

可手术非小细胞肺癌淋巴结转移特点及其临床意义

林钢^{①②} 王准^② 孙晓江^② 刘金石^② 许亚萍^{①②} 毛伟敏^②

摘要 目的:分析可手术非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)区域淋巴结的转移特点,探讨其在手术淋巴结清扫范围的选择以及术后放射治疗靶区勾画中的意义。方法:回顾性分析浙江省肿瘤医院 2005 年 1 月至 2010 年 12 月 810 例 NSCLC 患者的临床资料,分析区域各组淋巴结转移频度以及肿瘤原发病灶与区域淋巴结转移部位的相关性。结果:NSCLC 区域淋巴结转移与患者年龄、肿瘤大小、组织学类型及肿瘤部位相关(P 值分别为 0.013、0.000、0.009 和 0.000)。不同肿瘤原发部位有不同的淋巴结易转移区域。结论:左肺原发肿瘤中病灶大、组织学类型为腺癌的患者易发生区域淋巴结转移。非小细胞肺癌在纵隔淋巴结的转移中,右上肺癌主要转移至上纵隔 2~4 区;右中肺和右下肺癌主要转移至上纵隔 2~4 区、隆突下;左上肺癌主要转移至上纵隔 2~4 区、主动脉弓下;左下肺癌主要转移至主动脉弓下及隆突下。在手术选择淋巴结清扫范围及术后放射治疗靶区勾画时应特别注意这些淋巴结转移频度较高的区域。

关键词 肺肿瘤 淋巴转移 淋巴结切除术 放射疗法 放射靶区

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2015.18.417

Features of lymph node metastasis in resectable non-small cell lung cancer and their clinical significance

Gang LIN^{1,2}, Zhun WANG², Xiaojiang SUN², Jinshi LIU², Yaping XU^{1,2}, Weimin MAO²

Correspondence to: Yaping XU; E-mail: xuyaping1207@163.com

¹Department of Thoracic Radiotherapy, Zhejiang Cancer Hospital, Zhejiang Key Laboratory of Diagnosis and Treatment Technology on Thoracic Oncology, Hangzhou 310022, China; ²Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China

Abstract Objective: To analyze the characteristics of regional lymph node metastasis in patients with resectable non-small cell lung cancer (NSCLC) and assess its clinical significance in surgical mediastinal lymph dissection and the target volume definition of postoperative radiotherapy. **Methods:** We retrospectively reviewed 810 patients with NSCLC, and analyzed the metastatic frequency of each regional lymph node station as well as the correlation between tumor location and regional lymph node metastases. **Results:** Regional lymph node metastases were significantly associated with the age of patients, histology, tumor size, and tumor location ($P=0.013, 0.000, 0.009$ and 0.000 , respectively). **Conclusion:** The younger patients with left lung adenocarcinomas and large tumor size tended to regional lymph node metastases. The trend of regional lymphatic drainage in the lobes of lung occurred differently. The prior location of involved regional lymph nodes in different lobes of the NSCLC patients was as follows: The station 2-4 for right upper lobe tumors, the station 2-4 and 7 for right middle lobe tumors and right lower lobe tumors, the station 5-6 for left upper lobe tumors, and the station 5-6 and 7 for left lower lobe tumors. We should pay more attention to the regions regarding the higher frequencies of lymph node metastases, when determining the extent of lymph node dissection or delineating the target volume of postoperative radiotherapy for NSCLC patients.

Keywords: lung neoplasm, lymphatic metastasis, lymph node excision, radiotherapy, target volumes

肺癌占目前国内肿瘤发病率和死亡率的第 1 位,其中 85% 肺癌患者为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)。对于可手术患者,手术治疗为首选的治疗方式,但对拒绝手术或疾病局部晚期不适合手术治疗的,放射治疗是其主要治疗方式。无论是手术治疗还是放射治疗,区域淋巴结转

