淋巴结转移率对胃癌 D2 根治术患者的预后分析

黎焕君,刘　琦,陈志良,赖庆君,贾　筠
(东莞市人民医院,广东 东莞 523000)

摘　要:[目的] 探讨淋巴结转移比例(MLR)对胃癌 D2 根治术患者的预后价值。[方法] 回顾性分析行 D2 胃癌根治术 89 例患者的临床和随访资料。以 MLR>20%为界,分为高比率组与低比率组,比较这两组患者临床病理特点及预后的差别。并从准确性、均一性 2 个方面分别比较 MLR 分期与 pN 分期的预后价值。[结果] MLR 低比率组患者较高比率组患者的组织分化好且 T 分期、N 分期、TNM 分期早。MLR 低比率组术后 1、3 年总生存率分别为 87.2%、68.6%,高比率组术后 1、3 年总体生存率分别为 25.6%、20.4%(P<0.001)。不同 pN 分期及不同 MLR 分期患者 3 年累积生存率(3-YCSR)的差异均有统计学意义(P<0.001);进一步经多因素预后分析显示,pN 分期和 MLR 分期均可作为独立预后因素(P 均<0.001)。ROC 曲线显示,MLR 分期预测结果所对应的曲线下面积大于 pN 分期,但差异无统计学意义。同一 pN 分期中不同 MLR 组间 3-YCSR 的差异无统计学意义(P>0.05)。[结论] 胃癌 D2 根治术后患者 MLR 受病理类型、T 分期、N 分期、TNM 分期影响,MLR 高比率是胃癌 D2 根治术患者预后不良的重要因素之一;MLR 与 pN 是预测胃癌生存的独立因素,MLR 分期评估胃癌预后的准确性、均一性与 pN 分期相当。

主题词:胃肿瘤;D2 根治性手术;淋巴结转移比率;预后
中图分类号:R735.2　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:1671-170X(2016)04-0300-05
doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2016.04.B010

Prognostic Analysis of Metastatic Lymph Node Ratio in Gastric Cancer Patients with D2 Radical Gastrectomy

LI Huan-jun, LIU Qi, CHEN Zhi-liang, et al.
(*Dongguan People's Hospital, Dongguan* 523000, *China*)

Abstract: [Objective] To investigate the prognostic significance of metastatic lymph node ratio (MLR) in gastric cancer patients with D2 radical gastrectomy. [Methods] The clinical and follow-up data of 89 patients who underwent D2 radical gastrectomy were analyzed retrospectively. Taking MLR>20% as the boundary, we divided the data into high ratio group and low ratio group, and compared the clinicopathological features and prognosis differences between the two groups. Moreover, the prognostic value of MLR staging and pN staging were analyzed from accuracy and uniformity aspect. [Results] In the case of tissue differentiation, T stage, N stage and TNM stage, MLR low ratio group was dramatically better than those in high ratio group. The 1- year and 3-year overall survival rate in MLR low ratio group wese 87.2% and 68.6%, while there were 25.6% and 20.4% in the high ratio group (P<0.001). Statistically differences was found in the 3-year cumulative survival rate(3-YCSR) in different pN staging and different MLR staging patients. Further multivariate analysis showed that both pN staging and MLR staging were independent factors for prognosis(P<0.001). ROC curve showed that the area under curve corresponding to the MLR staging prediction result was larger than that corresponding to the pN staging. But there was no statistically significant difference between them (P>0.05). [Conclusion] The MLR of gastric cancer patients after D2 radical gastrectomy is influented by pathological type, T stage, N stage and TNM stage. MLR high ratio is an important factor of poor prognosis for gastric cancer patients. Both MLR and pN are independent survival predictors for gastric cancer. The predicting accuracy and uniformity of MLR are the same as pN staging.

