

胃癌根治术后早期复发转移的影响因素分析

陈玲, 林晶, 陈丽珠, 陈誉, 王晓杰, 郭增清, 余家密, 郑静娴
(福建省肿瘤医院, 福建医科大学附属肿瘤医院, 福建 福州 350014)

摘要: [目的] 探讨胃癌根治术后早期复发转移的影响因素。[方法] 回顾性分析 232 例胃癌根治术后复发转移患者的临床病理特征, 分析患者术后早期复发转移的影响因素。[结果] 232 例患者中位复发时间为术后 17.3 个月 (95%CI: 15.0~19.6), 早期复发转移 (复发转移时间 $\leq$ 24 个月) 153 例 (65.9%), 晚期复发转移 (复发转移时间 $>$ 24 个月) 79 例 (34.1%)。多因素分析显示神经侵犯 ($P=0.009$)、术后并发症 ($P=0.013$) 是根治术后早期复发转移的独立危险因素。[结论] 神经侵犯、术后并发症与胃癌根治术后早期复发转移相关。

关键词: 胃肿瘤; 胃切除术; 复发转移

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2020)12-1052-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.12.B008

Risk Factors of Early Recurrence and Metastasis of Gastric Cancer After Radical Operation

CHEN Ling, LIN Jing, CHEN Li-zhu, CHEN Yu, WANG Xiao-jie, GUO Zeng-qing, YU Jia-mi, ZHENG Jing-xian

(Fujian Cancer Hospital & Fujian Medical University Cancer Hospital, Fuzhou 350014, China)

Abstract: [Objective] To investigate the risk factors of early recurrence and metastasis of gastric cancer after radical operation. [Methods] The clinical data of 232 cases with early recurrence and metastasis of gastric cancer after radical operation were retrospective analyzed. The influencing factors of early recurrence and metastasis of gastric cancer after radical operation were analyzed. [Results] The mean recurrent time in 232 patients was 17.3 months after operation (95%CI: 15.0~19.6). Among them, 153 cases (65.9%) had early recurrence and metastasis ($\leq$ 24 months), and 79 cases (34.1%) had late recurrence and metastasis ($>$ 24 months). Multivariate analysis showed that nerve infiltration ($P=0.009$) and postoperative complications ($P=0.013$) were independent risk factors for early recurrence and metastasis after radical operation. [Conclusion] Nerve infiltration and postoperative complications are related to early recurrence and metastasis in gastric cancer patients after radical gastrectomy.

Subject words: stomach neoplasms; gastrectomy; recurrence and metastasis

胃癌是我国常见恶性肿瘤之一, 2019 年发布的统计数据显示胃癌的发病率和死亡率分别位居全国恶性肿瘤的第 2 位和第 3 位^[1]。胃癌的治疗方法包括手术、化疗、放疗、靶向治疗与免疫治疗。根治性胃癌切除术仍是目前唯一可以治愈胃癌的治疗手段。我国胃癌患者术后约 60.8% 会出现复发转移, 且 42.5% 患者是在术后 2 年内发生复发转移, 肿瘤

的复发转移已成为胃癌患者死亡的主要原因^[2]。本研究回顾性分析 232 例胃癌根治术后复发转移患者的临床病理资料, 研究与胃癌根治术后早期复发转移的相关因素。通过探讨胃癌根治术后不同时间段复发转移患者的临床病理特征差异, 有助于预估患者术后是否发生早期复发转移。

1 资料与方法

1.1 病例资料

本研究经福建省肿瘤医院伦理委员会审批通过 (伦理批号 YKT2019-019-01)。收集 2006 年 10 月

基金项目: 福建省科技计划项目 (2018Y2003); 福建省自然科学基金 (2018J01267); 福建省科技创新联合资金项目 (2017Y9077); 福建省福建省卫生厅青年课题 (2016-1-11)