移与否显著影响疾病预后以及治疗方式的选择。关于 NSCLC 区域淋巴结转移规律的研究已有较多报道, Muraoka 等^[1]的研究中发现右上肺癌易发生纵隔第 3 组、第 4 组淋巴结及第 10 组肺门淋巴结转移,右中肺癌易发生第 4 组、第 7 组及第 10 组淋巴结转移,左上肺癌易发生第 5 组、第 6 组及第 10 组淋巴结转

作者单位:①浙江省肿瘤医院胸部放疗科,浙江省胸部肿瘤诊治技术研究重点实验室(杭州市 310022);②温州医科大学

通信作者:许亚萍 xuyaping1207@163.com

移,两侧下叶肺癌易发生第7组、第10组及第11组淋巴结转移,但研究局限于I期NSCLC患者。在Hi-roaki等^[2]研究中发现NSCLC患者纵隔前哨淋巴结位置与肿瘤的部位相关,淋巴由右上叶流向最高或更低气管旁淋巴结,左上肺淋巴由上叶流向主动脉弓下,位置低的肺叶淋巴流向隆突下。目前为止淋巴结转移的规律仍不清楚,外科手术通常采用系统的纵隔淋巴结清扫,认为所有接受手术治疗的NSCLC患者都应该采用系统性淋巴结清扫^[3]。而实际上,目前对NSCLC患者手术的淋巴结清扫方式并不统一^[4],系统性淋巴结清扫术、选择性淋巴结清扫术与肺切除术后淋巴结取样活检之间仍存在争议。NSCLC患者术后放疗靶区的确定在不同临床医生之间也存在很大的差异^[5]。了解和研究NSCLC区域淋巴结转移规律,对术中淋巴结清扫及术后放疗靶区的勾画均有重要的指导意义。本研究主要分析行根治性手术治疗的810例NSCLC患者的区域淋巴结转移特点,探讨肿瘤原发病灶与区域淋巴结转移部位的相关性,旨在更好地指导临床实践。

1 材料与方法

1.1 临床资料

对浙江省肿瘤医院2008年1月至2010年12月行手术治疗的810例NSCLC患者行回顾性分析。入选条件:1)非小细胞肺癌,包括鳞癌、腺癌以及其他类型NSCLC。2)术前未曾行放疗、化疗和免疫治疗。其中男性603例,女性207例;年龄37~82岁,中位年龄61岁。肿瘤部位位于右上肺236例,右中肺45例,右下肺188例,左上肺200例,左下肺141例。鳞癌386例,腺癌381例,其他类型NSCLC为43例。全肺切除30例,肺叶切除780例。依据术后病理结果分期,I A期患者为227例,I B期患者139例,II A期患者179例,II B期患者57例,III A期患者208例。

1.2 分组标准

所有行肺癌根治性术治疗的患者,根据原发肿瘤部位和病理类型分组研究。肿瘤原发部位分为右上肺、右中肺、右下肺、左上肺及左下肺。根据病理类型分为腺癌、鳞癌、其他。

1.3 统计学分析

应用SPSS 21.0软件进行统计学分析。计数资料采用 χ^2 检验。检验水准 α 取单侧0.05, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 淋巴结检查结果

810例患者术中共清扫区域淋巴结2 315组、淋巴结13 771枚,每例患者平均17.0枚。病理结果显

示有377例患者有区域淋巴结转移。其中仅有肺门淋巴结转移的患者为194例;仅有纵隔淋巴结转移而无肺门淋巴结转移的患者为50例;既有肺门淋巴结转移又有纵隔淋巴结转移为133例。总转移率为46.5%(377/810),跳跃性转移率为6.2%(50/810)。

患者年龄、病理类型、肿瘤的大小、肿瘤位置都与NSCLC患者区域淋巴结转移密切相关。年龄越年轻越容易出现区域淋巴结转移;肿瘤病灶越大则区域淋巴结转移率越高;左肺癌患者淋巴转移率明显高于右肺癌患者;患者病理组织学类型为腺癌的淋巴结转移率明显高于鳞癌(表1)。

表1 患者基线临床特征与区域淋巴转移情况
Table 1 Associations of regional lymph node metastasis with the clinicopathological characteristics of patients