Subject words: gastric neoplasms; D2 radical gastrectomy; metastatic lymph node ratio; prognosis

胃癌主要以进展期胃癌较常见，根治性手术被认为是唯一有可能治愈胃癌的方法。多年来国内外学者们不断探索并完善胃癌手术方式和淋巴结清扫范围,并逐渐达成一致意见,以行 D2 术为推荐,并

通讯作者:黎焕君,主治医师,学士;东莞市人民医院肿瘤内科,广东省东莞市万江区万道路南 3 号(523000);E-mail:80577468@qq.com
收稿日期:2015-11-12;**修回日期**:2015-12-20

建议手术清扫至少 15 个区域淋巴结。即使那些行了 D2 根治术，术后 5 年生存率也不高，很多患者术后出现复发转移。淋巴结转移是胃癌主要转移途径之一。本研究通过回顾分析东莞市人民医院胃癌 D2 根治术患者的临床资料，观察影响肿瘤复发转移的因素、生存期及分别从预后评估准确性、均一性 2 个方面比较 MLR 和 pN 评估胃癌预后的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

病例入选标准：①术后病理确诊为胃腺癌；②行 D2 根治术（远端胃癌 D2 式切除术淋巴结清扫范围为：第一站为 1 组、3 组、4d 组、5 组、6 组淋巴结；第二站为 7 组、8 组、9 组、11p 组、12 组、14v 组淋巴结。近端胃癌 D2 式根治性切除淋巴结清扫范围为：第一站为 1 组、2 组、3 组、4sa 组、4sb 组；第二站为 7 组、8 组、9 组、10 组、11p 组、11d 组。D2 式全胃癌切除术淋巴结清扫范围为：第一站 1 组、2 组、3 组、4sa 组、4sb 组、4d 组、5 组、6 组；第二站为 7 组、8 组、9 组、10 组、11d 组、11p 组、12 组、14v 组淋巴结）；③清扫淋巴结总数不少于 15 枚；④排除远处转移、有明确恶性肿瘤家族史、合并其他恶性肿瘤、严重心肺功能不全的患者。按照上述的入选标准，东莞市人民医院于 2009 年 1 月至 2013 年 12 月间共收治 89 例 D2 根治术患者，其中男性 54 例（60.7%），女性 35 例（39.3%），年龄为 23~81 岁，平均（56.37±12.39）岁。肿瘤位于贲门 6 例，胃体 29 例，全胃 2 例，胃窦 52 例。病理类型高分化腺癌 4 例，中分化腺癌 28 例，低分化腺癌（含印戒细胞癌 10 例）57 例。根据 2010 年国际抗癌联盟/美国癌症联合委员会（UICC/AJCC）分期标准，临床分期为Ⅰ期 16 例，Ⅱ期 21例，Ⅲ期 52 例。其中包括 T_1 10 例，T_2 12 例，T_3 38 例，T_4 29 例；N_0 23 例，N_1 12 例，N_2 15 例，N_3 39 例。

1.2 MLR 评价标准

淋巴结转移率（MLR）是阳性淋巴结数目与清扫淋巴结数目的比值。采用 Huang 等[1]的 MLR 分界标准，将淋巴结转移为 4 组：1 组：MLR_1 淋巴结无转移；2 组：MLR_2 1%~20%；3 组：MLR_3 21%~50%；4 组：MLR_4>50%，以>20%为界区分 MLR 低比率组和高比率组。

1.3 术后随访

随访方式为门诊复查、信访和电话随访。患者死亡为随访终点，随访截止日期为 2015 年 8 月，随访时间为 1~61 个月。

1.4 统计学处理

采用 SPSS20.0 统计软件包进行数据分析。计数资料采用 χ^2 检验；采用 Life-table 计算两组患者的 1、3 年生存率；生存率比较使用 Kaplan-Meier 法中 Log-rank 检验及绘制生存曲线。使用 Kaplan-Meier 法曲线计算 MLR 和 pN 各组累积生存率。应用 Cox 比例风险模型进行多因素预后分析。应用受试者工作特征曲线（ROC）及曲线下面积（AUC）比较 MLR 和 pN 评估预后的准确性；将 pN 分期各组按照 MLR 进行再行分布，对组内和组间的生存差异进行 Log-rank 生存检验以比较两种分期方法的均一性。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 淋巴结转移阳性率与临床病理特点的关系

分析比较 MLR 低比率组和 MLR 高比率组两组患者的临床特点，两组患者在年龄、性别、肿瘤部位的分布上无统计学差异（P>0.05），在病理类型、T 分期、N 分期、TNM 分期的分布上有统计学差异（P<0.05）。MLR 低比率组肿瘤在 T 分期、N 分期、TNM 分期方面分期较早，MLR 高比率组肿瘤在 T 分期、N 分期、临床分期方面分期较晚（P<0.05）（Table 1）。

