

Ⅲ期胃癌根治术后预后因素分析及淋巴结转移率对预后的预测价值(附 995 例报告)

周荣健 张恒 束平 王洪山 沈振斌 刘凤林 秦净

复旦大学附属中山医院普通外科, 上海 200032

通信作者: 秦净, Email: qin.jing@zs-hospital.sh.cn

【摘要】 目的 探讨Ⅲ期胃癌根治术后预后因素及淋巴结转移率对预后的预测价值。**方法** 采用回顾性病例对照研究方法。收集 2003 年 1 月至 2014 年 12 月复旦大学附属中山医院收治的 995 例Ⅲ期胃癌患者的临床病理资料;男 690 例,女 305 例;平均年龄为 61 岁,年龄范围为 20~75 岁。根据患者术前辅助检查结果进行临床分期,早期胃癌行 D_{1+} 淋巴结清扫术,进展期胃癌行标准的 D_2 淋巴结清扫术,肿瘤侵犯浆膜行 D_{2+} 淋巴结清扫术。观察指标:(1)治疗情况。(2)随访和生存情况。(3)术后预后因素分析。(4)分层分析:①肿瘤病理学 N 分期分层分析。②淋巴结清扫总数分层分析。③肿瘤病理学 TNM 分期分层分析。(5)受试者工作特征(ROC)曲线。采用门诊和电话方式进行随访,了解患者术后生存情况。随访时间截至至 2016 年 1 月。总体生存时间定义为自手术日期至末次有效随访日期或患者死亡日期。正态分布的计量资料以 $\text{Mean} \pm \text{SD}$ 表示。采用 Kaplan-Meier 法计算生存率和绘制生存曲线,采用 Log-rank 检验进行生存情况分析。采用 COX 比例风险模型进行单因素和多因素分析。采用 ROC 曲线及其曲线下面积(AUC)检验阳性淋巴结数目和淋巴结转移率预测患者预后的准确性。AUC 比较采用 Z 检验。**结果** (1)治疗情况:995 例患者均行胃癌根治术,其中行远端胃切除术 677 例,行近端胃切除术 85 例,行全胃切除术 233 例;行 D_{1+} 淋巴结清扫术 117 例,行 D_2 或 D_{2+} 淋巴结清扫术 878 例。995 例患者淋巴结清扫数目为 (27 ± 12) 枚,阳性淋巴结数目为 (10 ± 9) 枚,淋巴结转移率为 0.41 ± 0.28 。(2)随访和生存情况:995 例患者均获得术后随访,随访时间为 (35 ± 32) 个月。随访期间,995 例患者术后 1、3、5 年总体生存率分别为 77.9%、47.8%、36.2%。(3)术后预后因素分析。单因素分析结果显示:患者的性别、肿瘤组织学类型、脉管癌栓、肿瘤浸润深度、肿瘤病理学 N 分期、淋巴结清扫总数、淋巴结转移率、肿瘤病理学 TNM 分期是影响Ⅲ期胃癌根治术后预后的相关因素(风险比 = 0.817, 1.486, 1.268, 2.173, 1.957, 1.737, 3.357, 2.169, 95% 可信区间为 0.686~0.973, 1.059~2.086, 1.074~1.497, 1.195~3.954, 1.480~2.588, 1.390~2.170, 2.476~4.602, 1.740~2.704, $P < 0.05$)。多因素分析结果显示:患者的性别、肿瘤组织学类型、肿瘤病理学 N 分期、淋巴结清扫总数、淋巴结转移率、肿瘤病理学 TNM 分期是影响Ⅲ期胃癌根治术后预后的独立因素(风险比 = 0.805, 1.476, 0.237, 1.475, 3.811, 3.600, 95% 可信区间为 0.673~0.963, 1.049~2.087, 0.083~0.678, 1.140~1.909, 2.259~6.428, 1.317~9.839, $P < 0.05$)。(4)分层分析。995 例患者术后 1、3、5 年总体生存率:淋巴结转移率 ≤ 0.1 患者分别为 93.7%、69.6%、60.5%, $0.1 < \text{淋巴结转移率} \leq 0.4$ 患者分别为 86.9%、60.6%、44.3%, 淋巴结转移率 > 0.4 患者分别为 64.3%、28.9%、21.0%, 3 者生存情况比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 121.300, P < 0.05$);其中淋巴结转移率 ≤ 0.1 分别与 $0.1 < \text{淋巴结转移率} \leq 0.4$ 、淋巴结转移率 > 0.4 患者的生存情况比较,差异均有统计学意义($\chi^2 = 7.580, 65.320, P < 0.05$); $0.1 < \text{淋巴结转移率} \leq 0.4$ 与淋巴结转移率 > 0.4 患者生存情况比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 80.806, P < 0.05$)。①肿瘤病理学 N 分期分层分析:132 例 N1 期患者的淋巴结转移率平均值为 0.09,将 N1 期患者淋巴结转移率分为 ≤ 0.1 和 > 0.1 两组。108 例淋巴结转移率 ≤ 0.1 患者术后 1、3、5 年总体生存率分别为 92.2%、68.6%、59.1%。24 例淋巴结转移率 > 0.1 患者术后 1、3、5 年总体生存率分别为 79.2%、32.8%、21.9%, 两者生存情况比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 14.499, P < 0.05$)。265 例 N2 期患者的淋巴结转移率平均值为 0.23,将 N2 期患者淋巴结转移率分为 ≤ 0.2 和 > 0.2 两组。138 例淋巴结转移率 ≤ 0.2 患者术后 1、3、5 年总体生存率分别为 92.3%、73.8%、61.0%, 127 例淋巴结转移率 > 0.2 患者术后 1、3、5 年总体生存率分别为 76.5%、40.1%、22.2%, 两者生存情况比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 42.536, P < 0.05$)。598 例 N3 期患者的淋巴结转移率平均值为 0.56,将 N3 期患者淋巴结转移率分为 ≤ 0.4 和 > 0.4 两组。194 例淋巴结转移率 ≤ 0.4 患者术后 1、3、5 年总体生存

