

阳性淋巴结对数比对食管鳞癌患者术后生存期的影响

鲁建亮^{1,2}, 宋昕², 赵学科², 陈培楠², 靳艳^{1,2}, 胡守佳², 牡丹凤^{2,3}, 张向阳², 韩少华², 澹会芳², 樊冰雨², 杨洋^{2,3}, 韩渭丽³, 张亚丽^{1,2}, 毛伟敏⁴, 王立东^{1,2}

(1. 新乡医学院基础医学院, 河南 新乡, 453003; 2. 郑州大学第一附属医院河南省食管癌重点开放实验室, 河南 郑州, 450052; 3. 郑州大学基础医学院, 河南 郑州, 450000; 4. 浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州, 310022)

摘要: [目的] 探讨阳性淋巴结对数比(log odds of positive lymph nodes, LODDS)对食管鳞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)患者, 特别是淋巴结转移阴性患者术后生存期的影响, 为淋巴结转移精准分期提供依据。[方法] 5077例行食管癌根治术的ESCC患者(1976~2015年)均来自郑州大学第一附属医院河南省食管癌重点开放实验室50万例食管癌和贲门癌临床信息数据库。采用Cox多因素回归模型进行多因素分析, Log-rank法比较组间生存率; 使用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC曲线)和曲线下面积(area under curve, AUC)比较pN分期和LODDS分期系统的预后评价能力。截点值分析探讨是否有一个最佳LODDS截点值使生存差异最大。[结果] 对于淋巴结转移阴性ESCC患者, LODDS最佳的截点值是-1.2(即淋巴结取材数目为8枚), LODDS小于-1.2(即淋巴结取材数目为8枚以上)时, 其与淋巴结转移阴性ESCC患者预后明显相关($\chi^2=4.780, P=0.029$), 且ROC曲线分析也显示LODDS的最佳截点值为-1.2时约登指数最大。LODDS分期的AUC大于pN分期(0.632 vs 0.610, $P<0.001$)。多因素Cox回归分析显示: 性别($HR=0.863, P<0.001$)、年龄($HR=1.295, P=0.008$)、家族史($HR=0.912, P=0.016$)、肿瘤部位($HR=0.863, P<0.001$)、分化程度($HR=0.849, P<0.001$)、T分期($HR=1.190, P=0.011$)、LODDS分期($HR=1.080, P=0.008$)是食管鳞癌患者的独立预后影响因素。[结论] LODDS定量分析对淋巴结转移阴性的ESCC患者的预后判断有一定意义, 淋巴结取材数目8枚以上(LODDS小于-1.2)的患者预后较好, 提示对淋巴结转移阴性ESCC患者淋巴结清扫数目应为8枚以上; LODDS是影响ESCC患者的独立预后影响因素。

关键词: 阳性淋巴结对数比; pN分期; 食管鳞癌; 预后

中图分类号: R735.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2018)06-0580-07

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.06.B010

Prognostic Value of Log Odds of Positive Lymph Nodes in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma

LU Jian-liang^{1,2}, SONG Xin², ZHAO Xue-ke², et al.

(1. Basic Medical College, Xinxing Medical University, Xinxing 453003, China; 2. Henan Key Laboratory for Esophageal Cancer Research of the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

Abstract: [Objective] To examine the prognostic value of log odds of positive lymph nodes (LODDS) in patients with esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) after radical esophagectomy. [Methods] Clinical data of 5077 patients with ESCC undergoing radical esophagectomy during 1976 to 2015, from the database of Henan Key Laboratory for Esophageal Cancer Research of the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, were analyzed. Multivariable analysis was performed using Cox proportional hazard regression model, and difference of survival between different groups was compared by Log-Rank method. The prognostic value of the pN stage and the LODDS stage were compared by receiver operating characteristic curve (ROC curve) and the area under curve (AUC). The cut-off value of LODDS for predicting the overall survival was determined. [Results] The AUC of LODDS was larger than that of pN stage (0.632 vs 0.610, $P<0.001$). The LODDS value -1.2 was set as the cut-off point with the highest Youden index, which indicated that the number of lymph nodes harvested >8 was significantly associated with the prognosis of the node-negative ESCC patients ($\chi^2=4.780, P=0.029$). Multivariate Cox regression analysis showed that

基金项目: 国家科技部 863 项目资助 (SQ2015AA0202183); 国家自然科学基金委员会, 广东省联合重大项目资助 (U1301227)

通讯作者: 王立东, 主任, 教授, 博士生导师, 博士; 郑州大学第一附属医院河南省食管癌重点开放实验室, 河南省郑州市大学路 40 号 (450052); E-mail: ldwang2007@126.com

收稿日期: 2018-04-01

gender (HR=0.863, $P<0.001$), age (HR=1.295, $P=0.008$), family history (HR=0.912, $P=0.016$), tumor location (HR=0.863, $P<0.001$), differentiation (HR=0.849, $P<0.001$), T stage (HR=1.190, $P=0.011$) and LODDS value (HR=1.080, $P=0.008$) were the independent prognostic factors of ESCC patients. [Conclusion] LODDS is a independent prognostic factor for ESCC patients. The study suggests that if the number of lymph node dissected more than 8, patients with node-negative ESCC would have a better prognosis.