2.2 MLR 与患者术后总体预后情况的关系

截止至本研究结束，共有 27 例（30.3%）患者出现肿瘤复发转移。其中 1 例单独卵巢转移，3 例肺转移，2 例脑转移，其余均为肿瘤局部复发或腹腔转移。肿瘤术后复发转移发生的中位时间为（12.19±1.941）个月（1~54 个月）。复发转移患者其中 5 例在 MLR 低比率组中，占低比率组的 12.8%，22 例在 MLR 高比率组中，占高比率组的 44.0%，MLR 低比率组患者复发风险明显低于 MLR 高比率组（χ^2=10.079，P<0.001）。

本研究患者的 1、3 年总生存率分别为 74.2%、34.8%。分析 MLR 低比率组和 MLR 高比率组两组患者术后总体生存，MLR 低比率组 1、3 年总体生存率分别为 87.2%、68.6%，MLR 高比率组 1、3 年总体

Table 1 Relationship between lymph node metastasis rate and clinical pathological characteristics in gastric cancer[n(%)]

Clinical and pathological characteristics	Low MLR rate group (n=39)	High MLR ratio group (n=50)	χ^2	*P*
Age(years)				
<60	23(59.0)	29(58.0)	0.009	0.926
≥60	16(41.0)	21(42.0)		
Gender				
Male	24(61.5)	30(60.0)	0.220	0.883
Female	15(38.5)	20(40.0)		
Tumor location				
Gastric antrum	23(59.0)	29(58.0)		
Cardia	1(2.6)	5(10.0)	4.096	0.251
Corpora ventriculi	15(38.5)	14(28.0)		
Full stomach	0(0.0)	2(4.0)		
Pathological type				
Poorly differentiated adenocarcinoma	20(51.3)	37(74.0)		
Medium differentiated adenocarcinoma	15(38.4)	13(26.0)	7.975	0.019
Highly differentiated adenocarcinoma	4(10.3)	0(0.0)		
T stage				
T_1	9(23.1)	1(2.0)		
T_2	7(17.9)	5(10.0)	4.088	<0.001
T_3	20(51.3)	18(36.0)		
T_4	3(7.7)	26(52.0)		
N stage				
N_0	22(56.4)	1(2.0)		
N_1	10(25.6)	2(4.0)	55.180	<0.001
N_2	4(10.3)	11(22.0)		
N_3	3(7.7)	26(72.0)		
TNM stage				
Ⅰ	14(35.9)	2(4.0)		
Ⅱ	19(48.7)	2(4.0)	57.381	<0.001
Ⅲ	6(15.4)	46(92.0)		

生存率分别为 25.6%、20.4%，MLR 低比率组生存时间高比率组明显延长(χ^2=15.816，*P*<0.001)(Figure 1)。

2.3 pN 分期与 MLR 分期对胃癌预后影响及评价

pN 分期的 3 年生存率分别为 pN_0 72.7%、pN_1 46.2%、pN_2 33.3%、pN_3 10.3%，差异有统计学意义(χ^2=27.755，*P*<0.001)(Figure 2)。MLR 分期的 3 年生存率分别为 MLR_1 72.7%、MLR_2 35.3%、MLR_3 26.1%、MLR_4 11.1%，差异有统计学意义(χ^2=27.751，*P*<0.001)(Figure 3)。分别将 pN 分期与 MLR 分期纳入 Cox 比例风险模型中，结果显示，pN 分期(HR=1.689，*P*<0.05)和 MLR 分期(HR=1.818，*P*<0.05) 均为影响预后的独立因素(Table 2)。

通过绘制 ROC 曲线来比较 MLR 与 pN 的准确性，MLR 对应的曲线基本位于 pN 对应曲线的上方(Figure 4)，MLR 曲线下面积 A_{Bag}=(0.582，0.822)，pN 曲线下面积 A_{bSID}=(0.563，0.805)，由 95%CI 可知，MLR 与 pN 差异无统计学意义。

