doi:10.11659/jjssx.09E025117

·临床研究·

早期NSCLC患者伴区域淋巴结微转移的危险因素及其对远期预后的影响

张雪梅,程 辉,梁书增,韩 旭,丁 峰,张琮琮,张全进 (淮北市人民医院胸外科,安徽 淮北 235000)

[摘 要] **目的** 探究早期非小细胞肺癌(NSCLC)患者伴区域淋巴结微转移的危险因素,及其对预后的影响。**方法** 回顾性分析2021年3月至2024年3月在我院接受手术切除治疗的120例早期NSCLC患者的临床资料。根据术后区域淋巴结微转移检查结果,将患者分为淋巴结转移组(n=43)和淋巴结未转移组(n=77)。采用单因素分析和多因素*Logistic*回归分析早期NSCLC患者发生区域淋巴结微转移的影响因素,采用*Kaplan-Meier*生存分析法分析区域淋巴结微转移与患者预后的关系。**结果** 多因素*Logistic*回归分析显示,肿瘤位置(中央型)、肿瘤大小(≥2 cm)、T分期(T2期)是影响早期NSCLC患者发生区域淋巴结微转移的独立危险因素(P<0.05)。*Kaplan-Meier*生存分析显示,淋巴结转移组患者的累计总生存率、累计无病生存率低于淋巴结未转移组(P<0.05)。**结论** 肿瘤位置(中央型)、肿瘤大小(≥2 cm)、T分期(T2期)与早期NSCLC患者发生区域淋巴结微转移相关;区域淋巴结微转移会影响早期NSCLC患者的预后,可作为临床筛查预后不良高风险人群的客观指标。

[关键词] 非小细胞肺癌;肿瘤分期;区域淋巴结微转移;危险因素;预后
[中图分类号] R734.2 [文献标志码] A [收稿日期] 2025-09-29

Risk factors for regional lymph node micrometastases in patients with early-stage NSCLC and their influence on long-term prognosis

ZHANG Xue-mei, CHENG Hui, LIANG Shu-zeng, HAN Xu, DING Feng, ZHANG Cong-cong, ZHANG Quan-jin
(Department of Thoracic Surgery, Huaibei People's Hospital, Huaibei Anhui 235000, China)

Abstract: Objective To investigate the risk factors for regional lymph node micrometastases in patients with early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC), and their influence on prognosis. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 120 patients with early-stage NSCLC who received surgical resection at our hospital from March 2021 to March 2024. According to the postoperative examination results of regional lymph node micrometastases, the patients were divided into the lymph node metastasis group (n=43) and the lymph node non-metastasis group (n=77). The influencing factors for regional lymph node micrometastases in patients with early-stage NSCLC were identified by univariate analysis and multivariate *Logistic* regression analysis. The relationship between regional lymph node micrometastases and the prognosis was analyzed by *Kaplan-Meier* survival analysis. **Results** Multivariate *Logistic* regression analysis showed that tumor location (central type), tumor size (≥2 cm), and T stage (T2 stage) were independent risk factors for regional lymph node micrometastases in patients with early-stage NSCLC (P<0.05). The *Kaplan-Meier* survival analysis showed that the cumulative overall survival rate and cumulative disease-free survival rate of patients in the lymph node metastasis group were lower than those in the lymph node non-metastasis group (P<0.05). **Conclusion** The tumor location (central type), tumor size (≥2 cm), and T stage (T2 stage) are independent risk factors for regional lymph node micrometastases in patients with early-stage NSCLC. Regional lymph node micrometastases affect the prognosis of patients with early-stage NSCLC, and can serve as an objective indicator for clinically screening high-risk populations with poor prognosis.

Keywords: non-small cell lung cancer; tumor stage; regional lymph node micrometastasis; risk factor; prognosis

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是临床常见的呼吸道恶性肿瘤,也是病死率最高的恶性肿瘤之一,在NSCLC早期进行治疗干预,有利于改善患者的预后[1]。外科手术切除是早期NSCLC的主要治疗方法,但若患者合并区域淋巴结微转移,其术后复发的风险显著升高,预后较无淋巴结微转移的患者差[2]。有研究显示,明确区域淋巴结微转移的独立危险因素有助于识别淋巴结微转移高危人群,对加强术中规范的淋巴结清扫、改善患者预后具有重要意义[3]。当前,有关NSCLC区域淋巴结微转移的危险因素已有研究报道[4-5],但不同分期患者区域淋巴结微转移的危险因素存在差异,尤其对于早期NSCLC患者,其区域淋巴结微转移的危险因素有待进一步探讨。基于此,本研究分析了早期NSCLC患者伴区域淋巴结微转移的危险因素及其对远期预后的影响,旨在为早期NSCLC的临床诊疗及预后评估提供参考。