Subject words: LODDS; pN stage; ESCC; prognosis

淋巴结转移是影响食管癌患者生存的重要因素之一^[1]。近年研究提示,食管癌手术治疗中淋巴结清扫的范围和数量与术后患者5年生存率呈正相关^[2]。由于外科医师术中肉眼不能精确判定发生转移的淋巴结,只有通过扩大淋巴结清扫范围和提高淋巴结清扫数量达到尽可能保证清除干净已发生转移淋巴结的目的^[3]。Merkow等^[4]报道1998~2007年间,食管癌手术淋巴结清扫数量呈上升趋势^[4]。这一临床实践引发一个重要科学问题:因术前和术中不能精确判断淋巴结转移状况,导致过度清扫正常的淋巴结,甚至无淋巴结转移的患者与淋巴结转移患者术中清扫的淋巴结数量相似,过度清扫正常淋巴结是否影响患者免疫功能,进而影响患者生存?这一问题尚无明确结论。有研究提示过多清扫淋巴结不能改善食管癌患者的生存期^[5,6]。由于传统评价淋巴结转移对生存影响多是依据TNM分期^[7],后者主要是依据已发生转移的淋巴结进行评价,显然这一评价方法对淋巴结转移阴性的患者生存存在一定的局限。

近年利用阳性淋巴结对数比(log odds of positive lymph nodes, LODDS)评价淋巴结清扫数目对患者生存影响受到学者关注^[8,9]。LODDS最先用于乳腺癌淋巴结清扫数目对生存的影响^[10],随后的研究发现LODDS分期对包括胃癌和结直肠癌等消化道肿瘤淋巴结转移数目和生存关系评价也有一定的影响^[8,9,11~19]。近年有关LODDS和食管鳞癌患者预后评价的研究提示,LODDS分期对发生淋巴结转移的食管癌患者的预后判断有重要预测价值^[8,9,17~19],但是,LODDS对淋巴结转移阴性的食管鳞癌患者预后判断价值尚无明确结论,主要原因是淋巴结转移阴性的食管鳞癌患者研究样本量较少,随访时间较短^[8,9]。因此,本研究利用已建立的50万例食管癌和贲门癌临床诊疗、病理和随访大数据库进一步评价LODDS

分期系统对食管鳞癌患者,特别是淋巴结转移阴性患者术后生存的影响,为淋巴结转移精准分期提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

入选标准:(1)食管癌根治手术且至少有1枚淋巴结清扫(本组资料时间跨度长,1976~2015年)。(2)手术标本经显微镜观察切缘净。(3)经组织病理学检查确诊为食管鳞癌。(4)未进行术前或术后辅助治疗。(5)无合并其他恶性肿瘤,且非双灶和多灶鳞癌患者。(6)随访成功。

排除标准:(1)R1切除或R2切除。(2)有远处转移。(3)术后3个月内死亡。(4)临床资料不完整。

根据上述标准,本研究共纳入5077例临床诊疗、病理和随访信息完整的食管鳞癌患者(1976~2015年)。患者均来自郑州大学第一附属医院河南省食管癌重点开放实验室50万例食管及贲门癌临床信息数据库(1973~2017年)^[20],本组患者主要的手术方式为经胸食管癌切除、主动脉弓上或弓下食管胃吻合术,以左侧开胸为主。淋巴结来源主要部位:锁骨上、前纵隔、主动脉弓下、左下气管旁、右下气管旁、后纵隔、左上气管旁、右上气管旁、膈肌旁、左气管支气管、右气管支气管、下肺韧带内、下段食管旁、中段食管旁、隆突下、腹腔动脉、脾动脉、肝总动脉、胃左动脉、贲门等。

患者平均年龄 58.67 ± 8.55 岁,中位年龄58岁(28~83岁),男女性比例1.6:1;男性3150例(62.0%),平均年龄 58.55 ± 8.61 岁,中位年龄58岁(30~83岁);女性1927例(38.0%),平均年龄 58.86 ± 8.44 岁,中位年龄58.07岁(28~81岁)。