MLR/pN 再分布的 Log-rank 生

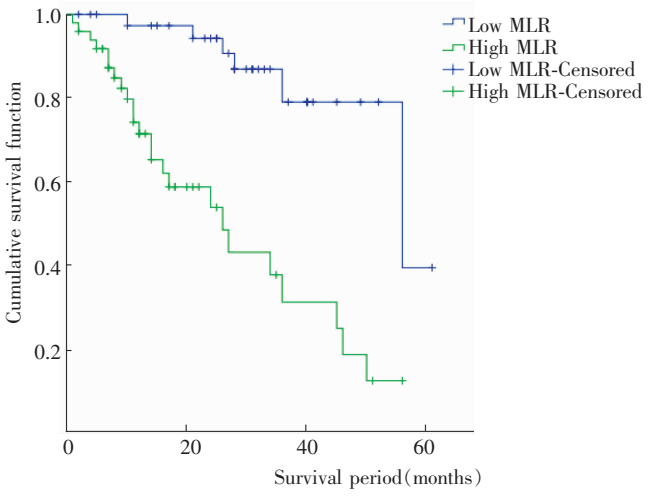

Figure 1 Comparison of overall survival outcomes in patients with low MLR and high MLR group after D2 radical operation

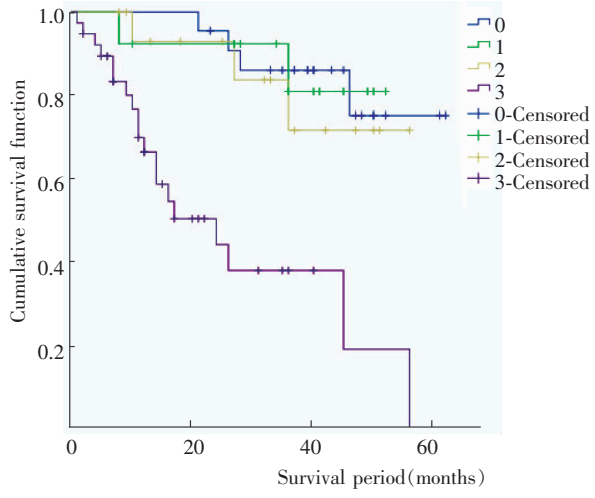

Figure 2 Comparison of survival curves of patients with different pN stages

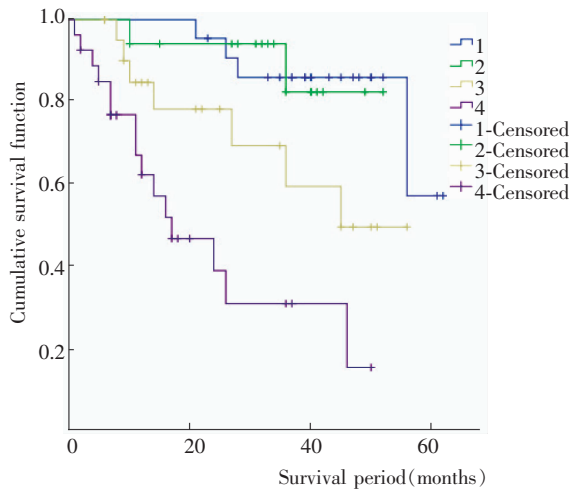

Figure 3　Comparison of survival curves of patients with different MLR stages

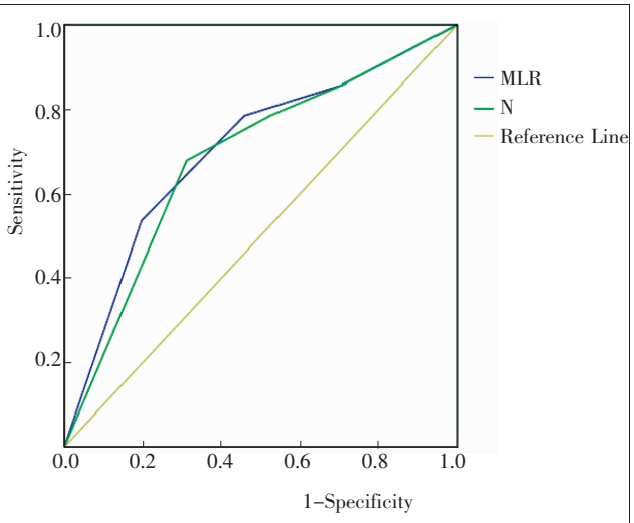

Figure 4　pN staging and MLR staging to evaluate the prognosis of ROC curves

Table 2　Cox regression model

		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95%CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Single factor Cox regression	N	0.801	0.204	15.396	1	0.000	2.227	1.493	3.323
	MLR	0.844	0.200	17.734	1	0.000	2.325	1.570	3.444
Multiple Cox regression	N	0.524	0.246	4.531	1	0.033	1.689	1.042	2.736
	MLR	0.598	0.241	6.151	1	0.013	1.818	1.134	2.917

