	<0.05	1.775	1.067~2.955	<0.05
手术范围							
楔形切除	279						
段切除	52	1.319	0.719~2.420	>0.05	1.348	0.630~1.501	>0.05
叶切除	642	0.693	0.496~0.968	<0.05	0.781	0.480~1.271	>0.05
诊断年份							
1998-2006 年	449						
2007-2011 年	524	0.811	0.582~1.130	>0.05			
淋巴结清扫个数							
0 个	201						
1~5 个	351	0.759	0.514~1.119	>0.05	1.348	0.731~2.488	>0.05
≥6 个	421	0.600	0.404~0.891	<0.05	0.802	0.530~1.214	>0.05

3 讨论

目前关于 $T_{1a}N_0$ 期非小细胞肺癌是否行淋巴结清扫尚存在争议,对淋巴结清扫个数也无统一标准。Veronesi 等[8]研究表明≤10mm 的非小细胞肺癌极少发生淋巴结转移,无须行淋巴结清扫。也有学者认为<20mm 的非小细胞肺癌不会发生纵隔淋巴结转移[9-10]。本研究多因素分析结果显示,淋巴结清扫并不能提高生存率。可见,对 $T_{1a}N_0$ 期非小细胞肺癌行淋巴结清扫的意义可能有限。但是单因素分析结果显示,淋巴结清扫能提高预后。因此,笔者考虑淋巴结清扫是否在某些亚组中存在一定的意义。于是,笔者对性别进行亚组分析,结果发现在女性亚组中,淋巴结清扫的意义不大;但在男性亚组中,淋巴结清扫(清扫个数≥6 个)可以提高生存率。Gajra 等[11]认为Ⅰ期非小细胞肺癌患者淋巴结清扫个数>6 个,有利于提高生存率,与本研究结果相符。Ludwig 等[12]认为Ⅰ期非小细胞肺癌患者淋巴结清扫个数应达到 11~16 个才能提高生存。结合相关文献,本研究认为对于 $T_{1a}N_0$ 期非小细胞肺癌男性患者,仍需行常规淋巴结清扫,且清扫个数应≥6 个。

综上所述,在 $T_{1a}N_0$ 期非小细胞肺癌患者中,淋巴结清扫可改善男性患者预后,但对女性患者意义不大。但本研究也存在一定问题:(1)只分析了淋巴结清扫个数,并未提及淋巴结清扫范围是否为纵隔;(2)对于<10mm 的肿瘤,是否含有支气管肺泡癌与预后密切相关,而SEER 数据尚不能明确;(3)SEER 数据并未提供手术方式的信息;(4)本研究是一项回顾性研究,可能存在偏倚。

4 参考文献

[1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2):69-90.

[2] Okada M, Sakamoto T, Yuki T, et al. Selective mediastinal lymPhadenectomy for clinico-surgical stage Ⅰ non-small cell lung cancer[J]. Annals of Thoracic Surgery, 2006, 81(3):1028-1032.

[3] 邱郁薇, 吴镜湘, 徐美英. 两种不同手术方式对肺癌患者术后急性疼痛的影响[J]. 上海医学, 2013, 36(10):872-874.

[4] Jemal A, Center MM, Desantis C, et al. Global Patterns of cancer incidence and mortality rates and trends[J]. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 2010, 19(8):1893-1907.

[5] 苏晓东, 王欣, 戎铁华, 等. 纵隔淋巴结清扫对Ⅰ期非小细胞肺癌预后的影响[J]. 中华外科杂志, 2007, 45(22):352-355.

[6] Qiu M, Yang X, Hu J, et al. Predictive value of XPD polymorphisms on platinum-based chemotherapy in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. PloS one, 2013, 8(8):e72251.

[7] Lardinois D, Leyn PD, Schil PV, et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer[J]. European journal of cardio-thoracic surgery, 2006, 30(5): 787-792.

[8] Veronesi G, Maisonneuve P, De Pas TM, et al. Does lung cancer screening with low-dose CT remain promising despite disappointing DANTE results?[J]. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine, 2010, 182(5):720-721.

(下转第 2037 页)

《浙江医学》网址:www.zjyxzz.com