率分别为 88.5%、62.8%、47.0%，404 例淋巴结转移率 >0.4 患者术后 1、3、5 年总体生存率分别为 64.3%、29.8%、21.0%，两者生存情况比较，差异有统计学意义($\chi^2=51.860, P<0.05$)。②淋巴结清扫总数分层分析：117 例淋巴结清扫总数 <15 枚患者中仅 7 例淋巴结转移率 ≤ 0.1 ，所以将该亚组患者分为淋巴结转移率 ≤ 0.4 和 >0.4 两组。44 例淋巴结转移率 ≤ 0.4 患者术后 1、3、5 年总体生存率分别为 78.2%、40.0%、28.6%，73 例淋巴结转移率 >0.4 患者术后 1、3、5 年总体生存率分别为 78.1%、18.7%、12.9%，两者生存情况比较，差异有统计学意义($\chi^2=4.727, P<0.05$)。③肿瘤病理学 TNM 分期分层分析：262 例Ⅲa 期胃癌患者中，230 例淋巴结转移率 ≤ 0.4 ，术后 1、3、5 年总体生存率分别为 88.5%、65.0%、54.3%；32 例淋巴结转移率 >0.4 ，术后 1、3、5 年总体生存率分别为 77.5%、35.4%、29.5%，两者生存情况比较，差异有统计学意义($\chi^2=6.132, P<0.05$)。296 例Ⅲb 期胃癌患者中，200 例淋巴结转移率 ≤ 0.4 ，术后 1、3、5 年总体生存率分别为 84.4%、60.7%、42.7%；96 例淋巴结转移率 >0.4 ，术后 1、3、5 年总体生存率分别为 59.9%、26.8%、21.7%，两者生存情况比较，差异有统计学意义($\chi^2=23.699, P<0.05$)。437 例Ⅲc 期胃癌患者中，133 例淋巴结转移率 ≤ 0.4 ，术后 1、3、5 年总体生存率分别为 84.7%、59.9%、38.7%；304 例淋巴结转移率 >0.4 ，术后 1、3、5 年总体生存率分别为 64.0%、27.9%、18.3%，两者生存情况比较，差异有统计学意义($\chi^2=36.215, P<0.05$)。(5) ROC 曲线：分别以阳性淋巴结数目和淋巴结转移率绘制Ⅲ期胃癌根治术后患者总体生存率 ROC 曲线，其 AUC 分别为 0.619 (95% 可信区间为 0.588 ~ 0.649) 和 0.706 (95% 可信区间为 0.677 ~ 0.734)，两者比较，差异有统计学意义($Z=8.842, P<0.05$)。

结论 患者性别、肿瘤组织学类型、肿瘤病理学 N 分期、淋巴结清扫总数、淋巴结转移率、肿瘤病理学 TNM 分期是影响Ⅲ期胃癌根治术后预后的独立因素；在相同肿瘤病理学 N 分期亚组、相同淋巴结清扫总数亚组、相同肿瘤病理学 TNM 分期亚组中，不同淋巴结转移率患者预后存在差异；与肿瘤病理学 N 分期比较，淋巴结转移率预测患者预后更准确。

【关键词】 胃肿瘤；胃切除术；根治术；淋巴结清扫；淋巴结转移率；N 分期；预后

基金项目：上海市科学技术委员会基金(201540047)；上海市浦江人才计划(16PJ1401900)；中山医院科研发展基金(2016ZSFZ60)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.03.010

Prognostic factors of radical gastrectomy for stage III gastric cancer and predictive value of metastatic lymph node ratio for prognosis: a report of 995 cases

Zhou Rongjian, Zhang Heng, Shu Ping, Wang Hongshan, Shen Zhenbin, Liu Fenglin, Qin Jing

Department of General Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Qin Jing, Email: qin.jing@zs-hospital.sh.cn

【Abstract】 **Objective** To investigate the prognostic factors of radical gastrectomy for stage III gastric cancer and predictive value of metastatic lymph node ratio for prognosis. **Methods** The retrospective case-control study was conducted. The clinicopathological data of 995 patients with stage III gastric cancer who were admitted to the Zhongshan Hospital of Fudan University between January 2003 and December 2014 were collected. There were 690 males and 305 females, aged from 20 to 75 years, with an average age of 61 years. After clinical staging according to results of preoperative accessory examinations, patients with early gastric cancer underwent D₁₊ lymphadenectomy, patients with advanced gastric cancer underwent D₂ lymphadenectomy and patients with serosa invasion underwent D₂₊ lymphadenectomy. Observation indicators: (1) treatment situations; (2) follow-up and survival situations; (3) prognostic factors analysis after operation; (4) stratified analysis: ① stratified analysis of tumor pathological N staging; ② stratified analysis of number of lymph node dissected; ③ stratified analysis of tumor pathological TNM staging; (5) receiver operating characteristic (ROC) curve. Patients were followed up using outpatient examination and telephone interview to detect postoperative survival up to January 2016. The overall survival time was from the operation data to last follow-up or time of death. Measurement data with normal distribution were represented as $Mean \pm SD$. The survival rate and curve were respectively calculated and drawn by the Kaplan-Meier method and Log-rank test was used for survival analysis. The COX proportional hazard model was used for univariate and multivariate analysis. The ROC curve and area under curve (AUC) were used to check the accuracy of number of positive lymph nodes and metastatic lymph node ratio for prognosis. Comparison of the AUC was analyzed by the Z test. **Results** (1) Treatment situations: of 995 patients undergoing gastrectomy, 677 underwent distal gastrectomy, 85 underwent proximal gastrectomy, 233 underwent total gastrectomy. There were 117 undergoing D₁₊ lymphadenectomy and 878 undergoing D₂ lymphadenectomy or D₂₊ lymphadenectomy. The number of lymph node dissected, number of positive lymph nodes, metastatic lymph node ratio were 27 ± 12 , 10 ± 9 and 0.41 ± 0.28 , respectively. (2) Follow-up and survival situations: 995 patients were followed up for (35 ± 32) months. During the follow-up, the 1-, 3-, 5-year overall survival rates were 77.9%, 47.8%, 36.2%. (3) Prognostic factors analysis after operation: results of univariate analysis showed that sex, tumor histological type, vascular embolus, degree of tumor invasion, tumor pathological N staging, number of lymph node dissected, metastatic lymph node ratio, tumor pathological TNM staging were related factors affecting prognosis of radical