Table 3　Comparison of 3-year survival rate of patients with MLR/pN redistribution

Groups	MLR1		MLR2		MLR3		MLR4		χ^2	*P*
	N	3-year survival rate	N	3-year survival rate	N	3-year survival rate	N	3-year survival rate		
pN_0	16	0.777	–	–	–	–	–	–	–	–
pN_1	–	–	5	0.833	1	0.500	–	–	2.251	0.324
pN_2	–	–	1	0.500	4	0.667	–	–	0.132	0.936
pN_3	–	–	1	0.500	1	0.125	2	0.125	4.134	0.127
χ^2		–		1.540		2.483		–		
P		–		0.463		0.289		–		

存检验结果显示(Table 3)。相同 MLR 组中不同 pN 组间的生存差异无统计学意义(*P*>0.05),同时相同 pN 组中不同 MLR 组间的生存差异亦无统计学意义(*P*>0.05),提示两种方法评估胃癌预后有相同的均一性。

3　讨　论

胃癌是人类最常见的恶性肿瘤之一，发病率位于全球最常见的恶性肿瘤中第 4 位，肿瘤相关死亡原因第 2 位。而我国是胃癌高发区,全球每年新增胃癌病例约 99 万例,约 42%的新发病例在我国。中国的胃癌患者一经发现确诊,绝大多数已为进展期[3]。尽管很多患者行 D2 根治术，术后仍有很多患者出现复发转移[4],3 年生存率仍不高。在本研究中,只有 6 例患者出现独立的远处器官转移，而无腹腔淋巴结转移,其余病例均出现腹腔内转移。结果提示,腹腔淋巴结在胃癌复发转移中占有很重要地位。

精确的病理分期对科学、合理地制定胃癌方案、预后判断有重要意义。目前胃癌分期系统主要有日本分期系统及 2010 年国际抗癌联盟/美国癌症联合委员会(UICC/AJCC)分期系统[5],这两种系统在评估肿瘤浸润深度方面有较好的一致性，但在评估淋巴结转移方面却有较大的区别。日本胃癌分期系统根据转移淋巴结与原发灶部位关系将 N 分期分为 N_0~

N_3,而 UICC/AJCC 分期系统却根据淋巴结转移数目将 N 分期分为 N_0~N_3，日本胃癌分期系统应用起来较为复杂，且外科医生在判断转移淋巴结部位容易受主观性影响产生偏倚，导致淋巴结转移部位判断不准确。与日本胃癌分期系统相比,UICC/AJCC 分期系统具有简单、可靠、客观等优点[6]。UICC/AJCC 分期系统以淋巴结转移数量作为标准，这一分期方法更能反映肿瘤的预后[7]。本研究结果提示,无论是 pN 分期还是 MLR 分期均为胃癌预后独立因素。有研究表明[8,9],MLR 分期系统在预测胃癌患者的预后方面优于绝对数量的 N 分期系统[10]。在临床工作中由于外科医生的技术水平，常常导致送检淋巴结不足 15 枚,造成阳性淋巴结数目发生偏倚,影响预后判断的准确性。对于以 MLR 分期为基础的 TRM 分期,Wang 等[11]报道 Surverillance,Epidmiology and End Results(SEER)数据库 18 000 例胃癌患者预后,认为与 TNM 分期导致的 57%偏倚相比,TRM 分期 12%分期偏倚明显减少分期变化，偏倚相差较大的原因为此研究清扫淋巴结数目少于 15 枚为占主导地位(70%以上)。本研究已剔除清扫淋巴结小于 15 枚患者,在准确性、均一性上均无统计学差异,ROC 曲线显示 MLR 基本位于 pN 上,与喻存俊等[12]的研究结果相符。故更能说明对于清扫淋巴结少于 15 枚患者，使用 TNM 分期会导致对患者预后判断失准。需指出的是,由于本研究患者随访时间较短,只能比较 MLR 与 pN 对 3 年内死亡的预测准确性、均一性,并得到目前结果,至于 MLR 预测术后 5 年、甚至更长时间内胃癌死亡的准确性、均一性是否也是如此,本组资料无法得出结论。