1.2 方法

1.2.1 临床信息收集与随访

所有临床诊疗信息均来自患者治疗医院住院病历记录,包括性别、年龄、家族史、病理信息等,术后病理诊断明确,并到相关治疗医院对其临床及病理信息核查、补充。通过电话、短信、入户调查、询问村医或村民、查阅病例随访信等方式进行生存随访,末次随访时间为2017年7月30日。

1.2.2 病理分期标准

根据2009年美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)制定的第7版TNM分期标准进行分期,其中术后pN分期的定义:没有淋巴结转移为N₀,有1~2枚淋巴结转移为N₁,有3~6枚淋巴结转移为N₂,有7枚以上淋巴结转移为N₃。

1.2.3 LODDS的计算公式及频数分布图

以阳性淋巴结个数(PLN)和淋巴结取材总数(TLN)计算LODDS值,LODDS的计算公式为 $\log \frac{(\text{阳性淋巴结个数}+0.5)}{(\text{淋巴结取材总数}-\text{阳性淋巴结个数}+0.5)}$ ^[16],5077例食管鳞癌患者LODDS的频数分布图,如图1,其中位数为-1.04(-1.86~-1.49),根据四分位数将所有患者分为4组^[8]:LODDS1(-1.86,-1.28),LODDS2(-1.29,-1.04),LODDS3(-1.05,-0.48),LODDS4(-0.49,1.49)。

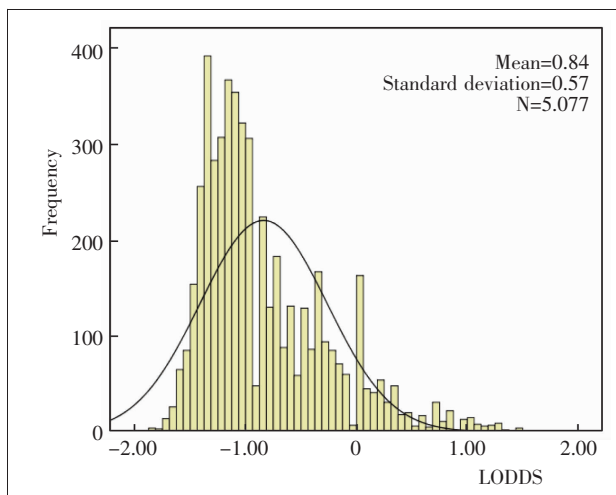


Figure 1 Frequency distributions of the LODDS in 5077 cases with ESCC

1.2.4 家族史定性标准

家族史阳性:连续三代直系亲属内,有两个或两个以上患癌的家庭;否则为家族史阴性。

1.3 统计分析

采用SPSS 22.0软件和MedCalc 18.0软件进行

统计学分析。计数资料以例数或百分位数表示,进行 χ^2 检验;采用方差分析进行均数比较;生存时间按月计算,应用Kaplan-Meier法计算各组生存率,Log-rank法比较各组间生存率的差异;采用多因素Cox风险比例回归模型方法分析影响生存的独立预后因素。采用受试者工作特征曲线(ROC)和曲线下面积(AUC)比较TNM分期和LODDS分期系统的预后评价能力。截点值分析:通过0.1 LODDS间隔逐步分析来决定是否有一个最佳LODDS截点值使生存差异最大,然后进行一系列Log-rank检验,根据最大 χ^2 值,代表最大的组间差异^[21]。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 淋巴结清扫一般情况

5077例食管鳞癌患者中,淋巴结转移阴性患者3125例(61.6%),总淋巴结清扫数目26 034枚,平均每例8.334枚;淋巴结转移阳性患者1952例(38.4%),总淋巴结清扫数目17 610枚,平均每例9.020枚。与1976~2005年期间淋巴结转移阴性食管鳞癌患者淋巴结清扫数量相比,2006~2015年期间食管鳞癌淋巴结转移阴性患者淋巴结清扫数量明显升高(7.90 ± 4.06 vs 10.90 ± 4.76 , $P < 0.001$),清扫8枚以上淋巴结的患者由1976~2005年期间的46.5%(1243/2672)升高到2006~2015年的75.9%(344/453)。对于淋巴结转移阴性患者将淋巴结清扫个数按照4分位数分为4组:1~5枚、6~8枚、9~10枚、11~36枚,分析对食管鳞癌患者生存的影响,结果显示4组间食管癌患者总体生存差异无统计学意义($\chi^2=6.317$, $P=0.097$)。

2.2 LODDS对食管鳞癌淋巴结转移阴性患者生存的影响

LODDS作为连续变量时,对于3125例淋巴结转移阴性食管鳞癌患者,当LODDS为-1.2时约登指数最大,以-1.2(淋巴结取材个数为8枚)为最佳截点值,评估淋巴结转移阴性ESCC患者的灵敏度为0.546,特异性为0.565,AUC为0.565(95%CI: 0.550~0.585, $P < 0.0001$),见Figure 2。将LODDS分为LODDS < -1.2组与LODDS $\geq$ -1.2组,并比较两组患者对淋巴结转移阴性食管鳞癌患者术后生存期的影响,结果显示LODDS < -1.2组生存期明显大于