gastrectomy for stage III gastric cancer (*hazard ratio* = 0.817, 1.486, 1.268, 2.173, 1.957, 1.737, 3.357, 2.169, 95% *confidence interval*: 0.686–0.973, 1.059–2.086, 1.074–1.497, 1.195–3.954, 1.480–2.588, 1.390–2.170, 2.476–4.602, 1.740–2.704, $P < 0.05$). Results of multivariate analysis showed that sex, tumor histological type, tumor pathological N staging, number of lymph node dissected, metastatic lymph node ratio, tumor pathological TNM staging were independent factors affecting prognosis of radical gastrectomy for stage III gastric cancer (*hazard ratio* = 0.805, 1.476, 0.237, 1.475, 3.811, 3.600, 95% *confidence interval*: 0.673–0.963, 1.049–2.087, 0.083–0.678, 1.140–1.909, 2.259–6.428, 1.317–9.839, $P < 0.05$). (4) Stratified analysis: of the 995 patients, the postoperative 1-, 3-, 5-year overall survival rates were 93.7%, 69.6%, 60.5% in the patients with metastatic lymph node ratio ≤ 0.1 , 86.9%, 60.6%, 44.3% in the patients with $0.1 < \text{metastatic lymph node ratio} \leq 0.4$ and 64.3%, 28.9%, 21.0% in the patients with metastatic lymph node ratio > 0.4 , showing a statistically significant difference ($\chi^2 = 121.300$, $P < 0.05$). There were statistically significant differences between patients with metastatic lymph node ratio ≤ 0.1 and patients with $0.1 < \text{metastatic lymph node ratio} \leq 0.4$, between patients with metastatic lymph node ratio ≤ 0.1 and patients with metastatic lymph node ratio > 0.4 ($\chi^2 = 7.580$, 65.320, $P < 0.05$). There was a statistically significant difference between patients with $0.1 < \text{metastatic lymph node ratio} \leq 0.4$ and patients with metastatic lymph node ratio > 0.4 ($\chi^2 = 80.806$, $P < 0.05$).

① Stratified analysis of tumor pathological N staging: the average metastatic lymph node ratio was 0.09 in the 132 stage N1 patients, who were divided into the patients with metastatic lymph node ratio ≤ 0.1 and > 0.1 . The postoperative 1-, 3-, 5-year overall survival rates were 92.2%, 68.6%, 59.1% in the 108 patients with metastatic lymph node ratio ≤ 0.1 and 79.2%, 32.8%, 21.9% in the 24 patients with metastatic lymph node ratio > 0.1 , respectively, showing a statistically significant difference ($\chi^2 = 14.499$, $P < 0.05$). The average metastatic lymph node ratio was 0.23 in the 265 stage N2 patients, who were divided into the patients with metastatic lymph node ratio ≤ 0.2 and > 0.2 . The postoperative 1-, 3-, 5-year overall survival rates were 92.3%, 73.8%, 61.0% in the 138 patients with metastatic lymph node ratio ≤ 0.2 and 76.5%, 40.1%, 22.2% in the 127 patients with metastatic lymph node ratio > 0.2 , respectively, showing a statistically significant difference ($\chi^2 = 42.536$, $P < 0.05$). The average metastatic lymph node ratio was 0.56 in the 598 stage N3 patients, who were divided into the patients with metastatic lymph node ratio ≤ 0.4 and > 0.4 . The postoperative 1-, 3-, 5-year overall survival rates were 88.5%, 62.8%, 47.0% in the 194 patients with metastatic lymph node ratio ≤ 0.4 and 64.3%, 29.8%, 21.0% in the 404 patients with metastatic lymph node ratio > 0.4 , respectively, showing a statistically significant difference ($\chi^2 = 51.860$, $P < 0.05$). ② Stratified analysis of number of lymph node dissected: 7 of 117 patients with the number of lymph node dissected < 15 had metastatic lymph node ratio ≤ 0.1 , who were divided into patients with metastatic lymph node ratio ≤ 0.4 and > 0.4 . The postoperative 1-, 3-, 5-year overall survival rates were 78.2%, 40.0%, 28.6% in the 44 patients with metastatic lymph node ratio ≤ 0.4 and 78.1%, 18.7%, 12.9% in the 73 patients with metastatic lymph node ratio > 0.4 , respectively, showing a statistically significant difference ($\chi^2 = 4.727$, $P < 0.05$). ③ Stratified analysis of tumor pathological TNM staging: of 262 patients with stage IIIa gastric cancer, the postoperative 1-, 3-, 5-year overall survival rates were 88.5%, 65.0%, 54.3% in the 230 patients with metastatic lymph node ratio ≤ 0.4 and 77.5%, 35.4%, 29.5% in the 32 patients with metastatic lymph node ratio > 0.4 , respectively, showing a statistically significant difference ($\chi^2 = 6.132$, $P < 0.05$). Of 296 patients with stage IIIb gastric cancer, the postoperative 1-, 3-, 5-year overall survival rates were 84.4%, 60.7%, 42.7% in the 200 patients with metastatic lymph node ratio ≤ 0.4 and 59.9%, 26.8%, 21.7% in the 96 patients with metastatic lymph node ratio > 0.4 , respectively, showing a statistically significant difference ($\chi^2 = 23.699$, $P < 0.05$). Of 437 patients with stage IIIc gastric cancer, the postoperative 1-, 3-, 5-year overall survival rates were 84.7%, 59.9%, 38.7% in the 133 patients with metastatic lymph node ratio ≤ 0.4 and 64.0%, 27.9%, 18.3% in the 304 patients with metastatic lymph node ratio > 0.4 , respectively, showing a statistically significant difference ($\chi^2 = 36.215$, $P < 0.05$). (5) ROC curve: ROC curves of postoperative overall survival rates in patients with stage III gastric cancer were drawn using the number of positive lymph nodes and metastatic lymph node ratio, of which AUC were 0.619 (95% *confidence interval*: 0.588–0.649) and 0.706 (95% *confidence interval*: 0.677–0.734), showing a statistically significant difference ($Z = 8.842$, $P < 0.05$). **Conclusions** Sex, tumor histological type, tumor pathological N staging, number of lymph node dissected, metastatic lymph node ratio, tumor pathological TNM staging are independent factors affecting prognosis of radical gastrectomy for stage III gastric cancer. There is different prognosis of patients with different metastatic lymph node ratios in the subgroup of the same tumor pathological TNM staging, number of lymph node dissected, tumor pathological TNM staging. Compared with tumor pathological N staging, metastatic lymph node ratio has a more accurate predictive value for prognosis.

