

进展期胃癌术后早期复发的临床病理因素分析

刘洵祺^{1,2},熊海林²,李俊²,何樱²,袁霞²

(1.中山大学,广东 广州 510006;2.中山大学附属惠州医院,广东 惠州 516001)

摘要: [目的] 探讨进展期胃癌术后复发的时间和影响因素。[方法] 回顾性分析 155 例进展期胃癌术后复发患者的临床病理资料,采用 χ^2 检验进行单因素分析,Logistic 回归进行多因素分析进展期胃癌患者术后复发的相关因素。[结果] 155 例患者平均复发时间为术后 12.6 个月。其中早期复发(距首次手术 ≤ 1 年)94 例(60.6%),晚期复发(距首次手术 >1 年)61 例(39.4%)。单因素分析显示,胃癌术后早期复发与肿瘤直径、Borrmann 分型、分化程度、浸润深度、淋巴结转移、TNM 分期有关($P<0.05$)。多因素 Logistic 结果显示,TNM 分期和淋巴结转移是进展期胃癌术后早期复发的独立危险因素($P<0.05$)。[结论] TNM 分期和淋巴结转移是预测进展期胃癌术后早期复发的重要因素。

关键词: 胃肿瘤;外科手术;复发;危险因素

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2012)10-0757-05

Analysis of Clinicopathological Factors of Early Recurrence in Patients with Advanced Gastric Carcinoma Postoperation

LIU Xun-qi^{1,2}, XIONG Hai-lin², LI Jun², et al.

(1. Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, China;

2. Affiliated Huizhou Hospital of Sun Yat-sen University, Huizhou 516001, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the time and influencing factors of recurrence in patients with advanced gastric cancer postoperation. [Methods] Clinicopathological data of 155 patients with advanced gastric cancer postoperative recurrence were analyzed retrospectively with χ^2 test and multivariate Logistic regression analysis. [Results] The mean time of recurrence was 12.6 months from primary surgery. Patients were divided into early recurrence group (recurrence within one year after surgery) 94 cases (60.6%); and late recurrence group (recurrence ≥ 1 year after surgery) 61 cases (39.4%). Univariate analysis showed that the tumor diameter, Borrmann type, differentiation, depth of invasion, lymph node metastases and TNM staging correlated to the time of recurrence ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that TNM staging and lymph node metastases were independent factors related to early recurrence ($P<0.05$). [Conclusion] TNM stage and lymph node metastases are important factors to predict early recurrence in patients with advanced gastric cancer postoperation.

Subject words: stomach neoplasms; surgical procedures; recurrence; risk factors

胃癌是临床上最常见的恶性肿瘤之一,手术治疗是胃癌目前惟一的根治性治疗手段,尽管近年来手术方法的不断改进及术后放化疗、免疫、靶向等辅助治疗的应用,胃癌预后有所改善,然而胃癌死亡率

仍然很高,进展期胃癌尤为突出,其死亡原因主要是肿瘤的复发。关于胃癌术后复发时间的划分目前尚无统一的标准,部分学者^[1,2]将术后 2 年内复发定义为早期复发,另外有学者^[3,4]则认为 1 年内复发为早期复发。目前国内外各种文献报道胃癌术后复发相关的临床病理因素较多,但对早期复发影响因素的研究仍存在争议。综合相关研究结果,本研究定义术

基金项目: 广东省自然科学基金项目资助(1051600101000001)

通讯作者: 袁霞,主任医师,博士后;广州市惠州市中心人民医院肿瘤内科,广东省惠州市鹅岭北路 41 号(516001);E-mail: yuanyxia71@hotmail.com。

收稿日期: 2012-05-07; **修回日期:** 2012-06-21

后 1 年内复发为早期复发, 1 年后复发为晚期复发。现回顾性分析 155 例进展期胃癌术后复发病例, 探讨进展期胃癌根治术后早期复发的临床病理因素, 为临床防治提供指导依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2002 年 3 月至 2011 年 10 月惠州市中心人民医院收治并进行手术治疗的进展期胃癌 (癌组织浸润到黏膜下层, 进入肌层或已穿过肌层达浆膜层者) 共 413 例, 其中 155 例复发, 复发率为 37.5%。其中男性 105 例 (67.7%), 女性 50 例 (32.3%), 男女性别比为 2.1:1, 年龄 33~81 岁, 中位年龄 60 岁。按 AJCC 第 7 版分期标准, T_2 20 例, T_3 76 例, T_4 59 例; N_0 40 例, N_1 17 例, N_2 48 例, N_3 50 例; 无 I 期病例, II 期 34 例, III 期 102 例, IV 期 19 例; 首次手术记录分析, 全组 155 例胃癌患者均施行胃癌根治术, 其中行胃大部切除 76 例, 全胃切除 79 例; 行 D_1 及 D_1 +术 46 例, D_2 及 D_2 +术 109 例; 高/中分化 41 例 (包括管状腺癌、乳头状腺癌), 低分化 114 例 (包括低分化腺癌、黏液腺癌、印戒细胞癌)。