Characteristics	Lymph node metastases (n=377)	Positive rate (%)	χ^2	P
Gender				
Male	285	285/603 (47.3)	0.618	0.48
Female	92	92/207 (44.4)		
Age (year)				
≤65	286	286/581 (49.2)	4.920	0.01
>65	91	91/230 (39.6)		
Histology				
Squamous	166	166/386 (43.0)	9.404	0.01
Adenocarcinoma	197	197/381 (51.7)		
Other types	14	14/43 (32.6)		
Tumor size (cm)				
≤2	30	30/124 (24.2)	68.443	<0.01
2~3	78	78/194 (40.2)		
3~5	166	166/305 (54.4)		
5~7	61	61/119 (51.3)		
>7	42	42/68 (61.8)		
Smoking history				
Never	118	118/264 (44.7)	0.537	0.76
Present	145	145/306 (47.4)		
Former	114	114/240 (47.5)		
Tumor location				
Right upper lobe	87	87/236 (36.9)	24.023	<0.01
Right middle lobe	11	11/45 (24.4)		
Right lower lobe	89	89/188 (75.4)		
Left upper lobe	110	110/200 (55.0)		
Left lower lobe	71	71/141 (50.4)		

2.2 各组淋巴结转移频度

810例NSCLC患者各组淋巴结转移频度见表2(由于淋巴结转移至1区患者仅有4例,因此未在此表中列出)。肺门淋巴结转移率为41.2%。上纵隔

2~4、5、6、7、8 区淋巴结转移频度相对较高。

2.3 肿瘤原发部位与淋巴结转移关系

肿瘤不同原发部位的临床病理特征见表 3。810 例 NSCLC 患者的肿瘤原发部位与各区域淋巴结转移率见图 1。各个部位的肺癌在肺门的转移率相似,其中左上肺癌肺门转移的情况更多见。在纵隔淋巴结的转移中,右上肺癌主要转移至上纵隔 2~4 区;右中肺和右下肺癌主要转移至上纵隔 2~4 区、隆突下;左上肺癌主要转移至上纵隔 4 区、主动脉弓下;左下肺癌主要转移至主动脉弓下及隆突下。

表 2 810 例 NSCLC 患者各组淋巴结转移频度

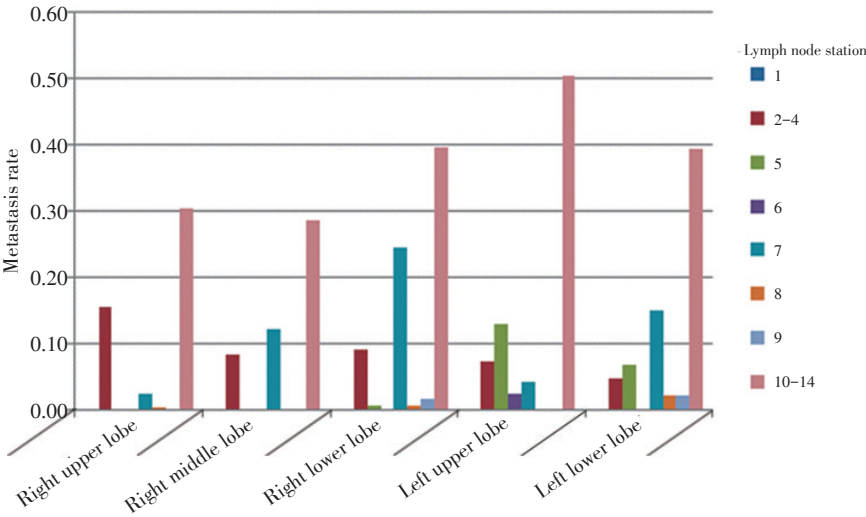
Table 2 Metastatic rate of each lymph node station in 810 non-small cell lung cancer patients

Lymph node station	Groups	Positive groups	Positive rate (%)
2-4 (right lobe)	385	69	17.9
5-6 (left lobe)	290	52	17.9
7	604	90	14.9
8	33	5	15.2
9	203	7	3.4
10-14	794	327	41.2
Total	2 311	550	23.8