[Key words] Gastric neoplasms; Gastrectomy; Radical resection; Lymphadenectomy; Metastatic lymph node ratio; N staging; Prognosis

Fund programs: Program of Shanghai Science and Technology Committee (201540047); Shanghai Pujiang Talent Program (16PJ1401900); Scientific Research and Development Foundation of Zhongshan Hospital (2016ZSFZ60)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.03.010

淋巴结转移是胃癌最常见的转移方式,也是影响胃癌患者预后的重要因素。胃癌根治术中施行合理充分的淋巴结清扫术可明显降低患者术后肿瘤局部复发率,提高术后 5 年生存率^[1-3]。D₂ 淋巴结清扫术已被公认为标准淋巴结清扫方式,要求淋巴结清扫总数 ≥ 15 枚,以获得准确的肿瘤病理学分期^[4]。基于阳性淋巴结数目的 N 分期是评估患者预后的重要指标,但淋巴结转移率对胃癌患者,尤其是相同 N 分期患者预后的预测价值尚无定论。本研究回顾性分析 2003 年 1 月至 2014 年 12 月我科收治的 995 例Ⅲ期胃癌患者的临床病理资料,探讨Ⅲ期胃癌根治术后预后因素及淋巴结转移率对预后的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用回顾性病例对照研究方法。收集 995 例Ⅲ期胃癌患者的临床病理资料,男 690 例,女 305 例;平均年龄为 61 岁,年龄范围为 20~75 岁。本研究符合《赫尔辛基宣言》的要求。患者及家属均签署知情同意书。

1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准:(1)行胃癌根治术。(2)术后病理学检查明确诊断为Ⅲ期胃癌。(3)临床病理资料完整。

排除标准:(1)围术期死亡。(2)残胃癌。(3)临床病理资料缺失。

1.3 手术方法

根据患者术前辅助检查结果进行临床分期,早期胃癌行 D₁₊ 淋巴结清扫术,进展期胃癌行标准的 D₂ 淋巴结清扫术,肿瘤侵犯浆膜行 D₂₊ 淋巴结清扫术。

1.4 观察指标及评价标准

(1)治疗情况:手术方式、淋巴结清扫数目、阳性淋巴结数目、淋巴结转移率(阳性淋巴结数目与淋巴结清扫数目的比值)。(2)随访和生存情况:患者术后 1、3、5 年总体生存率。(3)术后预后因素分析:纳入分析的临床病理因素包括性别、年龄、肿瘤分化程度、肿瘤组织学类型、脉管癌栓、肿瘤浸润深度、肿瘤病理学 N 分期、淋巴结清扫总数、淋巴结转移率、肿瘤病理学 TNM 分期。肿瘤病理学分期参照美国癌症联合会(AJCC)和国际抗癌联盟(UICC)制订的第 7 版胃癌 TNM 分期标准。(4)分层分析:①肿瘤病理学 N 分期分层分析。②淋巴结清扫总数

分层分析。③肿瘤病理学 TNM 分期分层分析。(5)受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线:分别以阳性淋巴结数目和淋巴结转移率绘制Ⅲ期胃癌根治术后患者总体生存率 ROC 曲线,比较其曲线下面积(area under curve, AUC)。

1.5 随访

采用门诊和电话方式进行随访,了解患者术后生存情况。随访时间截至 2016 年 1 月。总体生存时间定义为自手术日期至末次有效随访日期或患者死亡日期。

1.6 统计学分析

应用 SPSS 23.0 统计软件进行分析。正态分布的计量资料以 $\text{Mean} \pm \text{SD}$ 表示。采用 Kaplan-Meier 法计算生存率和绘制生存曲线,采用 Log-rank 检验进行生存情况分析。采用 COX 比例风险模型进行单因素和多因素分析。采用 ROC 曲线及其 AUC 检验阳性淋巴结数目和淋巴结转移率预测患者预后的准确性。AUC 比较采用 Z 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗情况

995 例患者均行胃癌根治术,其中行远端胃切除术 677 例,行近端胃切除术 85 例,行全胃切除术 233 例;行 D₁₊ 淋巴结清扫术 117 例,行 D₂ 或 D₂₊ 淋巴结清扫术 878 例。995 例患者淋巴结清扫数目为 (27 ± 12) 枚,阳性淋巴结数目为 (10 ± 9) 枚,淋巴结转移率为 0.41 ± 0.28 。

2.2 随访和生存情况

995 例患者均获得术后随访,随访时间为 (35 ± 32) 个月。随访期间,995 例患者术后 1、3、5 年总体生存率分别为 77.9%、47.8%、36.2%。

2.3 术后预后因素分析

单因素分析结果显示:患者的性别、肿瘤组织学类型、脉管癌栓、肿瘤浸润深度、肿瘤病理学 N 分期、淋巴结清扫总数、淋巴结转移率、肿瘤病理学 TNM 分期是影响Ⅲ期胃癌根治术后预后的相关因素($P < 0.05$);而年龄、肿瘤分化程度不是影响Ⅲ期胃癌根治术后预后的相关因素($P > 0.05$)。见表 1。

多因素分析结果显示:患者的性别、肿瘤组织学类型、肿瘤病理学 N 分期、淋巴结清扫总数、淋巴结转移率、肿瘤病理学 TNM 分期是影响Ⅲ期胃癌根治术后预后的独立因素($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 影响 995 例Ⅲ期胃癌根治术后患者预后的单因素分析

临床病理因素	赋值	例数	5 年总体生存率(%)	风险比	95%可信区间	P 值
性别						
女	0	305	29.9	0.817	0.686~0.973	<0.05
男	1	690	39.2			
年龄(岁)						
≤60	0	468	38.9	1.137	0.963~1.341	>0.05
>60	1	527	33.7			
肿瘤分化程度						
中高分化	0	100	35.8	0.925	0.711~1.205	>0.05
低分化	1	895	36.2			
肿瘤组织学类型						
腺癌	1	881	36.6	1.486	1.059~2.086	<0.05
黏液腺癌	2	66	42.8			
印戒细胞癌	3	48	19.2			
脉管癌栓						
无	0	566	40.5	1.268	1.074~1.497	<0.05
有	1	429	30.3			
肿瘤浸润深度						
T2 期	1	37	59.5	2.173	1.195~3.954	<0.05
T3 期	2	208	39.7			
T4 期	3	750	34.2			
肿瘤病理学 N 分期						
N1 期	1	132	53.3	1.957	1.480~2.588	<0.05
N2 期	2	265	41.7			
N3 期	3	598	29.9			
淋巴结清扫总数(枚)						
≥15	0	878	38.7	1.737	1.390~2.170	<0.05
<15	1	117	21.4			
淋巴结转移率						
≤0.1	1	136	60.5	3.357	2.476~4.602	<0.05
>0.1 且 ≤0.4	2	427	44.3			
>0.4	3	432	21.0			
肿瘤病理学 TNM 分期						
Ⅲ a 期	1	262	52.1	2.169	1.740~2.704	<0.05
Ⅲ b 期	2	296	36.4			
Ⅲ c 期	3	437	26.4			

