

· 论著 ·

肺癌淋巴结微转移灶检测的分期及预后价值

陈乾坤 丁嘉安 高文

【摘要】 目的 通过免疫组织化学的方法检测非小细胞肺癌患者术后常规病理检查为阴性淋巴结的微转移灶,研究其对分期的影响。方法 以行肺癌根治性手术的 39 例患者为对象,采用免疫组织化学角蛋白(CK)染色的方法检测术后常规病理学检查为阴性淋巴结中的微转移灶,研究其检出对分期的影响。结果 在 39 例患者的 90 枚阴性淋巴结中,22 例患者(56.4%)的 26 枚淋巴结(28.89%)检出微转移灶。常规临床分期 N_0 期中,有淋巴结微转移灶患者的生存期(27 个月)与无淋巴结微转移灶者(57 个月)的差异有显著性($P=0.0246$);而 N_0 、 N_1 期有淋巴结微转移灶患者的生存期与 N_2 期无淋巴结微转移灶者的差异无显著性($P=0.93$)。有复发转移(81%)与无复发转移(39%)患者的淋巴结微转移率的差异有显著性($P=0.02$);有、无微转移灶患者的生存期分别为 32 和 48 个月、3 年生存率分别为 35% 和 75% ($P=0.0178$)。结论 目前常规的肿瘤 TMN 分期方法存在一定缺陷,而淋巴结微转移灶的检测将有助于更精确的分期。淋巴结微转移灶的检测可作为非小细胞肺癌患者手术后的一个重要预后指标。

【关键词】 非小细胞肺癌;淋巴结;微转移灶;预后;分期

Detection of micrometastasis in lymph nodes of patients with non-small-cell lung cancer : Its impact on staging and prognosis

CHEN Qiankun, DING Jiaan, GAO Wen. Department of Thoracic Surgery, Shanghai Pulmonology Hospital, Shanghai 200433, China

【Abstract】 Objective This study was designed to estimate the impact on staging by detection of micrometastasis. **Methods** Specimens from 90 regional lymph nodes indicated to be tumor free by conventional histopathologic methods were taken from 39 patients who underwent pulmonary resection for non-small-cell lung cancer(NSCLC). These Specimens were fixed in formalin and embedded in paraffin. CK immunohistochemical staining was used to detect the micrometastatic tumor cells in lymph nodes. **Results** Micrometastasis were found in 26 lymph nodes(28.89%) of 22 patients(56.4%). Comparison between patients with the tumor staged as N_0 or N_1 with nodal micrometastases and control patients with pathologically proved N_2 stage tumor without nodal micrometastases, revealed no statistical difference in total survival period. The duration of survival of patients with micrometastasis was significantly shorter than that of patients without micrometastasis (32 months vs. 48 months, $P=0.0178$). **Conclusion** The conventional TNM staging method has certain drawbacks and is inadequate for precise staging of NSCLC. (Shanghai Med J, 2003, 26, 555-556)

【Key words】 Non-small-cell lung cancer; Lymph node; Micrometastasis; Prognosis; Staging

约 1/4 的非小细胞肺癌(NSCLC)患者能早期明确诊断并行根治性手术,但仍发生复发和转移,表明这些患者在首次治疗前已有肿瘤细胞的播散(微转移灶)。因此,准确判断有无肿瘤细胞早期转移及其转移范围对临床诊断、分期、治疗及预后判断具有重要的临床意义。

资料与方法

一、一般资料

选取 1996~1998 年在我院行肺癌根治术的

39 例患者为研究对象,其中女 7 例,男 32 例。常规淋巴结分期为 N_0 期和 N_1 期 27 例, N_2 期 12 例。肿瘤分期、TNM 分期均符合国际抗癌协会 TNM 分期 1997 年第 4 版的标准。腺癌 14 例,鳞癌 25 例;其中 16 例有转移、复发;12 例肿瘤直径 < 3 cm;21 例存活 3 年。

二、常规病理检查阴性的淋巴结

39 例患者肺癌根治术后摘除所有淋巴结,甲醛固定、石蜡包埋。每个淋巴结均制成 2 片 $5\mu\text{m}$ 厚的连续超薄石蜡切片,其中 1 张先用苏木精-伊红(HE)染色,光镜下读片,再以这些常规方法未能检出肺癌转移灶的淋巴结作为对象,进一步作抗角

蛋白(CK)抗体的免疫组织化学染色。

三、免疫组织化学方法

(一)操作过程 石蜡切片置于 56℃ 烤箱过夜,脱蜡;抗原修复:将其置于 95℃ 微波炉中加热 10 min,再置于 0.01 mmol/L TBS 缓冲液中洗涤至冷却;第一抗体孵育(DAKO 公司产品):鼠抗人细胞 CK 单克隆 MNF116(1:50)滴加后室温下孵育 60 min,置于 4℃ 过夜,TBS 缓冲液洗涤;二抗孵育:滴加 EnvisonTM-HRP(DAKO 公司产品)室温下孵育 60 min, TBS 缓冲液洗涤;显色:滴加 0.05% DAB-H₂O₂ 溶液显色 10 min,流水洗涤,苏木精复染、酒精脱水、二甲苯透明,切片干燥后予中性树胶封固。