通信作者: 陈玲, 副主任医师, 硕士; 福建省肿瘤医院, 福建医科大学附属肿瘤医院腹部肿瘤内科, 福建省福州市晋安区福马路 420 号 (350014); E-mail: chenl05@fjzhospital.com

收稿日期: 2019-12-29; **修回日期:** 2020-03-01

至 2019 年 3 月期间本治疗小组收治的胃癌根治术后复发转移患者 232 例, 其行胃癌根治术时间在 2002 年 10 月至 2018 年 9 月, 截止到 2019 年 2 月所有患者均已发生复发转移。患者纳入标准: (1) 经病理学确诊的原发性胃癌或食管胃结合部腺癌; (2) 行 R0 切除胃癌根治术 (D1、D2 切除) 后复发转移, 术后复发转移的诊断主要依靠病史、体格检查、病理学检查、影像学检查; (3) 有完整的诊疗、随访资料 (随访方式为门诊定期复查、查阅病历记录、电话随访)。收集患者性别、手术时年龄、手术医院级别、组织分化程度、是否有神经脉管侵犯、TNM 分期 (参照胃癌 AJCC/UICC 第 8 版 TNM 分期标准)、术后化疗情况、复发转移部位及术后并发症 (定义为胃癌根治术后 60 天内发生感染、吻合口瘘、消化道出血、肠梗阻) 情况等临床病理特征 (Table 1)。

1.2 研究方法

232 例胃癌根治术后复发转移患者按照复发转移时间 (复发转移距离胃癌根治术时间) 分为早期复发转移 (复发转移时间 ≤ 24 个月) 与晚期复发转移 (复发转移时间 >24 个月)。按患者性别分两组; 按手术时年龄分 ≤ 60 岁及 >60 岁组; 按手术医院级别分三级医院及非三级医院组; 按组织分化程度分高中分化 (高中分化腺癌) 及低分化 (低分化腺癌、黏液腺癌、印戒细胞癌) 组; 是否有神经侵犯分两组; 是否有脉管侵犯分两组; 按浸润深度分 T₁、T₂、T₃、T₄ 组; 按淋巴结转移数目分 N₀、N₁、N₂、N₃ 组; 按 TNM 分期 (参照胃癌 AJCC/UICC 第 8 版 TNM 分期标准) 分 I 期、II 期、III 期组; 按术后化疗情况分术后无化疗、化疗 1~3 个周期、化疗 ≥ 4 周期组; 按复发转移部位分局部转移 (局部复发、腹盆腔种植)、远处转移及混合 (局部与远处转移) 组; 按术后是否发生并发症分两组。对上述因素进行单因素及多因素分析。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析, 计数资料采用卡方检验, Kaplan-Meier 法

Table 1 Comparison of clinicopathological features between early and late recurrence of patients with gastric cancer after radical operation

Clinicopathological features	N	Early recurrence (%)	Late recurrence (%)	χ^2	P
Gender				0.246	0.637
Male	172	115(66.9)	57(33.1)		
Female	60	38(63.3)	22(36.7)		
Age(years)				0.127	0.768
≤ 60	158	103(65.2)	55(34.8)		
>60	74	50(67.6)	24(32.4)		
Surgery hospital				0.720	0.420
Tertiary hospital	216	144(66.7)	72(33.3)		
Non tertiary hospital	16	9(56.3)	7(43.7)		
Differentiation degree				0.208	0.652
High and middle	69	44(63.8)	25(36.2)		
Low	163	109(66.9)	54(33.1)		
Nerve infiltration				11.395	0.001
Negative	114	63(55.3)	51(44.7)		
Positive	118	90(76.3)	28(23.7)		
Lymphovascular invasion				3.731	0.070
Negative	103	61(59.2)	42(40.8)		
Positive	129	92(71.3)	37(28.7)		
Depth of invasion				5.866	0.116
T ₁	7	3(42.9)	4(57.1)		
T ₂	16	8(50.0)	8(50.0)		
T ₃	47	36(76.6)	11(23.4)		
T ₄	162	106(65.4)	56(34.6)		
Lymph node metastasis				8.223	0.041
N ₀	31	14(45.2)	17(54.8)		
N ₁	27	19(70.4)	8(29.6)		
N ₂	63	40(63.5)	23(36.5)		
N ₃	111	80(79.2)	31(20.8)		
TNM stage				6.004	0.051
I	12	5(41.7)	7(58.3)		
II	28	15(53.6)	13(46.4)		
III	192	133(69.3)	59(30.7)		
Postoperative chemotherapy				0.020	1.000
0	35	23(65.7)	12(34.3)		
1~3 periods	43	28(65.1)	15(34.9)		
≥ 4 periods	154	102(66.2)	52(33.8)		
Site of recurrence				0.437	0.796
Local metastasis	70	44(62.9)	26(37.1)		
Distant metastasis	117	79(67.5)	38(32.5)		
Mixed mode	45	30(66.7)	15(33.3)		
Postoperative complications				3.204	0.103
Negative	221	143(64.7)	78(35.3)		
Positive	11	10(90.9)	1(9.1)		