注:肿瘤病理学分期参照美国癌症联合会(AJCC)和国际抗癌联盟(UICC)制订的第 7 版胃癌 TNM 分期标准

表 2 影响 995 例Ⅲ期胃癌根治术后患者预后的多因素分析

临床病理因素	b 值	标准误	Wald 值	风险比	95%可信区间	P 值
性别	-0.217	0.091	5.635	0.805	0.673~0.963	<0.05
肿瘤组织学类型	0.389	0.174	4.980	1.476	1.049~2.087	<0.05
脉管癌栓	0.108	0.086	1.563	1.114	0.941~1.320	>0.05
肿瘤浸润深度	-0.448	0.594	0.568	0.639	0.200~2.047	>0.05
肿瘤病理学 N 分期	-1.439	0.536	7.217	0.237	0.083~0.678	<0.05
淋巴结清扫总数	0.389	0.132	8.721	1.475	1.140~1.909	<0.05
淋巴结转移率	1.338	0.267	25.144	3.811	2.259~6.428	<0.05
肿瘤病理学 TNM 分期	1.281	0.513	6.236	3.600	1.317~9.839	<0.05

注:肿瘤病理学分期参照美国癌症联合会(AJCC)和国际抗癌联盟(UICC)制订的第 7 版胃癌 TNM 分期标准

2.4 分层分析

995 例患者术后 1、3、5 年总体生存率:淋巴结转移率 ≤ 0.1 患者分别为 93.7%、69.6%、60.5%, $0.1 < \text{淋巴结转移率} \leq 0.4$ 患者分别为 86.9%、60.6%、44.3%, > 0.4 患者分别为 64.3%、28.9%、21.0%,3 者生存情况比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 121.300, P < 0.05$);其中淋巴结转移率 ≤ 0.1 分别与 $0.1 < \text{淋巴结转移率} \leq 0.4$ 、 > 0.4 患者的生存情况比较,差异均有统计学意义($\chi^2 = 7.580, 65.320, P < 0.05$); $0.1 < \text{淋巴结转移率} \leq 0.4$ 与 > 0.4 患者生存情况比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 80.806, P < 0.05$)。见图 1。

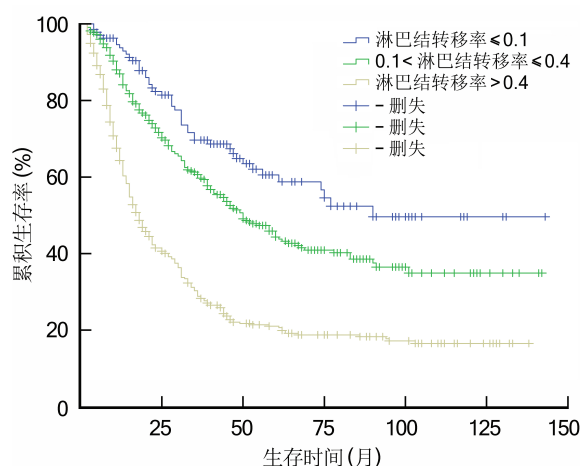


图1 不同淋巴结转移率Ⅲ期胃癌患者行胃癌根治术后总体生存曲线

2.4.1 肿瘤病理学 N 分期分层分析:132 例 N1 期患者的淋巴结转移率平均值为 0.09,将 N1 期患者淋巴结转移率分为 ≤ 0.1 和 > 0.1 两组。108 例淋巴结转移率 ≤ 0.1 患者术后 1、3、5 年总体生存率分别为 92.2%、68.6%、59.1%。24 例淋巴结转移率 > 0.1 患者术后 1、3、5 年总体生存率分别为 79.2%、32.8%、21.9%,两者生存情况比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 14.499, P < 0.05$)。见图 2。

265 例 N2 期患者的淋巴结转移率平均值为 0.23,将 N2 期患者淋巴结转移率分为 ≤ 0.2 和 > 0.2 两组。138 例淋巴结转移率 ≤ 0.2 患者术后 1、3、5 年总体生存率分别为 92.3%、73.8%、61.0%,127 例淋巴结转移率 > 0.2 患者术后 1、3、5 年总体生存率分别为 76.5%、40.1%、22.2%,两者生存情况比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 42.536, P < 0.05$)。见图 3。

598 例 N3 期患者的淋巴结转移率平均值为 0.56,将 N3 期患者淋巴结转移率分为 ≤ 0.4 和 > 0.4

两组。194 例淋巴结转移率 ≤ 0.4 患者术后 1、3、5 年总体生存率分别为 88.5%、62.8%、47.0%,404 例淋巴结转移率 > 0.4 患者术后 1、3、5 年总体生存率分别为 64.3%、29.8%、21.0%,两者生存情况比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 51.860, P < 0.05$)。见图 4。