本研究按时间将复发分为早期复发 (首次复发时间在胃癌根治术后 1 年以内) 和晚期复发 (1 年后复发); 按部位将复发分为 4 种: ①局部区域复发 (吻合口或残胃、胃软组织床、邻近器官、腹腔内胃周、腹主动脉旁和腹膜后淋巴结转移); ②腹膜复发 (腹水中检出癌细胞、腹膜种植和库肯勃氏瘤); ③血行转移 (肝脏、肺脏、肾上腺、骨骼和脑等); ④腹腔外淋巴结转移 (锁骨上、腋窝淋巴结等)。诊断由组织病理学 (外科手术活检、细针穿刺或腹腔液体细胞学检查)、影像学 (CT、B 超)、内镜及明确的临床症状 (腹部胀痛不适、乏力、消瘦、恶心呕吐、呕血黑便等)、体征 (腹部肿块、腹水、腹腔肿物等) 完成。

1.2 随访

对胃癌术后患者定期复查, 术后 3 年内每 3 个月 1 次, 3~5 年每 6 个月 1 次, 之后每年 1 次。随访时间以手术日为起点, 患者死亡或随访中断为终点。本组病例随访截止于 2012 年 1 月, 随访时间 2~101 个月, 平均随访时间为 25.7 个月。根据临床情况进行血常规、生化、肝功能、肿瘤指标、影像学检查

(CT、B 超、X 射线) 及内镜检查。

1.3 统计学处理

将 12 项统计参数包括年龄、性别、肿瘤位置、直径、Borrmann 分型、手术方式、淋巴结清除范围、分化程度、浸润深度、淋巴结转移、TNM 分期及术后是否化疗编码后输入计算机建立数据库, 应用 SPSS13.0 软件进行统计分析。运用 χ^2 检验进行单因素分析早期复发和晚期复发两组患者临床资料之间的差异。采用 Logistic 回归模型多因素分析进展期胃癌术后早期复发的独立相关因素, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 复发时间

本组 155 例胃癌复发患者平均复发时间为胃癌术后 12.6 个月, 其中男性患者 11.1 个月, 女性 14.3 个月。94 例患者为早期复发, 61 例患者为晚期复发, 半年内复发 41 例, 半年~1 年内复发 53 例, 1~2 年内复发 31 例, 2~3 年内复发 14 例, >3 年复发 16 例。术后 1、2、3、5 年累积复发率分别为 60.6%、80.6%、89.7% 和 96.1%。

2.2 复发形式

单一复发 126 例 (81.3%), 其中局部复发 44 例 (28.4%, 包括残胃和吻合口复发 6 例, 邻近器官及腹腔内淋巴结转移 38 例), 腹膜复发 46 例 (29.7%), 血行转移 27 例 (17.4%), 腹腔外淋巴结转移 9 例 (5.8%, 其中锁骨上淋巴结转移 8 例); 复合型复发 29 例 (18.7%), 其中以局部淋巴结转移最为常见, 共 18 例, 其次为血行转移 15 例 (其中肝转移 8 例), 腹膜复发 7 例。

2.3 进展期胃癌术后复发时间的单因素分析

单因素分析显示, 早期复发组具有肿瘤大、肉眼大体分型为浸润型、组织分化程度为低分化、肿瘤浸润浆膜层、淋巴结转移数目更多、临床分期更晚的特点 ($P < 0.05$)。早期及晚期复发两组在年龄、性别、肿瘤位置、手术方式、淋巴结清除范围及术后是否化疗等临床病理指标上差异无显著性 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.4 进展期胃癌术后早期复发的多因素分析