[通信作者] 程 辉,E-mail: chenghui2268@163.com

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析2021年3月至2024年3月我院收治的120例早期NSCLC患者的临床资料。纳入标准：①临床检查符合NSCLC的诊断标准[6]，且均经组织病理学检查证实；②首次发现，接受手术切除治疗；③行淋巴结清扫并留取肺门旁、纵隔淋巴结；④TNM分期为Ⅰ~Ⅱ期，且术前影像学检查（胸部高分辨率CT+PET-CT）提示无明确淋巴结转移（cN0期）；⑤肿瘤结节性质为磨玻璃结节、部分实性结节、实性结节；⑥临床资料完整；⑦完成随访。排除标准：①术前接受放疗、化疗、免疫治疗；②病理类型不明确；③多发淋巴结转移；④合并其他恶性肿瘤、自身免疫性疾病或血液疾病；⑤存在远处转移性病变；⑥妊娠期或哺乳期女性。根据术后检查结果，将患者分为淋巴结转移组（n=43）和淋巴结未转移组（n=77）。本研究经我院伦理委员会批准（批准号：PJ2024-L036）。

1.2 方法

1.2.1 淋巴结微转移诊断[7] 所有入组患者均进行了系统性淋巴结清扫。术中获取的淋巴结标本立即送病理科，经10%中性甲醛固定、石蜡包埋后，通过HE染色进行常规病理学检查。由2名及以上具有主治医师及以上职称的病理科医师独立阅片，确认所有送检淋巴结均为转移阴性（pN0）。淋巴结取材遵循系统性清扫原则，重点为沿肿瘤淋巴引流通路的、具有代表性的淋巴结组别，包括叶间淋巴结（第11组）、肺门淋巴结（第10组）及同侧纵隔淋巴结（如第4组、第7组等）。此取材方案旨在覆盖早期NSCLC最常见的淋巴转移途径。进一步采用RT-PCR对HE染色阴性的淋巴结进行分子水平检测。取HE染色阴性的淋巴结组织，提取总RNA，使用RT-PCR检测细胞角蛋白20（cytokeratins 20, CK-20）和黏蛋白1（mucin 1, MUC1）的mRNA表达。若患者淋巴结中CK-20 mRNA或MUC1 mRNA任一指标呈阳性表达，则判定存在区域淋巴结分子水平微转移。

1.2.2 资料收集 收集患者性别、年龄、体质量指数（body mass index，BMI）、吸烟史、肿瘤位置、肿瘤侧别、肿瘤分布、肿瘤大小、病理分型、临床分期（Ⅰ~Ⅱ期）、T分期、术后辅助化疗、术前癌胚抗原（carcinoembryonic antigen, CEA）水平等资料。

1.2.3 预后随访 患者出院后通过门诊或电话随访，随访至患者发生终点事件（总生存期终点：任何原因导致的死亡；无病生存期终点：肿瘤复发、转移或任何原因死亡）或2025年7月31日。记录患者的累计总生存率和无病生存率。

1.3 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件对数据进行分析。计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，2组间比较行独立样本t检验；计数资料以率（%）表示，行χ^2检验，等级资料行秩和检验；区域淋巴结微转移的危险因素分析采用多因素*Logistic*回归分析法；采用*Kaplan-Meier*法进行生存分析，组间差异比较采用*Log-rank* χ^2检验。检验水准α=0.05，P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 影响患者区域淋巴结微转移的单因素分析

2组患者肿瘤位置、肿瘤大小、T分期、术前CEA水平比较，差异有统计学意义（P<0.05）；2组患者其他临床资料比较，差异均无统计学意义（P>0.05），见表1。

2.2 影响患者区域淋巴结微转移的多因素分析

以早期NSCLC患者是否出现区域淋巴结微转移为因变量，以单因素分析中有统计学差异的因素为自变量进行*Logistic*回归分析。结果显示，肿瘤位置（中央型）、肿瘤大小（≥2 cm）、T分期（T2期）是影响早期NSCLC患者发生区域淋巴结微转移的独立危险因素（P<0.05），见表2~3。