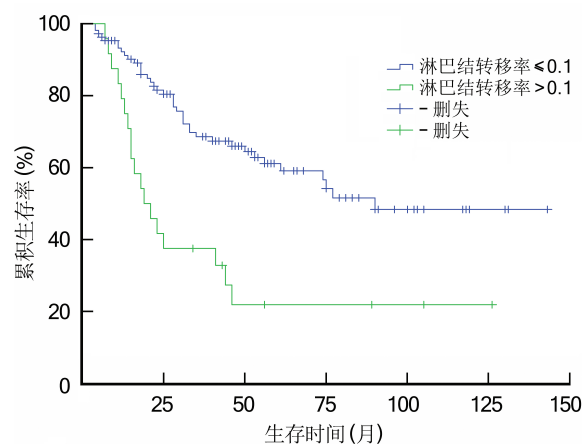


图2 132 例 N1 期不同淋巴结转移率Ⅲ期胃癌患者行胃癌根治术后总体生存曲线

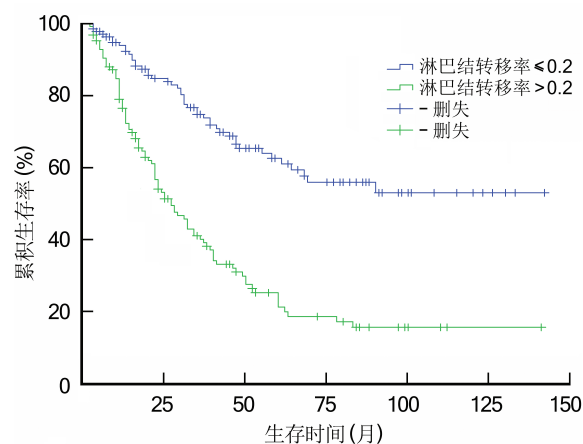


图3 265 例 N2 期不同淋巴结转移率Ⅲ期胃癌患者行胃癌根治术后总体生存曲线

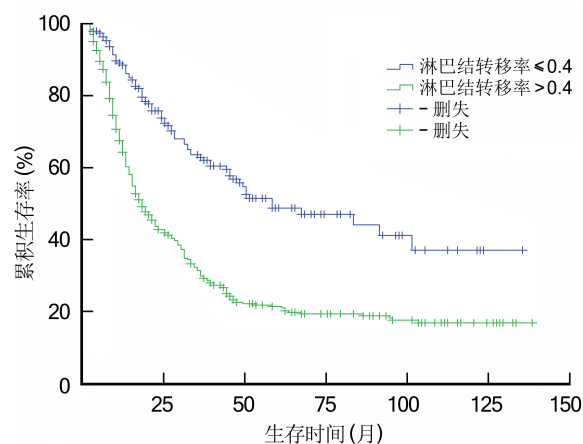


图4 598 例 N3 期不同淋巴结转移率Ⅲ期胃癌患者行胃癌根治术后总体生存曲线

2.4.2 淋巴结清扫总数分层分析:117 例淋巴结清扫总数 <15 枚患者中仅 7 例淋巴结转移率 ≤ 0.1 ,所以将该亚组患者分为淋巴结转移率 ≤ 0.4 和 >0.4 两组。44 例淋巴结转移率 ≤ 0.4 患者术后 1、3、5 年总体生存率分别为 78.2%、40.0%、28.6%,73 例淋巴结转移率 >0.4 患者术后 1、3、5 年总体生存率分别为 78.1%、18.7%、12.9%,两者生存情况比较,差异有统计学意义($\chi^2=4.727, P<0.05$)。见图 5。

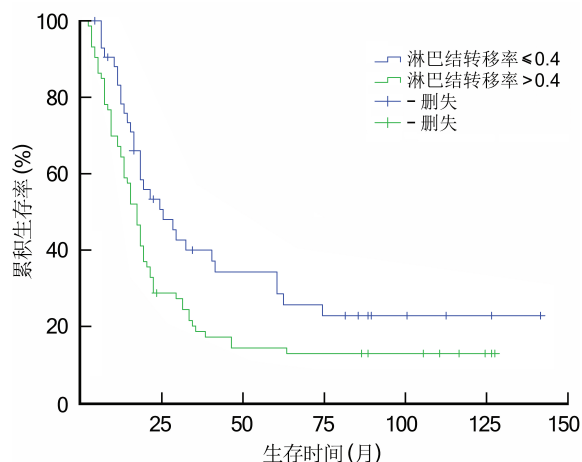


图 5 117 例淋巴结清扫总数 <15 枚不同淋巴结转移率Ⅲ期胃癌患者行胃癌根治术后总体生存曲线

2.4.3 肿瘤病理学 TNM 分期分层分析:262 例Ⅲa 期胃癌患者中,230 例淋巴结转移率 ≤ 0.4 ,术后 1、3、5 年总体生存率分别为 88.5%、65.0%、54.3%;32 例淋巴结转移率 >0.4 ,术后 1、3、5 年总体生存率分别为 77.5%、35.4%、29.5%,两者生存情况比较,差异有统计学意义($\chi^2=6.132, P<0.05$)。见图 6。

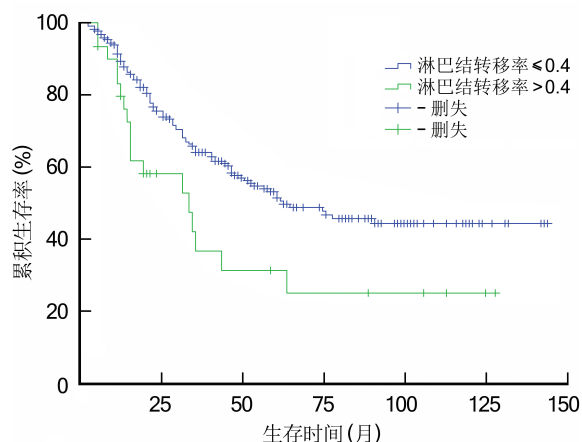


图 6 262 例不同淋巴结转移率Ⅲa 期胃癌患者行胃癌根治术后总体生存曲线

296 例Ⅲb 期胃癌患者中,200 例淋巴结转移率 ≤ 0.4 ,术后 1、3、5 年总体生存率分别为 84.4%、

60.7%、42.7%;96 例淋巴结转移率 >0.4 ,术后 1、3、5 年总体生存率分别为 59.9%、26.8%、21.7%,两者生存情况比较,差异有统计学意义($\chi^2=23.699, P<0.05$)。见图 7。

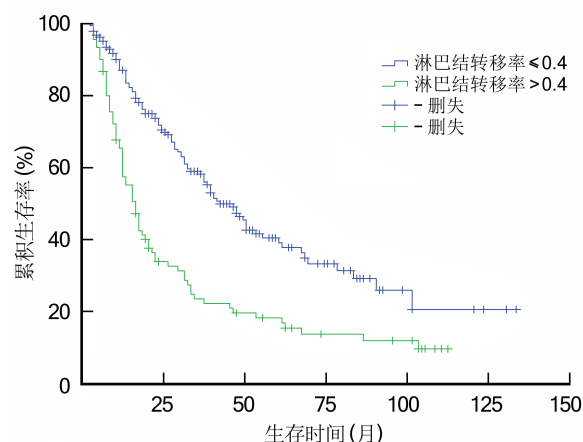


图 7 296 例不同淋巴结转移率Ⅲb 期胃癌患者行胃癌根治术后总体生存曲线

437 例Ⅲc 期胃癌患者中,133 例淋巴结转移率 ≤ 0.4 ,术后 1、3、5 年总体生存率分别为 84.7%、59.9%、38.7%;304 例淋巴结转移率 >0.4 ,术后 1、3、5 年总体生存率分别为 64.0%、27.9%、18.3%,两者生存情况比较,差异有统计学意义($\chi^2=36.215, P<0.05$)。见图 8。