综上所述,pN 分期还是 MLR 分期均为胃癌预后独立因素,在淋巴结清扫范围足够(送检淋巴结≥15 枚）的情况下,MLR 预测术后 3 年内死亡的准确性、均一性可以达到,但不优于阳性淋巴结个数。但在淋巴结清扫范围不足够(送检淋巴结<15 枚)的情况下,能否应用 MLR 判定胃癌患者的预后来避免阳性淋巴结数评估预后带来的 N 分期偏倚的价值还需深入研究。

参考文献:

[1] Huang CM,Lin JX,Zheng CH,et al. Prognostic impact of metastatic lymph node ratio on gastric cancer after curative distal gastrectomy[J]. World J Gastroenterol,2010,16(16):2055–2060.

[2] Ma J,Qin SK. Chinese Journal of clinical oncology education[M]. Beijing:Union Medical College Press,2009.11–15.[马军,秦书逵. 中国临床肿瘤学教育专辑[M]. 北京:协和医科大学出版社,2009.11–15.]

[3] Zeng HM,Chen WQ. Current status of cancer epidemiology and prevention in China[J]. Chemical Progress,2013,25(9):1415–1420.[曾红梅，陈万青. 中国癌症流行病学与防治研究现状[J]. 化学进展,2013,25(9):1415–1420.]

[4] Chen YM,Li YF,Zhan YQ,et al. Regularity of recurrence and metastasis after gastric cancer surgery [J]. Guangdong Medicine,2012,33(17):2579–2582.[陈永明,李元方,詹友庆,等. 胃癌术后复发转移规律[J]. 广东医学,2012,33(17):2579–2582.]

[5] Song WF,Yao LJ,Qiu ZJ,et al. AJCC seventh edition and sixth edition of TNM staging of gastric cancer:a retrospective study of 918 cases of gastric cancer in China based on prognostic analysis [J]. Cancer,2012,32 (8):615–621.[宋卫峰,姚丽君,裘正军,等. AJCC 第 7 版与第 6 版胃癌 TNM 分期的比较项基于预后分析的 918 例中国胃癌人群的回顾性研究[J]. 肿瘤,2012,32(8):615–621.]

[6] Hayashi H,Ochiai T,Suzuki T,et al. Superiority of a new UICC-TNM staging system for gastric carcinoma [J]. Surgery,2000,127:129–135.

[7] Hu X,Cao L,Yu Y. Effect of lymph node metastasis on the prognosis of patients with gastric carcinoma without serous invasion[J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery,2012,15(2):133–136.[胡祥,曹亮,于艺. 淋巴结转移对无浆膜浸润胃癌患者预后的影响[J]. 中华胃肠外科杂志,2012,15(2):133–136.]

[8] Xiao LB,Yang SB,Xu FF,et al. Evaluation of the prognosis of patients with gastric cancer after radical gastrectomy with lymph node metastasis [J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery,2013,16 (1):56–59.[肖隆斌，杨世斌,许峰峰,等. 淋巴结转移率对胃癌根治术后患者预后的评估价值[J].中华胃肠外科杂志,2013,16(1):56–59.]

[9] Liu Q,Lai QJ,Zhu JB,et al. Prognostic value of lymph node metastasis in gastric cancer [J]. Journal of Digestive Oncology,2014,6(4):197–200.[刘琦,赖庆君,朱介宾,等.胃癌淋巴结转移比率的预后价值[J]. 消化肿瘤杂志,2014,6(4):197–200.]

[10] Meduekwe UN,Laumers GY,Femandez-Del-Caseillo C,et al. New metasatic lymph nodr ratio system reduces stage migration in patients undergoing D1 lymphadenectomy for gastric adenocarcinoma[J]. Ann Surg Oncol,2010,17:1267–1277.

[11] Wang J,Dang P,Raut CP,et al. Comparison of lymph node ratio-based staging system with the 7th AJCC system for gastric cancer:analysis of 18043 patients from the SEER database[J]. Ann Surg,2013,255(3):478–485.

[12] Yu CJ,He WT,Shi W,et al. Evaluation of the prognosis of patients with gastric cancer with lymph node metastasis rate[J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery,2011,14(7):516–519.[喻存俊,何雯婷,施伟,等. 淋巴结转移率对胃癌患者预后的评估价值[J]. 中华胃肠外科杂志,2011,14(7):516–519.]