LODDS ≥ -1.2 组($\chi^2=4.780, P=0.029$)。见 Figure 3。

2.3 LODDS 对食管鳞癌淋巴结转移阳性和阴性患者生存的影响

对 LODDS 使用 0.1 间隔进行逐步分析 (Table 1), 结果显示在 5077 例食管鳞癌患者、淋巴结转移阳性患者中, 未找到最佳截点值; 而在淋巴结转移阴性患者中, 结果显示最佳截点值是 -1.2, 有统计学意义($\chi^2=4.780, P=0.029$)。

从整体来看, Log-rank 检验显示 LODDS 分期对食管鳞癌患者术后生存期有显著影响 ($P<0.001$), LODDS 分期越高食管鳞癌患者的预后越差。亚组分析显示 LODDS1(-1.86, -1.28)和 LODDS2(-1.29, -1.04)之间总生存期差异无统计学意义($P=0.336$)。为进一步研究, 将 LODDS1 和 2 合并为 LODDS1+2 (-1.86, -1.04), 结果显示, 总体生存期 LODDS1+2>LODDS3>LODDS4 ($P<0.001$)。见 Figure 4。

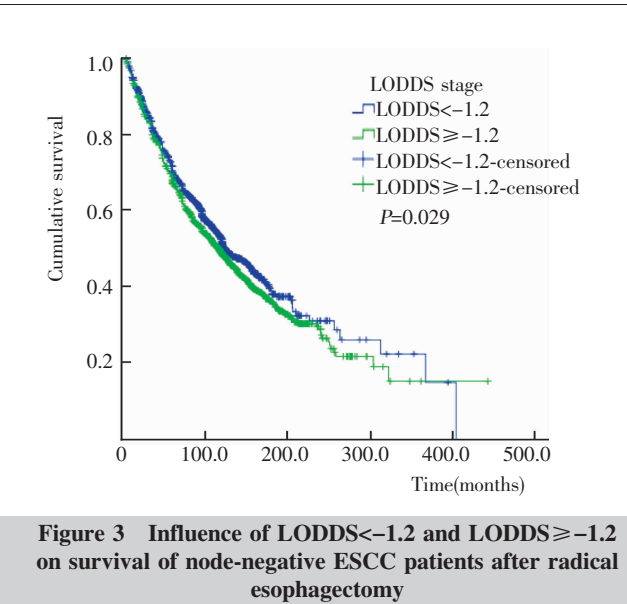
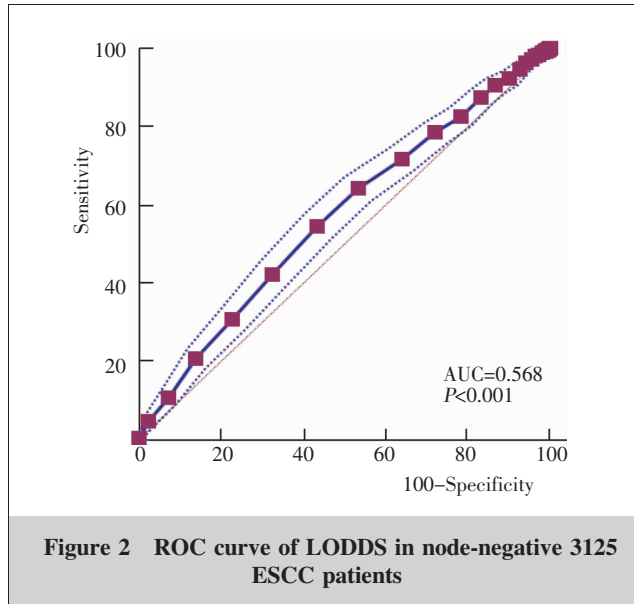


Table 1 Cut-off analyses for detecting the LODDS related to greatest overall survival differences in entire group, node-negative and node-positive patients