将上述各影响因素进行多因素 Logistic 回归分析, 变量入选方程标准为 0.05, 剔除标准为 0.1。结果

表 1 155 例进展期胃癌术后早期复发与晚期复发的临床病理参数比较

临床病理参数	早期复发 (n=94)	晚期复发 (n=61)	χ^2	P
性别				
男性	67	38	1.366	0.243
女性	27	23		
年龄(岁)				
<60	42	34	1.810	0.179
≥60	52	27		
肿瘤部位				
胃底/贲门	17	7	1.412	0.494
胃体	24	15		
胃窦	53	39		
肿瘤直径(cm)				
<5	25	27	5.179	0.023
≥5	69	34		
Borrmann 分型				
I / II	29	30	5.272	0.022
III/IV	65	31		
手术方式				
全胃切除	53	26	2.803	0.094
胃大部切除	41	35		
淋巴结清除范围				
D ₁	32	14	2.181	0.140
D ₂	62	47		
分化程度				
高/中分化	19	22	4.779	0.029
低分化	75	39		
浸润深度				
T ₂	7	13	9.453	0.009
T ₃	44	32		
T ₄	43	16		
淋巴结转移				
N ₀ /N ₁	24	33	12.984	0.000
N ₂ /N ₃	70	28		
TNM 分期				
II	8	26	25.724	0.000
III	71	31		
IV	15	4		
术后化疗				
有	66	50	2.714	0.099
无	28	11		

显示,临床分期更晚、淋巴结转移数目更多更易出现早期复发,可见,TNM 分期和淋巴结转移是进展期胃癌术后早期复发的独立性相关因素(表 2)。

3 讨 论

尽管胃癌发病率有逐年下降的趋势,多学科协作治疗模式也使胃癌的预后有所改善,但是胃癌术后复发率仍然很高,Sakar 等^[5]报道胃癌术后 1 年内复发占 50%,2 年内复发占 72%。关于胃癌术后复发率,各家报道结果并不一致^[6,7]。本组定义术后 1 年内复发者为早期复发,早期复发比例为 60.6%,比相关文献报道要高。

由于目前尚没有标准的治疗,进展期胃癌术后复发患者预后很差^[8]。Hwang 等^[9]研究发现进展期胃癌术后肝转移中位生存期只有 5 个月。而关于早期复发和晚期复发的预后,多数文献报道^[4,10]早期复发的预后显著差于晚期复发,Chiang 等^[2]报道胃癌术后早期复发者 5 年生存率明显低于晚期复发者(5.4% vs 40.1%)。探讨进展期胃癌术后早期复发的相关因素,对预测术后早期复发及减少复发,从而提高生存率有重要的临床意义。

本研究表明,年龄、性别、肿瘤部位、手术方式、淋巴结清除范围与胃癌早期复发无明显相关性,与多数文献报道一致。关于肿瘤大小对肿瘤早期复发的影响,Shiraish 等^[11]通过研究 138 例胃癌复发患者发现,大于 5cm 的肿瘤多在早期复发。Chiang 等^[2]分析 419 例复发患者,肿瘤直径大的患者更易发生早期复发。本研究发现,在单因素分析中,早期复发与肿瘤直径、Borrmann 分型、分化程度有关,但多因素分析显示它们都不是独立的危险因素。这与 Otsuji 等^[12]、Li 等^[13]的研究一致。

多数研究^[14-16]发现,浸润深度、淋巴结转移、TNM 分期与术后早期复发相关。浸润深度是肿瘤分

表 2 进展期胃癌术后早期复发的多因素分析

影响因素	β	SE	Wald	df	P	OR	95%CI
分化程度	0.248	0.473	0.274	1	0.601	1.281	0.507~3.237
Borrmann 分型	-0.453	0.794	0.325	1	0.569	0.636	0.134~3.017
肿瘤直径	0.326	0.409	0.635	1	0.425	1.385	0.622~3.088
浸润深度	-1.515	0.848	3.192	1	0.074	0.220	0.042~1.158
淋巴结转移	-0.968	0.476	4.132	1	0.042	0.380	0.149~0.966
TNM 分期	-2.092	0.759	7.594	1	0.006	0.123	0.028~0.547

期中的一个重要指标,进展期肿瘤突破浆膜层,更易于直接浸润或脱落种植于其他腹腔器官。随着浸润深度的加深,其复发概率增高。Wu 等^[17]、Yokota 等^[18]研究胃癌术后复发病例,发现浸润深度与胃癌根治术后早期复发相关,却不是影响胃癌术后早期复发的独立因素,本研究也得出了相似的结论,可见,浸润深度在肿瘤复发中并不一定起主要作用。意大利 Marchet 等^[19]对来自 6 个中心的 1 853 例接受胃切除治疗的胃癌患者的回顾性分析发现,无论进行何种方式的淋巴结清除术,转移的淋巴结个数与概率是胃癌术后复发独立的影响因素,这与大多数文献报道一致。