2.3 淋巴结微转移与患者预后的关系

*Kaplan-Meier*生存分析显示，淋巴结转移组患者的中位生存时间为18.00个月，中位无病生存时间为15.00个月；淋巴结未转移组患者的中位生存时间为26.00个月，中位无病生存时间为21.00个月。淋巴结转移组患者的累计总生存率（62.79% *vs.* 89.61%）低于淋巴结未转移组（*Log-rank* χ^2=18.602，P<0.001），累计无病生存率（39.53% *vs.* 62.34%）亦低于淋巴结未转移组（*Log-rank* χ^2=6.192，P=0.013），见图1。

3 讨论

NSCLC约占所有肺癌的85%[8]，对于具有切除可能的早期NSCLC患者，外科手术仍是其临床治疗的首选方式。得益于术前对肿瘤分期的精确评估，经外科手术治疗的患者5年累计生存率为60%左右[9]，而区域淋巴结微转移与患者的早期恢复及预后密切相关。在组织病理学上，区域淋巴结微转移通常定义为在常规病理检查阴性的淋巴结中检测到最大直径<0.2 mm的肿瘤细胞团[10-11]。本研究在常规病理检查的基础上，采用RT-PCR技术通过检测上皮源性标志物mRNA，能够在微观层面发现肿瘤细胞的隐匿性播散。

表1 影响患者区域淋巴结微转移的单因素分析[例(%)]

指标		淋巴结转移组(n=43)	淋巴结未转移组(n=77)	χ^2/Z	P
性别	男	30(69.77)	51(66.23)	0.157	0.692
	女	13(30.23)	26(33.77)		
年龄	<55岁	20(46.51)	42(54.55)	0.713	0.398
	≥55岁	23(53.49)	35(45.45)		
BMI	<24 kg/m^2	26(60.47)	53(68.83)	0.859	0.354
	≥24 kg/m^2	17(39.53)	24(31.17)		
吸烟史	有	31(72.09)	52(67.53)	0.269	0.604
	无	12(27.91)	25(32.47)		
肿瘤位置	中央型	15(34.88)	11(14.29)	6.897	0.009
	周围型	28(65.12)	66(85.71)		
肿瘤侧别	左肺	28(65.12)	41(53.25)	1.591	0.207
	右肺	15(34.88)	36(46.75)		
肿瘤分布	上叶	12(27.91)	34(44.16)	3.082	0.079
	中下叶	31(72.09)	43(55.84)		
肿瘤大小	<2 cm	21(48.84)	62(80.52)	12.987	<0.001
	≥2 cm	22(51.16)	15(19.48)		
病理分型	腺癌	26(60.47)	48(62.34)	0.041	0.840
	鳞癌	17(39.53)	29(37.66)		
临床分期	Ⅰ期	33(76.74)	55(71.43)	0.399	0.528
	Ⅱ期	10(23.26)	22(28.57)		
T分期	T1期	28(65.12)	68(88.31)	9.278	0.002
	T2期	15(34.88)	10(11.69)		
术前CEA	<5 ng/mL	24(55.81)	58(75.32)	4.854	0.028
	≥5 ng/mL	19(44.19)	19(24.68)		
术后辅助化疗	是	19(44.19)	25(32.47)	1.632	0.202
	否	24(55.81)	52(67.53)		

表2 赋值

变量	赋值方法
伴区域淋巴结微转移	否=0,是=1
肿瘤位置	周围型=0,中央型=1
肿瘤大小	<2 cm=0,≥2 cm=1
T分期	T1期=0,T2期=1
术前CEA	<5 ng/mL=0,≥5 ng/mL=1