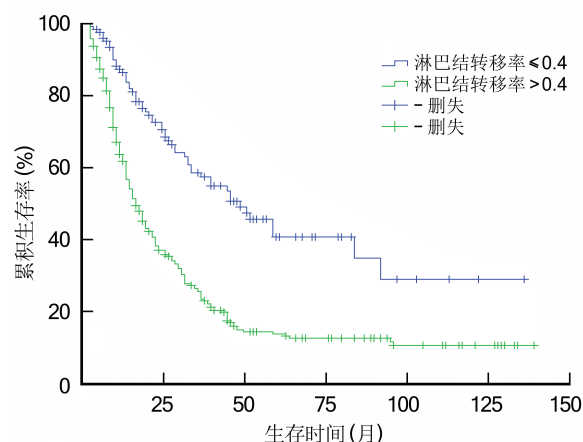


图 8 437 例不同淋巴结转移率Ⅲc 期胃癌患者行胃癌根治术后总体生存曲线

2.5 ROC 曲线

分别以阳性淋巴结数目和淋巴结转移率绘制Ⅲ期胃癌根治术后患者总体生存率 ROC 曲线,其 AUC 分别为 0.619 (95% 可信区间为 0.588 ~ 0.649) 和 0.706 (95% 可信区间为 0.677 ~ 0.734),两者比较,差异有统计学意义($Z=8.842, P<0.05$)。见图 9。

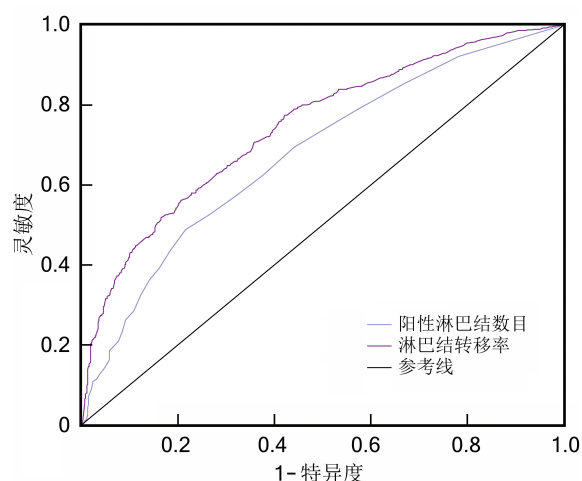


图9 以阳性淋巴结数目和淋巴结转移率绘制 995 例Ⅲ期胃癌患者行胃癌根治术后总体生存率受试者特征工作曲线

3 讨论

淋巴结转移是胃癌最常见的转移方式,也是肿瘤局部复发的重要因素。淋巴结清扫是胃癌根治术的重要步骤。目前基于阳性淋巴结数目建立 N 分期从而预测患者预后已被广泛应用于临床^[5]。但 N 分期存在不足,如相同 N 分期患者预后存在差异,因淋巴结清扫总数不足导致 N 分期不准确等^[6]。近年来,多项研究结果表明:淋巴结清扫总数与阳性淋巴结数目同样对胃癌患者预后具有重要预测价值^[7-9]。淋巴结转移率将淋巴结清扫总数与阳性淋巴结数目结合,可反映更多临床信息,被认为是预测胃癌患者预后更可靠的工具,且可降低分期偏倚风险^[10-12]。多项研究分析了淋巴结转移率对不同肿瘤患者预后的预测价值,其结果表明:淋巴结转移率比阳性淋巴结数目价值更高^[13-15]。

D₁ 淋巴结清扫术在西方国家常用,因淋巴结清扫总数少于美国国立综合癌症网络(NCCN)指南推荐的 15 枚,患者 N 分期可能存在降期或偏倚,不能准确预测患者预后。Kutlu 等^[16]将 9 357 例西方国家胃癌患者按淋巴结转移率以 0、1%~20%、21%~50%、51%~100% 分为 4 组,其生存分析结果显示:与 N 分期比较,基于淋巴结转移率的分期更能准确预测患者预后,且对淋巴结清扫总数不足的患者有效。Sun 等^[17]的研究纳入了 2 159 例中国胃癌患者,其结果显示:淋巴结转移率可显著降低因淋巴结清扫总数不足导致的 N 分期偏倚风险。同样,韩国 Kong 等^[18]的研究纳入了 8 949 例行胃癌根治术的 T1~T4a 期患者,其结果显示:无论淋巴结清扫总数多少,基于淋巴结转移率的分期都比 N 分期更能准

确预测患者预后,且可降低分期偏倚风险;淋巴结清扫总数越多,基于淋巴结转移率的分期预测患者预后越准确。Alatengbaolide 等^[19]的研究亦得出相似结论。本研究结果显示:淋巴结转移率是影响Ⅲ期胃癌根治术后预后的独立因素;在 N1 期、N2 期、N3 期、淋巴结清扫总数<15 枚、Ⅲa 期、Ⅲb 期、Ⅲc 期患者亚组中,不同淋巴结转移率患者预后比较,差异均有统计学意义。这提示相同 N 分期患者中,不同淋巴结转移率患者预后仍存在差异。本研究进一步绘制基于阳性淋巴结数目和淋巴结转移率的Ⅲ期胃癌根治术后总体生存率 ROC 曲线,其结果显示:后者 AUC 更大,提示其预测患者预后的灵敏度和特异度更高。

此外,基于阳性淋巴结数目和淋巴结转移率分期对残胃癌患者预后的预测价值尚不明确。Nakagawa 等^[20]的研究将 191 例残胃癌患者按淋巴结转移率以 0、>0 且<0.1、0.1~0.4、>0.4 分为 4 组,其结果显示:与 N 分期比较,基于淋巴结转移率分期预测患者预后并无明显优势。本研究未纳入残胃癌患者。

早期胃癌患者发生淋巴结转移比例较小,多为 N1 期患者,基于淋巴结转移率分期预测预后的价值有待探讨。Kunisaki 等^[21]纳入 1 472 例行胃癌根治术早期胃癌患者的研究结果显示:基于淋巴结转移率分期与 N 分期具有同样准确的预后预测价值,且前者可降低 N 分期中的分期偏倚风险。这提示与 N 分期比较,基于淋巴结转移率分期对早期胃癌患者预测预后仍有优势。

但基于淋巴结转移率的分期也存在不足,如不同研究虽获得相似结论,但采用的分组标准不尽相同,无法统一,各研究间无法相互比较,尚需不断完善和改进。本研究中,为比较相同肿瘤病理学 N 分期中不同淋巴结转移率预测患者预后,分别采用淋巴结转移率 0.1、0.2、0.4 为界值,以避免选择偏移。因此,不同的研究常会根据淋巴结转移率的分布,采用不同的分组标准。