(二)染色结果评判标准 只要切片中见到 1 个细胞 CK 染色阳性,即为阳性结果,表明淋巴结中有微转移灶存在^[1]。

三、统计学处理

采用 SPSS 9.0 软件包进行数据处理,百分率的比较采用 Fisher's 精确卡方检验,采用 Kaplan-Meier 乘积限法计算生存率,并绘制生存曲线,Log-rank 法比较生存时间(生存期)。

结 果

本研究中,39 例患者常规组织病理检查阴性的淋巴结共 90 枚,其中 22 例患者(56.4%)的 26 枚淋巴结(28.89%)CK 染色阳性,亦即有肿瘤细胞的播散,表明淋巴结中有肺癌微转移灶存在。淋巴结中有、无微转移灶的平均生存期分别为 32 和 48 个月,差异有显著性($P = 0.0178$),1 年生存率分别为 67% 和 87%,2 年生存率分别为 54% 和 82%,3 年生存率分别为 35% 和 75%。

常规淋巴结分期中,N₀ 期患者阴性淋巴结中有微转移灶者的平均生存期为 27 个月,无微转移灶者为 57 个月,差异有显著性($P = 0.0246$);N₁ 和 N₂ 期患者阴性淋巴结中有微转移灶者的平均生存期为 17 个月,无转移灶者为 42 个月,差异亦有显著性($P = 0.0121$),表明有无微转移灶对患者生存期有明显影响。此外,N₀、N₁ 期有淋巴结微转移灶患者与 N₂ 期无淋巴结微转移灶患者生存期的差异无显著性($P = 0.93$)。

讨 论

CK 在人体中至少有 20 种亚型。CK 6、7、14、

15、16 和 17 在正常支气管上皮细胞中弱表达;而 CK 5、8、18 和 19 在正常肺上皮细胞中强表达。上皮源性肿瘤如鳞癌、腺癌大多为 CK 阳性,在肺腺癌和鳞癌中,CK 5、6、8、14、16、18 和 19 强表达。

常规检查方法如影像学、常规临床组织病理学检查等难以发现肿瘤微转移灶。为检测播散到区域淋巴结中很少量的肿瘤性细胞,可采用大量的连续切片、HE 染色及常规的组织病理学检查。对于常规的肿瘤分期步骤,这种方法既费时又不切实际。因此,采用针对上皮性抗原的抗体敏感免疫组织化学方法检测肺癌患者淋巴结中的微转移灶可能是更合理的选择。

原发肿瘤的转移灶非常小,在常规组织病理学检查中易被遗漏,从而对常规的肿瘤分期产生较大影响。Montain^[2]对术后常规组织病理学和临床检查分期定为无瘤(T₁₋₂、N₀、M₀、R₀)的 NSCLC 患者进行研究,发现约 40% 的患者于术后 24 个月复发。Kazuhito 等采用 p53 检测 NSCLC 患者淋巴结微转移灶,发现 N₀ 期有、无淋巴结微转移灶患者的 5 年生存率分别为 21% 和 87%,差异有显著性。本研究比较 N₀ 期、N₁₋₂ 期淋巴结有、无微转移灶患者的预后,发现有微转移灶患者的生存时间显著降低,而淋巴结有微转移灶的 N₀、N₁ 期与无淋巴结微转移灶的 N₂ 期患者生存期的差异无显著性,表明淋巴结有微转移灶的 N₀、N₁ 期患者的病情与 N₂ 期相当,与 Izbicki 等^[3]的研究结果相同。

目前的常规组织病理分期未考虑肿瘤细胞微转移灶的存在,不能精确地反映患者当前的疾病状态,故应进一步修订 TNM 分期标准。检测淋巴结中微转移灶为精确的肿瘤分期提供了一个很好的策略,对预后也有重要的临床参考价值。

参 考 文 献

- 1 Dobashi K, Sugio K, Osaki T, et al. Micrometastatic p53-positive cells in the lymph nodes of non-small-cell lung cancer: prognostic significance. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1997, 114: 339-346.
- 2 Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest*, 1986, 89(4 Suppl): 225s-233s.
- 3 Izbicki JR, Passlick B, Hosch SB, et al. Mode of spread in the early phase of lymphatic metastasis in non-small-cell lung cancer: significance of nodal micrometastasis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996, 112: 623-630.

(收稿日期:2002-04-23)

(本文编辑:陈蔚)