Cutoff value	All patients (n=5077)			Node-negative patients(n=3125)			Node-positive patients (n=1952)		
	n	χ^2	P	n	χ^2	P	n	χ^2	P
>-1.8 vs $\leq$ -1.8	5073 vs 4	1.900	0.168	3121 vs 4	1.475	0.225	1952 vs 0	NA	NA
>-1.7 vs $\leq$ -1.7	5063 vs 14	0.730	0.393	3111 vs 14	0.073	0.787	1952 vs 0	NA	NA
>-1.6 vs $\leq$ -1.6	5013 vs 64	1.553	0.213	3061 vs 64	0.000	0.996	1952 vs 0	NA	NA
>-1.5 vs $\leq$ -1.5	4880 vs 197	1.636	0.201	2928 vs 197	1.177	0.278	1952 vs 0	NA	NA
>-1.4 vs $\leq$ -1.4	4624 vs 453	14.267	<0.001	2672 vs 453	0.018	0.894	1952 vs 0	NA	NA
>-1.3 vs $\leq$ -1.3	4078 vs 999	47.581	<0.001	2126 vs 999	1.379	0.240	1952 vs 0	NA	NA
>-1.2 vs $\leq$ -1.2	3490 vs 1587	97.242	<0.001	1538 vs 1587	4.780	0.029	1952 vs 0	NA	NA
>-1.1 vs $\leq$ -1.1	2785 vs 2292	148.099	<0.001	842 vs 2283	2.916	0.088	1943 vs 9	1.586	0.208
>-1.0 vs $\leq$ -1.0	2445 vs 2632	178.907	<0.001	544 vs 2581	2.844	0.092	1901 vs 51	0.004	0.948
>-0.9 vs $\leq$ -0.9	2114 vs 2963	201.294	<0.001	283 vs 2842	1.172	0.279	1831 vs 121	0.216	0.642
>-0.8 vs $\leq$ -0.8	1815 vs 3262	227.297	<0.001	112 vs 3013	2.717	0.099	1703 vs 249	1.629	0.202
>-0.7 vs $\leq$ -0.7	1725 vs 3352	218.843	<0.001	112 vs 3013	2.717	0.099	1613 vs 339	2.747	0.097
>-0.6 vs $\leq$ -0.6	1437 vs 3640	197.262	<0.001	8 vs 3117	0.093	0.760	1429 vs 523	1.580	0.209
>-0.5 vs $\leq$ -0.5	1276 vs 3801	195.362	<0.001	8 vs 3117	0.093	0.760	1268 vs 684	5.501	0.019
>-0.4 vs $\leq$ -0.4	1075 vs 4002	175.677	<0.001	0 vs 3125	NA	NA	1075 vs 877	7.031	0.008
>-0.3 vs $\leq$ -0.3	894 vs 4183	148.677	<0.001	0 vs 3125	NA	NA	894 vs 1058	6.730	0.009
>-0.2 vs $\leq$ -0.2	744 vs 4333	126.178	<0.001	0 vs 3125	NA	NA	744 vs 1208	6.315	0.012
>-0.1 vs $\leq$ -0.1	612 vs 4465	108.917	<0.001	0 vs 3125	NA	NA	612 vs 1340	6.545	0.011

Note: NA: not applicable

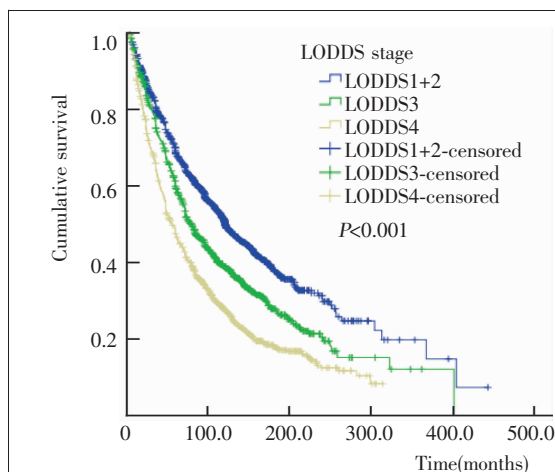


Figure 4 The survival of patients with different LODDS stage

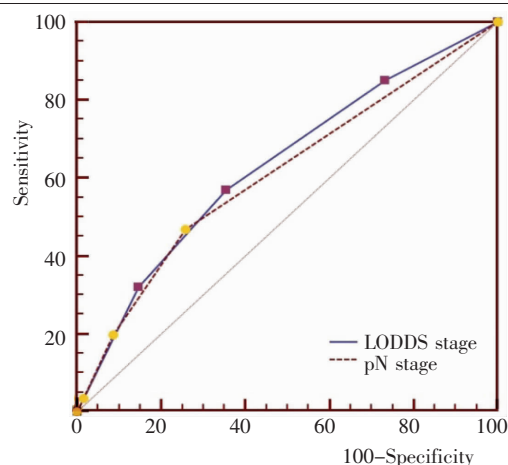


Figure 5 Comparison of receive characteristic curves between the LODDS stage and the number of pN stage for 5077 ESCC patients