2010 年 NCCN 指南中文版的论述部分,中国专家推荐临床分期为 T₂ 期或更晚期或者淋巴结阳性患者术后应进行辅助化疗,术后辅助化疗可消除潜在的微小转移灶,减少胃癌术后局部复发和远处转移,对进展期胃癌患者术后行辅助化疗能够消灭或抑制进入淋巴、血液中的癌细胞的生长,从而降低复发率或延迟复发时间,提高生存率^[20]。2010 年 JAMA 发表 1 篇关于胃癌术后辅助化疗Ⅲ期临床试验的文章^[21],该临床试验结果显示,术后辅助化疗使胃癌患者 5 年总体生存率(OS)提高 5.7%,5 年无病生存率(DFS)也改善 5.3%。亚洲 2 项进展期胃癌 D₂ 术后的 ACTS-GC 和 CLASSIC 研究均显示胃癌辅助化疗可以受益。ACTS-GC 研究^[22]显示 S-1 术后辅助化疗的患者较单纯手术者的 3 年 DFS 提高 12%,OS 提高 10%,3 年后又发表了 5 年的结果(5 年 OS 提高 10%;5 年无复发生存率提高 12.3%),该项研究显示 S-1 单药作为辅助化疗可减缓复发和提高生存率^[23];CLASSIC^[24]研究显示 Xelox 术后辅助化疗组 3 年 DFS 较单纯手术组方案提高 14%,使 3 年复发风险降低 44%。基于这两项研究,目前 S-1 和 Xelox 方案已成为胃癌术后辅助化疗的标准方案。但本研究未发现术后辅助化疗能降低胃癌术后复发风险,可能原因有:①以上两项研究都是对实施 D₂ 手术的患者,而本研究有的患者是实施 D₁。②本研究的患者术后大多行了化疗,实验组和对照组例数相差悬殊。③本组病例中术后化疗有 S-1、Xelox、FOLFOX 等,化疗方案没有统一。④其他待研究的尚不明确的原因。

总之,胃癌术后的复发仍非常多见,术后复发生存率低,分析影响胃癌术后复发的相关因素,有助于

确定术后复发的高危患者。因此,为了预防和早期发现胃癌复发,对淋巴结转移数目较多和术后分期较晚的患者术后应进行密切的随访,早期发现复发病灶并进行相应的治疗,以改善患者预后提高生存率。

参考文献:

- [1] Yoo CH, Noh SH, Shin DW, et al. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma[J]. Br J Surg, 2000, 87(2):236-242.
- [2] Chiang CY, Huang KH, Fang WL, et al. Factors associated with recurrence within 2 years after curative surgery for gastric adenocarcinoma[J]. World J Surg, 2011, 35(11): 2472-2478.
- [3] Choi JY, Ha TK, Kwon SJ. Clinicopathologic characteristics of gastric cancer patients according to the timing of the recurrence after curative surgery[J]. J Gastric Cancer, 2011, 11(1):46-54.
- [4] Eom BW, Yoon H, Ryu KW, et al. Predictors of timing and patterns of recurrence after curative resection for gastric cancer[J]. Dig Surg, 2010, 27(6):481-486.
- [5] Sakar B, Karagol H, Gumus M, et al. Timing of death from tumor recurrence after curative gastrectomy for gastric cancer[J]. Clin Oncol, 2004, 27(2):205-209.
- [6] Buzzoni R, Bajetta E, Di Bartolomeo M, et al. Pathological features as predictors of recurrence after radical resection of gastric cancer[J]. Br J Surg, 2006, 93(2):205-209.
- [7] Youn HG, An JY, Choi MG, et al. Recurrence after curative resection of early gastric cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(2):448-454.
- [8] 赵敬柱, 张汝鹏, 王刚, 等. 进展期胃癌根治术后复发的预后分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2011, 14(2):107-110.
- [9] Hwang SE, Yang DH, Kim CY, et al. Prognostic factors for survival in patients with hepatic recurrence after curative resection of gastric cancer[J]. World J Surg, 2009, 33(7): 1468-1472.
- [10] Mikami K, Maekawa T, Shinohara T, et al. Predictive factors of early recurrent death after a curative resection of gastric cancer[J]. Int Surg, 2009, 94(2):144-148.
- [11] Shiraishi N, Inomata M, Osawa N, et al. Early and late recurrence after gastrectomy for gastric carcinoma. Univariate and multivariate analyses[J]. Cancer, 2000, 89(2):255-261.
- [12] Otsuji E, Kuriu Y, Ichikawa D, et al. Time to death and pattern of death in recurrence following curative resection of gastric carcinoma: analysis based on depth of invasion [J]. World J Surg, 2004, 28(9):866-869.