进行单因素分析, COX 回归进行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 复发转移时间

232 例胃癌根治术后患者中位复发转移时间为胃癌根治术后 17.3 个月 (95%CI: 15.0~19.6), 术后 1、2、3、4、5 年累积复发转移率分别为 31.0% (72/232)、65.9% (153/232)、80.6% (187/232)、89.7% (208/232)、94.4% (219/232)。其中早期复发转移 153 例 (65.9%), 晚期复发转移 79 例 (34.1%)。早期复发转移组中位复发转移时间 12.2 个月 (95%CI: 10.5~13.8), 晚期复发转移组中位复发转移时间 39.5 个月 (95%CI: 34.7~44.4)。

2.2 早、晚期复发转移患者临床病理特征比较

结果显示, 有神经侵犯组早期复发转移患者比例高于无神经侵犯组 (76.3% vs 55.3%, $\chi^2=11.395$, $P < 0.05$); 淋巴结分期 (N 分期) 不同, 早晚期复发转移患者的比例差异有统计学差异 ($\chi^2=8.223$, $P < 0.05$)。不同性别、手术时年龄、手术医院级别、组织分化程度、是否有脉管侵犯、肿瘤浸润深度 (T 分期)、TNM 分期、术后化疗情况、复发转移部位及是否发生术后并发症组的早晚期复发转移患者比例差异无统计学差异 ($P > 0.05$) (Table 1)。

2.3 早期复发转移的多因素分析

采用 COX 回归 (向前逐步法) 对早期复发转移与临床病理特征进行多因素分析, 结果显示神经侵犯 ($P=0.009$)、术后并发症 ($P=0.013$) 是胃癌根治术后早期复发转移的独立危险因素 (Table 2)。

3 讨论

目前手术仍然为唯一可治愈胃癌的手段, 但胃癌根治术后的复发转移是影响患者生存的重要因素。关于胃癌根治术后早期复发转移的时间尚无划分标准。研究显示胃癌术后复发主要集中在术后 2

年内^[3], 大部分国内外学者将胃癌根治术后复发转移时间 ≤ 24 个月定义为早期复发转移, >24 个月定义为晚期复发转移^[4-6]。故本研究以 24 个月为界分为早晚期复发转移, 232 例患者中位复发时间为术后 17.3 个月 (95%CI: 15.0~19.6), 术后 24 个月内复发转移占 65.9%, 与之前的研究结果相近^[3-6]。