2.4 LODDS 分期和 TNM 分期对食管鳞癌患者预后判断对比

LODDS 分期的 AUC 大于 pN 分期的 AUC (0.632 vs 0.610, $P < 0.0001$), 见 Figure 5。

2.5 食管鳞癌患者预后因素多因素分析

将性别、年龄、家族史、肿瘤部位、分化程度、T 分期、N 分期、LODDS 分期、TNM 分期纳入多因素 Cox 分析, 结果显示性别 ($HR = 0.863, P < 0.001$)、年龄 ($HR = 1.295, P = 0.008$)、家族史 ($HR = 0.912, P = 0.016$)、肿瘤部位 ($HR = 0.863, P < 0.001$)、分化程度 ($HR = 0.849, P < 0.001$)、T 分期 ($HR = 1.190, P = 0.011$)、LODDS 分期 ($HR = 1.080, P = 0.008$) 是食管鳞癌患者的独立预后影响因素。见 Table 2。

3 讨论

本研究发现, LODDS 定量分析对淋巴结转移阴性的 ESCC 患者的预后判断有一定的意义, 通过截点值分析和 ROC 曲线两种方法发现 LODDS 的最佳截点值为 -1.2, 此时约登指数最大, 即灵敏度和特异性之和最大。对于淋巴结转移阴性患者淋巴结取材数目 8 枚以上 (LODDS 小于 -1.2) 的患者生存明显优于 8 枚以下的患者。淋巴结转移阴性 ESCC 患者清除更多的淋巴结预后更好, 机制尚不明确。原因可

Table 2 Multivariate analysis of factors affecting the prognosis of 5077 cases with ESCC

Index	B	SE	Wald	P	HR (95%CI)
Gender	-0.147	0.038	14.762	<0.001	0.863 (0.801~0.931)
Age	0.259	0.037	49.412	<0.001	1.295 (1.205~1.392)
Family history	-0.092	0.038	5.821	0.016	0.912 (0.847~0.983)
Tumor location	-0.147	0.031	21.957	<0.001	0.863 (0.811~0.918)
Grade	-0.163	0.029	31.984	<0.001	0.849 (0.803~0.899)
T stage	0.174	0.068	6.513	0.011	1.190 (1.041~1.360)
N stage	0.075	0.097	0.597	0.440	1.077 (0.892~1.302)
LODDS stage	0.077	0.029	6.953	0.008	1.080 (1.020~1.143)
TNM stage	0.102	0.065	2.481	0.115	1.108 (0.975~1.258)

能是^[22]: ①增加淋巴结切除数目可能获得更精确的 N 分期; ②增加淋巴结切除数目可能切除潜在的微转移灶; ③清除更多的淋巴结可能有更强大的淋巴细胞反应对抗肿瘤细胞。Hsu 等^[23]报道了阴性淋巴结数目对食管癌患者术后的预后价值, 结果发现阴性淋巴结数目清扫越多, 食管癌患者术后生存期越久。阴性淋巴结数目的概念在某种程度上与淋巴结转移率 (lymph node ratio, LNR, 阳性淋巴结个数与淋巴结清除总数之比) 相一致^[24]。He 等^[25]研究淋巴结转移率对食管鳞癌患者的预后价值, 结果显示淋巴结转移率越高, 预后越差。Tan 等^[26]研究结果显示不考虑淋巴结取材数目的情况下, 淋巴结转移率是食管癌患者的独立预后因素, 淋巴结转移率可能降低分期偏移, 可以弥补 N 分期中不足。Wei 等^[27]发现如果淋巴结清除数目小于 12 枚时淋巴结转移率比 N 分期有更好的预后价值, 这与淋巴结的清扫要求相违背。

本研究发现淋巴结清扫个数 1~5 枚、6~8 枚、9~10 枚、11~36 枚 4 组食管鳞癌患者生存期差异无统计学意义,提示对于淋巴结转移阴性的病例,清扫过多淋巴结,并未导致生存期下降。有研究提示过多清扫淋巴结不能改善食管癌患者的生存期^[5,6],提示淋巴结是一重要免疫器官,在抗肿瘤免疫中起重要作用,这可能是过多清扫正常淋巴结导致食管癌患者生存期下降的主要原因。尽管该研究提示适度清扫淋巴结数量的重要性,但是,如前所述,因为外科医师术中肉眼不能精确判定淋巴结是否发生转移,外科医生只能通过增加淋巴结清扫的数量和范围,达到将已经转移的淋巴结清扫干净的目的。如果对术前淋巴结转移发生与否不能做出精准判断,就很难纠正术中过度切除正常淋巴结这一难题。