- [13] 李昉璇,张汝鹏,刘辉,等. 近端胃癌根治术后早期复发的危险因素分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2012, 15(2): 129-132.
- [14] Ogata K, Mochiki E, Yanai M, et al. Factors correlated with early and late recurrence after curative gastrectomy for gastric cancer[J]. Hepatogastroenterology, 2009, 56(96): 1760-1764.
- [15] Wu B, Wu D, Wang M, et al. Recurrence in patients following curative resection of early gastric carcinoma[J]. Surg Oncol, 2008, 98(6): 411-414.
- [16] Uña E. Gastric cancer: predictors of recurrence when lymph-node dissection is inadequate[J]. Surg Oncol, 2009, 17(7): 6-9.
- [17] 吴亮亮, 梁寒, 王晓娜, 等. 胃癌根治术后早期复发转移的相关因素分析[J]. 中华外科杂志, 2010, 48(20): 1542-1545.
- [18] Yokota T, Saito T, Teshima S, et al. Early and late recurrences after gastrectomy for gastric cancer: a multiple logistic regression analysis[J]. Med Sci, 2002, 107(1): 17-22.
- [19] Marchet A, Mocellin S, Ambrosi A, et al. The ratio between metastatic and examined lymph nodes(N ratio) is an independent prognostic factor in gastric cancer regardless of the type of lymph adenectomy: results from all Italian multicentric study in 1853 patients[J]. Ann Surg, 2007, 245(4): 543-552.
- [20] Patel SH, Kooby DA. Gastric adenocarcinoma surgery and adjuvant therapy[J]. Surg Clin North Am, 2011, 91(5): 1039-1077.
- [21] GASTRIC Group, Paoletti X, Oba K, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis[J]. JAMA, 2010, 303(17): 1729-1737.
- [22] Sakuramaoto S, Sasako M, Katai H, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine[J]. N Engl J Med, 2007, 357(18): 1810-1820.
- [23] Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(33): 4387-4393.
- [24] Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2012, 379(9813): 315-321.

《肿瘤学杂志》投稿须知

1. 文稿务必材料可靠,数据准确,论点清楚,论据充足,结论明确。

2. 文字通顺、准确和简练,重点突出,层次清楚。论著需附结构式摘要,包括目的、方法、结果、结论四部分。中文摘要 200~300 字;英文摘要务必与中文摘要一一对应翻译。英文摘要前加英文文题、作者姓名汉语拼音、单位英文全称、所在城市名及邮政编码。

3. 所列参考文献限作者亲自阅读的已发表的近 3 年文献为主,按文内引用先后顺序列于文末,并在正文内引文处右上角以[]号注明序号。具体格式举例如下:

期刊:[序号]作者(3 位以下全部写出,不同作者姓名中间加逗号,英文文献作者为姓全称,加名缩写;3 位以上时只写前 3 位,于后加“等。”或“et al.)文题[J].刊名(英文为缩写),年,卷(期):起页-止页。

书籍:[序号]作者.书名[M].版本.出版地(即城市名):出版者,出版年.起页-止页。

学位论文:[序号]作者.学位论文名[D].城市:培养单位,年。

电子文献:[序号]作者.题名[电子文献类型].可获得的网址,发表或更新的日期。

其中,电子文献类型,是网上期刊时,用[J/OL];是网上电子公告时,用[EB/OL];是网上联机数据库时,用[DB/OL]。

4. 有通讯作者的文稿,请在文章首页左下角注明通讯作者职务/职称、学位、工作单位(详细到科室)、详细通讯地址(邮编)和 E-mail。

5. 请 E-mail 投稿, E-mail: zlxzz04@126.com。请勿投寄给个人。文稿以 Word 排版、附件形式发送,并在主页上注明单位及详细联系方式。同时请寄纸样打印稿 1 份、单位介绍信、基金证明复印件和稿件处理费 20 元。来稿内容若受国家或省、厅级项目资助请在正文首页脚注中说明,并附基金资助证明复印件。

为了便于与作者(通讯作者)及时联系,缩短文稿处理的时间,请作者(通讯作者)务必在邮件主页留下手机号码、E-mail 地址!本刊将主要通过电子邮件与作者(通讯作者)联系,文稿投出后请随时查看所留 E-mail 地址的电子信箱。

6. 编辑部对来稿有文字修改权,凡涉及内容的修改,则提请作者考虑,文责自负。文稿一般不退,请作者自留底稿。来稿一经录用,收取一定版面费,发表后寄赠当期杂志 2 册并酌付稿酬。