表 3 肿瘤部位与临床病理特征的关系

Table 3 Associations of the clinicopathological characteristics with the tumor sites

Characteristics	Right upper lobe	Right middle lobe	Right lower lobe	Left upper lobe	Left lower lobe
Gender					
Male	167	25	142	162	107
Female	69	20	46	38	34
Age (year)					
≤65	173	27	136	149	96
>65	63	18	52	51	45
Histology					
Squamous	85	14	100	111	76
Adenocarcinoma	138	22	78	85	58
Other types	13	9	10	4	7
Tumor size (cm)					
≤2	42	11	28	28	15
2~3	58	12	38	55	31
3~5	90	16	75	73	51
5~7	29	3	32	31	24
>7	17	3	15	13	20
Smoking history					
Never	97	22	58	51	36
Present	83	12	73	80	58
Former	56	11	57	69	47



► 图 1 肺癌原发部位与各区域淋巴结转移率关系
Figure 1 Associations of the regional lymph node metastasis with the primary site of lung cancer

3 讨论

3.1 肺部肿瘤淋巴转移的机制

目前认为癌细胞经淋巴道转移受多个因素的影响,是由多个信号通路,多个细胞因子参与的复杂过程。这些过程大多通过淋巴管数目和管腔的扩增,加大肿瘤细胞与淋巴管的接触概率,或改变现有的淋巴管功能特性,实现促肿瘤的淋巴道转移^[6]。其中肿瘤血管内皮生长因子(VEGF-C)信号转导途径是研究最多和最成熟的信号转导途径,该信号通路在肿瘤的淋巴管生成中起关键作用^[7]。而在 Kim^[8]的研究中,认为区域淋巴结的跳跃性转移可能与淋巴结微转移相关,微转移的发生率 19%,而淋巴结跳跃性转移的发生率约 25%,两者可能存在一定的内在联系。由于目前对淋巴结微转移的检出上存在免疫组织化学技术上的不足,术中前哨淋巴结和 RT-PCR 技术可以提高淋巴结微转移的检出率^[9]。

3.2 影响淋巴结转移的因素

本研究提示在 NSCLC 患者中,肺门淋巴结(第 10~14 区淋巴结)转移率高达 41.2%。这与肺癌淋巴结的转移途径有较大的相关性,经典的淋巴结转移途径是肺内淋巴结首先转移到肺门淋巴结再到纵隔淋巴结。本研究提示腺癌的淋巴结转移率要高于鳞癌(43.0% vs. 50.7%, $P=0.016$)。这一结果的可能解释:1)鳞癌和腺癌本身的组织学差异,造成了其淋巴结转移率的差异。2)由于腺癌多为周围型,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纵隔淋巴结相对转移率高^[10]。因此肺腺癌患者的治疗更应注重系统的纵隔淋巴结清扫和术后纵隔区的照射。Osarogiabon 等^[11]的研究结果也显示,NSCLC 纵隔淋巴结转移与年龄、性别、组织学、T 分期、肿瘤大小相关,与本研究结果基本一致。Topol 等^[12]对 27 具尸体进行解剖,研究肺部支气管肺段淋巴结通过浅表淋巴管跳过肺门淋巴结直接流入纵隔淋巴结的发生率,得出结论男性和女性之间的淋巴转移通路并没有显著差别。

3.3 肺部肿瘤部位和淋巴结转移的关系

左肺癌患者淋巴转移率明显高于右肺癌患者,这与贺政等^[13]的研究有所差别,这有待于进一步的研究确证。说明肺部肿瘤的前哨淋巴结部位与肺部原发肿瘤的部位有关。不同肺叶的病灶有其各自的淋巴结转移特点。本研究中各个部位的肺癌在肺门的转移率相似,其中左上肺癌肺门转移的情况更多见。而在纵隔淋巴结的转移中,右上肺癌主要转移至上纵隔 2~4 区;右中肺和右下肺癌主要转移至上纵隔 2~4 区、隆突下;左上肺癌主要转移至上纵隔 4 区、主动脉弓下;左下肺癌主要转移至主动脉弓下及