国内外关于胃癌根治术后复发时间相关因素的研究较多, 但结论不尽相同。许远等^[4]的研究提示肿瘤大小、浸润深度、区域淋巴结转移、阳性淋巴结数目与早期复发有关, 浆膜层侵犯与阳性淋巴结个数为胃癌术后早期复发的独立危险因素。徐晓燕等^[5]的研究提示手术方式、肿瘤大小、脉管侵犯、浸润深度、淋巴结转移、晚期复发分期、术后化疗与早期复发相关, 肿瘤大小、淋巴结转移、术后化疗是胃癌根治术后早期复发转移的独立危险因素。吴亮亮等^[7]的研究通过单因素分析显示年龄、肿瘤大体分型、肿瘤部位、浸润深度、淋巴结转移、TNM 分期、淋巴结转移率、术式、腹腔热灌注化疗与胃癌根治术后早期复发转移相关, 淋巴结转移、淋巴结转移率及腹腔热灌注化疗是胃癌根治术后早期复发转移发生的独立因素。Ji 等^[8]的研究提示胃癌 TNM 分期及神经浸润是胃癌根治术后早期复发转移发生的独立因素。本研究早、晚期复发转移患者的临床病理特征比较显示, 胃癌根治术后会发生早期复发转移患者的特点是有神经侵犯以及淋巴结转移数目多。本研究多因素分析结果提示神经侵犯、术后并发症是胃癌根治术后早期复发转移的独立危险因素。已有研究显示神经侵犯与胃癌的复发有关^[9], 神经侵犯是由于肿瘤细胞的嗜神经性而引起的肿瘤浸润的过程, 是指由于肿瘤细胞浸润肿瘤附近的神经束或神经鞘而导致神经纤维变性的过程。在电子显微镜下检查, 神经鞘、淋巴管和血管在解剖学上相互连接, 肿瘤细胞通过神经鞘渗入相邻组织, 然后扩散到淋巴系统和腹膜。部分学者认为神经侵犯是肿瘤复发转移的另一途径^[10], 因此, 对于有淋巴结转移或神经周围浸润的病例, 即使进行根治性切除, 复发的可能性也很高。

本研究多因素分析提示术后并发症为胃癌根治术后早期复发转移的独立危险因素。本研究中界定的胃癌术后并发症是胃癌根治术后 60 天内发生感染、吻合口瘘、消化道出

Table 2 Multivariate analysis of factors for early recurrence of gastric cancer after radical operation

Factors	B	SE	Wald	df	P	Exp(B)	95.0%CI
Nerve infiltration	0.437	0.168	6.765	1	0.009	1.547	1.114~2.150
Postoperative complication	-0.834	0.334	6.236	1	0.013	0.434	0.226~0.836

血、肠梗阻。232例患者共有11例发生术后并发症,其中肺炎2例,腹腔感染3例,腹腔出血3例,吻合口瘘2例,肠梗阻1例。早期复发转移组10例,晚期复发转移组1例。多项临床研究也显示胃癌根治术后并发症是早期复发转移的独立危险因素^[11-12]。术后并发症患者通常合并全身性炎症反应,由炎症反应诱导的可溶性因子刺激残留肿瘤细胞的生长。Salvans等^[13]研究显示术后腹膜感染患者的血清和腹水可增强肿瘤细胞在体外的迁移和侵袭能力。这些体液含有促炎性细胞因子和生长因子,它们最初在创伤后合成,最初由白细胞、巨噬细胞和内皮细胞局部释放,然后全身释放^[14-15]。某些炎症因子如IL-6和IL-1 β 被证明可促进各种肿瘤细胞系中血管内皮生长因子(VEGF)的表达,VEGF可以诱导肿瘤血管生成,从而增加肿瘤复发率^[16-17]。另一个可能的原因是宿主免疫抑制,炎症反应与宿主免疫抑制有关,高水平的IL-6可以抑制细胞毒性T淋巴细胞,自然杀伤细胞和树突状细胞的增殖和功能,使得宿主处于免疫抑制状态,利于残留的肿瘤细胞生长^[18]。此外,术后并发症患者不太可能接受或者需延迟术后辅助治疗时间。这些均可导致根治术后肿瘤早期复发转移。