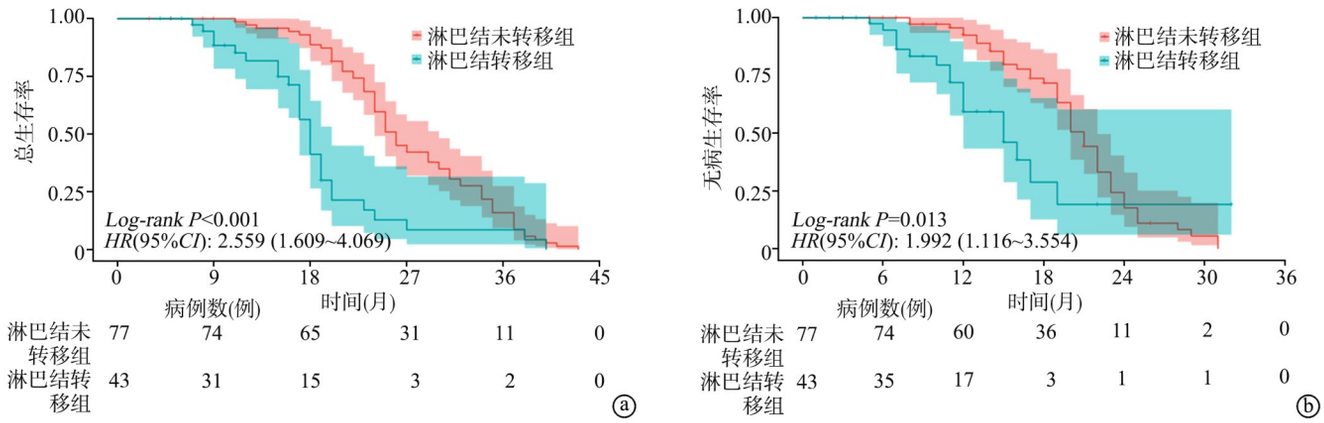
表3 影响患者区域淋巴结微转移的多因素*Logistic*回归分析

变量	β	$S.E$	Waldχ^2	OR	95%CI	P
肿瘤位置	1.122	0.481	5.433	3.070	1.195~10.771	0.020
肿瘤大小	1.607	0.479	11.242	4.989	1.950~12.764	<0.001
T分期	1.421	0.523	7.381	4.142	1.486~11.548	0.007
术前CEA	1.168	0.617	3.591	3.217	0.961~10.771	0.058
常量	−2.688	0.547	24.104	0.068		<0.001

合并区域淋巴结微转移的患者,在肿瘤完全切除后,仍有复发的可能性,故准确识别出区域淋巴结微转移的高危患者,对于早期NSCLC手术方案的选择、预后评估具有重要意义。

本研究分析了早期NSCLC患者伴区域淋巴结微转移的危险因素,结果显示,肿瘤位置(中央型)、肿瘤大小(≥2 cm)、T分期(T2期)是早期NSCLC患者出现区域淋巴结微转移的独立危险因素。分析原因可能是中央型早期NSCLC更容易侵犯N1区域淋巴结,增加了淋巴结微转移风险[12]。因此,临床应关注中央型早期NSCLC患者,尽早对患者淋巴结组织进行分子生物学或免疫组化检测,以明确淋巴结转移情况。国外研究发现,肿瘤越大,患者病程越长,肿瘤周围淋巴管受侵袭的可能性越大,淋巴结转移风险明显增加[13]。但也有研究报道,肿瘤大小与隐匿性淋巴结转移无关[11,14],这可能源于研究人群或检测方法的差异。因此,在临床实践中,对于肿瘤直径≥2 cm的早期NSCLC患者,应高度重视其淋巴结微转移的风险。T2期NSCLC(肿瘤直径3~5 cm、侵犯主支气管或脏层胸膜)通常具有更高的细胞增殖与侵袭活性,本研究及杨燕君等[15]的研究均证实,随着T分期升高,淋巴结微转移风险显著增加。因此,对于术前评估为T2期的患者,术前行胸部高分辨率CT等影像学检查以明确临床T分期至关重要,这不仅是分期的需要,更是识别淋巴结微转移高危人群,指导术中实施更系统淋巴结清扫的重要依据。

本研究进一步分析区域淋巴结微转移与患者预后的关系发现,淋巴结转移患者累计总生存率、无病生存率均低于淋巴结未转移患者,提示区域淋巴结微转移与早期NSCLC患者的生存预后有关。Deng等[16]的研究证实了淋巴结微转移对早期NSCLC患者生存期存在明显影响,合并淋巴结微转移的患者总生存期及无病生存期较无淋巴结微转移患者缩短。因此,对



a:总生存曲线;b:无病生存曲线

图1 患者总生存曲线和无病生存曲线

于早期NSCLC伴局部淋巴结微转移的患者术后需仔细随访,同时考虑术后辅助治疗以提高患者生存质量。

综上,肿瘤位置(中央型)、肿瘤大小(≥2 cm)、T分期(T2期)与早期NSCLC患者发生区域淋巴结微转移密切相关,区域淋巴结微转移会影响早期NSCLC患者的预后,可作为临床筛查预后不良高风险人群的客观指标。

[参考文献]

[1] Theelen WSME, Chen D, Verma V, et al. Pembrolizumab with or without radiotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials[J]. Lancet Respir Med, 2021, 9(5): 467-475. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30391-X.