隆突下。这些转移规律可能与胸内淋巴回流途径相关。肺部基本的淋巴转移通道主要有两条,分别是发生在肺内的淋巴结转移和发生在纵隔内的淋巴结转移。理论上肺内淋巴结和纵隔淋巴结之间的转移是连续的,由主支气管淋巴结流向奇静脉下缘右侧,再从这个平面上升或下降至胸主动脉的左侧。肺部淋巴结转移过程与肿瘤的部位有很大的关系,不同的肺叶肿瘤,淋巴转移途径不一^[8]。在本研究中,显示中下肺叶 NSCLC 易发生隆突下转移,左肺 NSCLC 还易发生主动脉弓下转移。Kotoulas 等^[14]的研究显示各肺叶肿瘤淋巴结纵隔转移的主要区域如下:左上肺叶肿瘤主要是主动脉弓下淋巴结转移,下(中)肺叶肿瘤主要是食管旁、肺韧带旁转移,中央区域肿瘤主要是主动脉弓下(旁)转移和隆突下转移,这些结果与本文研究结果较为一致。

3.4 淋巴结转移规律在外科手术治疗中的应用

目前外科手术治疗 NSCLC 患者一般选择系统性淋巴结清扫,但系统性淋巴结清扫创伤大,具有一定风险,因而对所有患者是否均行系统淋巴结清扫存在争议。一些学者不主张对 NSCLC 患者常规行系统性淋巴结清扫,主张对合适的病例可行选择性淋巴结清扫或淋巴结采样。这就需要了解 NSCLC 淋巴结转移的规律,在此基础上,对于合适的患者选择合适的淋巴结清扫范围,从而避免肿瘤残留,在减少手术创伤的情况下不降低治疗效果。在 Shapiro 等^[15]的研究中,对早期肺癌患者实行肺叶相关纵隔淋巴结清扫,预后和复发情况与系统淋巴结清扫手术相似,得出对早期 NSCLC 患者进行肺叶相关纵隔淋巴结清扫是可行的。

3.5 淋巴结转移特点在术后放射治疗靶区勾画中的应用

Billiet 等^[16]报道的一项关于Ⅲ期 NSCLC 手术后放疗的荟萃分析研究显示,术后放疗能够显著增加肿瘤局部控制率以及延长患者总生存时间。然而对伴纵隔淋巴结受累的 NSCLC 患者手术完全切除后的术后放疗靶区的确定在不同的临床医生之间是不一致的,有时甚至会有较大的差异^[5]。NSCLC 术后放疗临床靶区一般包括支气管残端和病理检查为阳性的淋巴结区域,此外还包括微转移概率大(>10%)的区域,即同侧肺门、隆突下、患侧下气管旁淋巴结(4R 或 4L)、3A 到主动脉弓顶部、以及左侧肺癌的主动脉弓下^[17]。肺癌淋巴结转移特点的研究有助于对术后放疗靶区的勾画,特别是确定易发生微转移的区域提供依据。在老年及一般情况较差的患者,如不能耐受过大的照射靶区,可优先勾画那些淋巴结转移概率相对较高的区域。另外,在根治性放疗的 NSCLC

中,对于淋巴结转移区域,应该采用广泛的淋巴结区域预防性放疗还是采用选择性的淋巴结区域预防性放疗或者仅行累及野的放疗目前也仍存在争议^[18],淋巴结转移规律的探讨将有助于提高 NSCLC 根治性放疗靶区勾画的精确性。

年轻、原发肿瘤病灶大、病理组织学类型为腺癌的 NSCLC 患者易发生区域淋巴结转移;不同肿瘤原发部位有不同的淋巴结易转移区域,在手术选择淋巴结清扫范围及术后放射治疗确定靶区勾画时,应特别注意这些淋巴结转移频度较高的区域。今后应进一步开展有关根据 NSCLC 淋巴结转移规律确定区域淋巴结清扫范围及术后放射治疗靶区范围的研究。