本研究显示神经侵犯、术后并发症是胃癌根治术后早期复发转移的独立危险因素,因此有神经侵犯的患者,更应定期进行随访,这可能有助于及早发现复发转移。应采取措施预防术后并发症,以减少早期复发转移的可能性。

参考文献:

- [1] Zheng RS, Sun KX, Zhang SW, et al. Report of cancer epidemiology in China, 2015 [J]. Chinese Journal of Oncology, 2019, 41(1): 19-28. [郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28.]
- [2] Liu D, Lu M, Li J, et al. The patterns and timing of recurrence after curative resection for gastric cancer in China [J]. World J Surg Oncol, 2016, 14(1): 305.
- [3] Lee JH, Kim HI, Kim MG, et al. Recurrence of gastric cancer in patients who are disease free for more than 5 years after primary resection [J]. Surgery, 2016, 159 (4): 1090-1098.
- [4] Xu Y, Chen L, C. Hoang V, et al. Factors related to early recurrence of gastric carcinoma after curative resection [J]. Journal of Practical Oncology, 2006, 21 (4): 315-318. [许远, 陈力, C. Hoang Vu, 等. 胃癌术后早期复发的相关因素分析 [J]. 实用肿瘤杂志, 2006, 21(4): 315-318.]
- [5] Xu XY, Fang LP, Ji Y, et al. Clinicopathologic and prognostic factors related to early recurrence of gastric cancer after curative radical resection [J]. Modern Oncology, 2018, 26(5): 728-733. [徐晓燕, 方乐平, 姬玉, 等. 胃癌根治术后早期复发的临床病理特点及预后分析 [J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(5): 728-733.]
- [6] Yoo CH, Noh SH, Shin DW, et al. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma [J]. Bri J Surg, 2000, 87(2): 236-242.
- [7] Wu LL, Liang H, Wang XN, et al. Risk factors of early recurrence in patients with gastric cancer after curative resection [J]. Chinese Journal of Surgery, 2010, 48 (20): 1542-1545. [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.]
- [8] Ji YC, Tae KH, Sung JK, et al. 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.
- [9] Bilici A, Seker M, Ustaalioglu BB, et al. Prognostic significance of perineural invasion in patients with gastric cancer who underwent curative resection [J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17: 2037-2044.
- [10] Liebig C, Ayala G, Wilks JA, et al. Perineural invasion in cancer: a review of the literature [J]. Cancer, 2009, 115 (15): 3379-3391.
- [11] Lui SA, Tan WB, Tai BC, et al. Predictors of survival outcome following radical gastrectomy for gastric cancer [J]. ANZ J Surg, 2019, 89(1-2): 84-89.
- [12] Li QG, Li P, Tang D, et al. Impact of postoperative complications on long-term survival after radical resection for gastric cancer [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19 (25): 4060-4065.
- [13] Salvans S, Mayol X, Alonso S, et al. Postoperative peritoneal infection enhances migration and invasion capacities of tumor cells in vitro: an insight into the association between anastomotic leak and recurrence after surgery for colorectal cancer [J]. Ann Surg, 2014, 260: 939-944.
- [14] Baker EA, El-Gaddal S, Williams L, et al. Profiles of inflammatory cytokines following colorectal surgery: Relationship with wound healing and outcome [J]. Wound Repair Regen, 2006, 14: 566-572.
- [15] Pascual M, Alonso S, Pares D, et al. Randomized clinical trial comparing inflammatory and angiogenic response after open versus laparoscopic curative resection for colonic cancer [J]. Br J Surg, 2011, 98: 50-59.
- [16] Bohle B, Pera M, Pascual M, et al. Postoperative intra-abdominal infection increases angiogenesis and tumor recurrence after surgical excision of colon cancer in mice [J]. Surgery, 2010, 147: 120-126.
- [17] Akagi Y, Liu W, Xie K, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor expression in human colon cancer by interleukin-1 β [J]. Br J Cancer, 1999, 80: 1506-1511.
- [18] Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion [J]. Science, 2011, 331: 1565-1570.