[2] 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. doi: 10.21037/apm-20-1756.

[3] 申磊磊,云天洋,郭俊唐,等. 左侧非小细胞肺癌4L组淋巴结转移的临床病理学特征及危险因素分析[J]. 南方医科大学学报,2020,40(12): 1793-1798. doi:10.12122/j.issn.1673-4254.2020.12.14.

[4] 李珊珊,许 凝,高 岩,等. T2期非小细胞肺癌N1特点及影响因素分析[J]. 中国胸心血管外科临床杂志,2018,25(3): 293-298. doi:10.7507/1007-4848.201705009.

[5] 蔡 磊,梁津逍,陈 倩,等. 非小细胞肺癌患者N2组淋巴结转移相关因素分析和淋巴结清除范围选择[J]. 中国医师杂志,2019,21(2): 232-234. doi:10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2019.02.018.

[6] Dietel M, Bubendorf L, Dingemans AMC, et al. Diagnostic procedures for non-small-cell lung cancer (NSCLC): recommendations of the European Expert Group[J]. BMJ Open Access, 2016, 71(2): 177-184. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206677.

[7] Kato M, Shiota M, Kimura T, et al. Validation study on the 2 mm diameter cutoff in lymph node-positive cases following radical prostatectomy in accordance with the AJCC/UICC TNM 8th edition: real-world data analysis from a Japanese cohort[J]. Int J Urol, 2024, 31(6):662-669. doi: 10.1111/iju.15434.

[8] 何华钰,强光亮. 可手术切除的非小细胞肺癌新辅助免疫治疗研究进展[J]. 中国微创外科杂志,2025,25(6):372-379. doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2025.06.009.

[9] 孙大强,陈平雁,刘伦旭,等. 11958例Ⅰ~ⅢA期非小细胞肺癌手术患者不同随访方式5年生存率比较的多中心真实世界研究[J]. 中国胸心血管外科临床杂志,2021,28(6):615-622. doi:10.7507/1007-4848.202104103.

[10] 赵炜杰,赵光强. Ⅰ期非小细胞肺癌发生淋巴结微转移的检测与预后研究进展[J]. 医学研究生学报,2019,32(10):1094-1098. doi:10.16571/j.cnki.1008-8199.2019.10.017.

[11] Mitsui S, Tanaka Y, Jimbo N, et al. Programmed death ligand-1 expression and occult lymph node metastasis in non-small cell lung cancer[J]. Thorac Cancer, 2023, 14(18):1774-1781. doi: 10.1111/1759-7714.14922.

[12] 姜冠潮,李 晓,张 康,等. 临床Ⅰ期非小细胞肺癌N1淋巴结转移的危险因素[J]. 中华胸心血管外科杂志,2015,31(3): 161-163. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-4497.2015.03.009.

[13] Kuždżał J, Trybalski Ł, Hauer Ł, et al. Influence of bilateral mediastinal lymph node dissection on survival in non-small cell lung cancer patients-randomized study[J]. Lung Cancer, 2021, 156(1): 140-146. doi: 10.1016/j.lungcan.2021.04.018.

[14] 潘铁成,郑 智,李 军,等. 肺鳞癌、腺癌肿瘤大小与淋巴结转移关系的临床研究[J]. 中国肺癌杂志,2006,9(3):267-269.

[15] 杨燕君,董跃华,魏玉磊,等. pN0期非小细胞肺癌伴淋巴结微转移的临床病理特征及其危险因素分析[J]. 实用医学杂志,2019,35(1): 128-131. doi:10.3969/j.issn.1009-6663.2019.07.022.

[16] Deng XF, Jiang L, Liu QX, et al. Lymph node micrometastases are associated with disease recurrence and poor survival for early-stage non-small cell lung cancer patients: a meta-analysis[J]. J Cardiothorac Surg, 2016, 11(1): 28. doi: 10.1186/s13019-016-0427-x.

(编辑:龙小芬)