参考文献

- [1] Muraoka M, Akamine S, Oka T, et al. Sentinel node sampling limits lymphadenectomy in stage I non-small cell lung cancer[J]. Eur J Cardiothoracic Surg, 2007, 32(2):356-361.
- [2] Hiroaki N, Kohno M, Izumi Y, et al. Sentinel nodes in lung cancer: review of our 10-year experience[J]. Surgery Today, 2011, 41(7):889-895.
- [3] Krdzalic G, Mesic D, Iljazovic E, et al. Mediastinal lymph node metastasis pattern in clinically N0 non-small-cell lung cancer patients who underwent surgical resection[J]. Medicinski Arhiv, 2010, 64(6):332-334.
- [4] Liu T, Liu H, Li Y. Systematic lymph node dissection is necessary for T1a non-small cell lung cancer[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2015, 11(1):49-53.
- [5] Spoelstra FO, Senan S, Le Pechoux C, et al. Variations in target volume definition for postoperative radiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer: analysis of an international contouring study[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 76(4):1106-1113.
- [6] Li X, Yang J, Huang G, et al. A study on the relationship between VEGF-C expression and lymphatic metastasis in non-small cell lung cancer[J]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2005, 8(1):28-31.
- [7] Zhang Y, Meng X, Zeng H, et al. Serum vascular endothelial growth factor-C levels: A possible diagnostic marker for lymph node metastasis in patients with primary non-small cell lung cancer[J]. Oncol Letters, 2013, 6(2):545-549.
- [8] Kim AW. Lymph node drainage patterns and micrometastasis in lung cancer[J]. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2009, 21(4):298-308.
- [9] Nwogu CE, Yendamuri S, Tan W, et al. Lung cancer lymph node micrometastasis detection using real-time polymerase chain reaction: correlation with vascular endothelial growth factor expression[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2013, 145(3):702-707.
- [10] Tian JY, Wei DZ, Ma DC, et al. Analysis in lymph node metastasis of non-small cell lung cancer[J]. Chin Oncol, 2012, 22(5):385-388.[田界勇,魏大中,马冬春,等.非小细胞肺癌淋巴结转移规律分析[J].中国癌症杂志,2012,22(5):385-388.]
- [11] 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 Diagnost Pathol, 2014, 18(4):220-226.
- [12] Topol M, Maslon A. The problem of direct lymph drainage of the bronchopulmonary segments into the mediastinal and hilar lymph nodes[J]. Clin Anat, 2009, 22(4):509-516.
- [13] He Z, Zhao JH, Ren HW, et al. Analysis in lymph node metastasis of the 448 lung cancer patients and its clinical significance[J]. Shan Dong Med, 2011, 51(26):72-74.[贺政,赵俊华,任慧雯等.448例肺癌淋巴结转移规律分析及意义[J].山东医药,2011,51(26):72-74]
- [14] Kotoulas CS, Foroulis CN, Kostikas K, et al. Involvement of lymphatic metastatic spread in non-small cell lung cancer according to the primary cancer location[J]. Lung Cancer, 2004, 44(2):183-191.
- [15] Shapiro M, Kadakia S, Lim J, et al. Lobe-specific mediastinal nodal dissection is sufficient during lobectomy by video-assisted thoracic surgery or thoracotomy for early-stage lung cancer[J]. Chest, 2013, 144(5):1615-1621.
- [16] Billiet C, Decaluwe H, Peeters S, et al. Modern post-operative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: a meta-analysis[J]. Radiother Oncol, 2014, 110(1):3-8.
- [17] Kepka L, Bujko K, Bujko M, et al. Target volume for postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: results from a prospective trial[J]. Radiother Oncol, 2013, 108(1):61-65.
- [18] Kong FM, Cuneo KC, Wang L, et al. Patterns of practice in radiation therapy for non-small cell lung cancer among members of the American Society for Radiation Oncology[J]. Pract Radiat Oncol, 2014, 4(2):e133-141.

(2015-04-14 收稿)

(2015-09-06 修回)

(编辑:杨红欣)

作者简介

林钢 专业方向为肿瘤放射治疗。

E-mail: orangeplumage@yahoo.com