很显然,阐明食管鳞癌淋巴结转移发生的分子机制,进一步建立淋巴结转移的分子分型,并利用这些分子分型在术前能够精准判断转移阳性的淋巴结,是实施淋巴结精准清扫,减少误切正常淋巴结的重要研究课题。近年的研究提示,食管鳞癌淋巴结转移阳性和阴性患者存在明显基因组学差异^[28],并认为这些差异可能是导致淋巴结较早发生转移的分子基础。但是,由于这些基因组差异分子主要来自对癌组织基因组测序的分析,这些分子标志物的临床转化尚存在一定的困难。液体活检技术的进步将有助于加快这一转化过程。

特别值得指出的是,随着近年对淋巴结转移导致预后差的认识的提高和重视,越来越多的研究提示,不同级别的医院外科医师都在不同程度增加淋巴结清扫的数量。美国学者对 1500 家医院近 10 年时间的食管癌淋巴结清扫数量统计显示,术中清扫 15 枚淋巴结的患者,10 年间从 23% 增加到 36%^[4]。但该研究未对淋巴结转移阴性患者生存与淋巴结清扫数量进行对比分析。本组研究资料统计显示,清扫淋巴结 8 枚以上所占比例为 50.8% (1587/3125)。与 1976~2005 年期间淋巴结转移阴食管鳞癌患者淋巴结清扫数量相比,2006~2015 年期间食管鳞癌淋巴结转移阴性患者淋巴结清扫数量明显升高 (7.90 ± 4.06 vs 10.90 ± 4.76 , $P < 0.001$),清扫 8 枚以上淋巴结的患者由 1976~2005 年期间的 46.5% (1243/2672) 升高到 75.9% (344/453)。本研究进一步证明 LODDS 分期在评价食管鳞癌患者预后方面优于 pN 分期及

LODDS 分期是影响食管鳞癌患者术后生存期的独立预后因素,LODDS 分期越大,生存期越差,其可能为将来 TNM 分期制定提供一定的理论依据。然而,LODDS 的缺点在于临床计算较为复杂,不如 pN 分期方便^[19]。

本研究的优点是样本量为 5077 例,且全部为随访成功的患者。中位随访时间 75.5 (3.1~442.3) 个月,高于以前研究报道^[8,9,17~19]。

另外,本研究没有将手术路径(左右开胸)、合并疾病纳入多因素分析,这可能影响多因素分析结果,但本研究的样本量足够大,可以抵消掉上述因素的影响^[18]。在本研究中,未纳入 IV 期食管鳞癌患者及辅助放化疗患者,因此本研究是否适用于这些患者尚需进一步研究。

总之,本研究显示 LODDS 定量分析对淋巴结转移阴性的 ESCC 患者的预后判断有一定的意义,淋巴结取材数目 8 枚以上 (LODDS 小于 -1.2) 的患者生存明显优于 8 枚以下的患者,其可能为淋巴结转移阴性患者进行淋巴结转移精准分期提供依据;LODDS 分期是影响食管鳞癌患者的独立预后影响因素。

参考文献:

- [1] Takeno S, Yamashita SI, Yamamoto S, et al. Number of metastasis-positive lymph node stations is a simple and reliable prognostic factor following surgery in patients with esophageal cancer [J]. *Exp Ther Med*, 2012, 4 (6): 1087-1091.
- [2] Rizk NP, Ishwaran H, Rice TW, et al. Optimum lymphadenectomy for esophageal cancer [J]. *Ann Surg*, 2010, 251(1): 46-50.
- [3] Bogoevski D, Onken F, Koenig A, et al. Is it time for a new TNM classification in esophageal carcinoma? [J]. *Ann Surg*, 2008, 247(4): 633-641.
- [4] Merkow RP, Bilimoria KY, Chow WB, et al. Variation in lymph node examination after esophagectomy for cancer in the United States [J]. *Arch Surg*, 2012, 147(6): 505-511.
- [5] van der Schaaf M, Johar A, Wijnhoven B, et al. Extent of lymph node removal during esophageal cancer surgery and survival [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107(5): djv043.
- [6] Lagergren J, Mattsson F, Zylstra J, et al. Extent of Lymphadenectomy and Prognosis after Esophageal Cancer Surgery [J]. *JAMA Surg*, 2016, 151(1): 32-39.
- [7] Rice TW, Blackstone EH, Rusch VW. 7th edition of the A-