综上,患者性别、肿瘤组织学类型、肿瘤病理学 N 分期、淋巴结清扫总数、淋巴结转移率、肿瘤病理学 TNM 分期是影响Ⅲ期胃癌根治术后预后的独立因素;在相同肿瘤病理学 N 分期亚组、相同淋巴结清扫总数亚组、相同肿瘤病理学 TNM 分期亚组中,不同淋巴结转移率患者预后存在差异;与 N 分期比较,淋巴结转移率预测患者预后更准确。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Biondi A, Persiani R, Cananzi F, et al. R0 resection in the treatment of gastric cancer: Room for improvement [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16 (27) : 3358-3370. DOI: 10.3748/wjg.v16.i27.3358.
- [2] 王俊江, 李晓武, 冯兴宇, 等. 腹腔镜和开腹 D₂ 胃癌根治术淋巴结清扫效果分析 [J]. *中华消化外科杂志*, 2017, 16 (11) : 1144-1148. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.11.014.
- [3] 季加孚, 陕飞. 中国胃癌外科发展的机遇与挑战 [J]. *中华消化外科杂志*, 2018, 17 (1) : 18-21. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.01.005.
- [4] Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, et al. Gastric Cancer, Version 3. 2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*: JNCCN, 2016, 14 (10) : 1286-1312. DOI: 10.6004/jnccn.2016.0137.
- [5] Katai H, Yoshimura K, Maruyama K, et al. Evaluation of the new international union against cancer TNM staging for gastric carcinoma [J]. *Cancer*, 2000, 88 (8) : 1796-1800. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(20000415)88:8<1796::AID-CNCR6>3.3.CO;2-U.
- [6] Bando E, Yonemura Y, Taniguchi K, et al. Outcome of ratio of lymph node metastasis in gastric carcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2002, 9 (8) : 775-784. DOI: 10.1007/BF02574500.
- [7] Zheng G, Feng F, Guo M, et al. Harvest of at least 23 lymph nodes is indispensable for stage n3 gastric cancer patients [J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24 (4) : 998-1002. DOI: 10.1245/s10434-016-5667-4.
- [8] Woo Y, Goldner B, Ituarte P, et al. Lymphadenectomy with optimum of 29 lymph nodes retrieved associated with improved survival in advanced gastric cancer: a 25,000-patient international database study [J]. *J Am Coll Surg*, 2017, 224 (4) : 546-555. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.12.015.
- [9] Smith DD, Schwarz RR, Schwarz RE. Impact of total lymph node count on staging and survival after gastrectomy for gastric cancer: Data from a large US-population database [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23 (28) : 7114-7124. DOI: 10.1200/jco.2005.14.621.
- [10] Wang J, Dang P, Raut CP, et al. Comparison of a lymph node ratio-based staging system with the 7th AJCC system for gastric cancer: analysis of 18,043 patients from the SEER database [J]. *Ann Surg*, 2012, 255 (3) : 478-485. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31824857e2.
- [11] Nitti D, Marchet A, Olivieri M, et al. Ratio between metastatic and examined lymph nodes is an independent prognostic factor after D2 resection for gastric cancer: Analysis of a large European monoinstitutional experience [J]. *Ann Surg Oncol*, 2003, 10 (9) : 1077-1085. DOI: 10.1245/Aso.2003.03.520.
- [12] Komatsu S, Ichikawa D, Nishimura M, et al. Evaluation of prognostic value and stage migration effect using positive lymph node ratio in gastric cancer [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2017, 43 (1) : 203-209. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.08.002.
- [13] Lu YJ, Lin PC, Lin CC, et al. The impact of the lymph node ratio is greater than traditional lymph node status in stage III colorectal cancer patients [J]. *World J Surg*, 2013, 37 (8) : 1927-1933. DOI: 10.1007/s00268-013-2051-4.
- [14] Bai LS, Chen C, Gong YP, et al. Lymph node ratio is more predictive than traditional lymph node stratification in lymph node positive invasive breast cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14 (2) : 753-757.
- [15] Medina-Franco H, Cabrera-Mendoza F, Almaguer-Rosales S, et al. Lymph Node Ratio as a Predictor of Survival in Gastric Carcinoma [J]. *Am Surgeon*, 2013, 79 (3) : 284-289.
- [16] Kutlu OC, Watchell M, Dissanaika S. Metastatic lymph node ratio successfully predicts prognosis in western gastric cancer patients [J]. *Surg Oncol*, 2015, 24 (2) : 84-88. DOI: 10.1016/j.suronc.2015.03.001.
- [17] Sun Z, Zhu GL, Lu C, et al. The impact of N-ratio in minimizing stage migration phenomenon in gastric cancer patients with insufficient number or level of lymph node retrieved: results from a Chinese mono-institutional study in 2159 patients [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20 (5) : 897-905. DOI: 10.1093/annonc/mdn707.
- [18] Kong SH, Lee HJ, Ahn HS, et al. Stage migration effect on survival in gastric cancer surgery with extended lymphadenectomy the reappraisal of positive lymph node ratio as a proper n-staging [J]. *Ann Surg*, 2012, 255 (1) : 50-58. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31821d4d75.
- [19] Alatengbaolide, Lin DP, Li YM, et al. Lymph node ratio is an independent prognostic factor in gastric cancer after curative resection (R0) regardless of the examined number of lymph nodes [J]. *Am J Clin Oncol*, 2013, 36 (4) : 325-330. DOI: 10.1097/COC.0b013e318246b4e9.
- [20] Nakagawa M, Choi YY, An JY, et al. Staging for remnant gastric cancer: the metastatic lymph node ratio vs. the UICC 7th Edition System [J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23 (13) : 4322-4331. DOI: 10.1245/s10434-016-5390-1.
- [21] Kunisaki C, Makino H, Akiyama H, et al. Clinical significance of the metastatic lymph-node ratio in early gastric cancer [J]. *J Gastrointest Surg*, 2008, 12 (3) : 542-549. DOI: 10.1007/s11605-007-0239-3.

(收稿日期: 2018-12-06)

本文引用格式

周荣健, 张恒, 束平, 等. III 期胃癌根治术后预后因素分析及淋巴结转移率对预后的预测价值 (附 995 例报告) [J]. *中华消化外科杂志*, 2019, 18 (3) : 250-258. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.03.010.

Zhou Rongjian, Zhang Heng, Shu Ping, et al. Prognostic factors of radical gastrectomy for stage III gastric cancer and predictive value of metastatic lymph node ratio for prognosis: a report of 995 cases [J]. *Chin J Dig Surg*, 2019, 18 (3) : 250-258. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.03.010.