- JCC Cancer Staging Manual: esophagus and esophagogastric junction[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(7): 1721–1724.
- [8] Yang MJ, Zhang HD, Ma Z, et al. Log odds of positive lymph nodes is a novel prognostic indicator for advanced ESCC after surgical resection[J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(5): 1182–1189.
- [9] Yang MJ, Zhang HD, Huo XD, et al. Predictive value of log odds of positive lymph nodes for the prognosis of patients with node-negative squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus after radical esophagectomy[J]. *Chin J Gastrointest Surg*, 2016, 19(5): 535–539. [杨明建, 张洪典, 霍小东, 等. 阳性淋巴结对数比对 pN0 期胸段食管鳞癌术后患者预后的评估价值 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2016, 19(5): 535–539.]
- [10] Vinh-Hung V, Verschraegen C, Promish DI, et al. Ratios of involved nodes in early breast cancer[J]. *Breast Cancer Res*, 2004, 6(6): R680–R688.
- [11] Safi AF, Kauke M, Grandoch A, et al. The importance of log odds of positive lymph nodes for locoregional recurrence in oral squamous cell carcinoma [J]. *Oral Oncol*, 2017, 72: 48–55.
- [12] Conci S, Ruzzenente A, Sandri M, et al. What is the most accurate lymph node staging method for perihilar cholangiocarcinoma? Comparison of UICC/AJCC pN stage, number of metastatic lymph nodes, lymph node ratio, and log odds of metastatic lymph nodes [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2017, 43(4): 743–750.
- [13] Fang HY, Yang H, He ZS, et al. Log odds of positive lymph nodes is superior to the number- and ratio-based lymph node classification systems for colorectal cancer patients undergoing curative (R0) resection [J]. *Mol Clin Oncol*, 2017, 6(5): 782–788.
- [14] Chen JH, Cai SR, Wu H, et al. Prognostic value of three different lymph node staging systems in the survival of patients with gastric cancer following D2 lymphadenectomy[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(8): 11105–11113.
- [15] La Torre M, Nigri G, Petrucciani N, et al. Prognostic assessment of different lymph node staging methods for pancreatic cancer with R0 resection: pN staging, lymph node ratio, log odds of positive lymph nodes [J]. *Pancreatol*, 2014, 14(4): 289–294.
- [16] Wang J, Hassett JM, Dayton MT, et al. The prognostic superiority of log odds of positive lymph nodes in stage III colon cancer[J]. *J Gastrointest Surg*, 2008, 12(10): 1790–1796.
- [17] Wu SG, Sun JY, Yang LC, et al. Prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma after esophagectomy using the log odds of positive lymph nodes[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(34): 36911–36922.
- [18] Cao JL, Yuan P, Ma HH, et al. Log odds of positive lymph nodes predicts survival in patients after resection for esophageal cancer [J]. *Ann Thorac Surg*, 2016, 102(2): 424–432.
- [19] Wang L, Cai L, Chen Q, et al. Prognostic value of three different staging schemes based on pN, MLR and LODDS in patients with T3 esophageal cancer [J]. *Chin J Oncol*, 2017, 39(10): 749–753. [汪亮, 蔡磊, 陈倩, 等. pN 分期、淋巴结转移率分期和阳性淋巴结对数比分期预测 T3 期食管鳞癌患者预后的价值[J]. *中华肿瘤杂志*, 2017, (10): 749–753.]
- [20] Ku JW, Zhang DY, Song X, et al. Characterization of tissue chromogranin A (CgA) immunostaining and clinicohistopathological changes for the 125 Chinese patients with primary small cell carcinoma of the esophagus[J]. *Dis Esophagus*, 2017, 30(8): 1–7.
- [21] Zhu Z, Chen H, Yu W, et al. Number of negative lymph nodes is associated with survival in thoracic esophageal squamous cell carcinoma patients undergoing three-field lymphadenectomy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(9): 2857–2863.
- [22] Ma MQ, Tang P, Jiang HJ, et al. Number of negative lymph nodes as a prognostic factor in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2017, 13(5): 278–283.
- [23] Hsu PK, Huang CS, Wang BY, et al. The prognostic value of the number of negative lymph nodes in esophageal cancer patients after transthoracic resection [J]. *Ann Thorac Surg*, 2013, 96(3): 995–1001.
- [24] Wang WP, He SL, Yang YS, et al. Strategies of nodal staging of the TNM system for esophageal cancer [J]. *Ann Transl Med*, 2018, 6(4): 77.
- [25] He Z, Wu S, Li Q, et al. Use of the metastatic lymph node ratio to evaluate the prognosis of esophageal cancer patients with node metastasis following radical esophagectomy[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e73446.
- [26] Tan Z, Ma G, Yang H, et al. Can lymph node ratio replace pn categories in the tumor-node-metastasis classification system for esophageal cancer? [J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(8): 1214–1221.
- [27] Wei C, Deng WY, Li N, et al. Lymph node ratio as an alternative to the number of metastatic lymph nodes for the prediction of esophageal carcinoma patient survival[J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(9): 2771–2776.
- [28] Hao JJ, Lin DC, Dinh HQ, et al. Spatial intratumoral heterogeneity and temporal clonal evolution in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Nat Genet*, 2016, 48(12): 1500–1507.