

未分化型早期胃癌淋巴结转移的影响因素分析

魏 尉, 王霆宇, 陈新莲, 黄 忠

(自贡市第一人民医院, 四川 自贡 643000)

摘要: [目的] 研究未分化型早期胃癌临床病理特征、血清肿瘤标志物与胃癌淋巴结转移的相关性。[方法] 选择接受胃癌根治术并经术后病理诊断为未分化型早期胃癌患者 80 例, 分析内镜特征、临床病理特征、术前血清肿瘤标志物与胃癌淋巴结转移的相关性。[结果] 80 例患者中, 18 例有淋巴结转移。有淋巴结转移组患者黏膜下癌比例、有脉管浸润比例、血清 G-17 含量均明显高于无淋巴结转移组患者, 血清 PG-Ⅱ/PG-Ⅰ 比值明显低于无淋巴结转移组患者, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。Logistics 回归分析显示, 黏膜下癌 ($OR=1.944, 95\%CI: 1.452\sim 2.853$)、脉管浸润 ($OR=1.775, 95\%CI: 1.378\sim 2.512$)、术前血清 G-17 升高 ($OR=1.661, 95\%CI: 1.277\sim 2.451$) 及 PG-Ⅱ/PG-Ⅰ 比值降低 ($OR=2.039, 95\%CI: 1.503\sim 2.849$) 是未分化型早期胃癌淋巴结转移的独立危险因素。[结论] 黏膜下癌、脉管浸润、术前血清 G-17 升高及 PG-Ⅱ/PG-Ⅰ 比值降低可能增加未分化型早期胃癌淋巴结转移的风险。

关键词: 胃癌; 内镜; 肿瘤标志物; 淋巴结转移; 危险因素

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)02-0128-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.02.B009

Risk Factors of Lymph Node Metastasis in Undifferentiated Early Gastric Cancer

WEI Wei, WANG Ting-yu, CHEN Xin-lian, HUANG Zhong

(Zigong First People's Hospital, Zigong 643000, China)

Abstract: [Objective] To investigate the risk factors of lymph node metastasis in undifferentiated early gastric cancer. [Methods] Eighty patients with undifferentiated early gastric cancer who underwent radical gastrectomy were enrolled in the study. The association of endoscopic findings, clinicopathological features, preoperative serum tumor markers with lymph node metastasis of gastric cancer were analyzed. [Results] Of the 80 undifferentiated early gastric cancer patients, 18 had lymph node metastasis. The submucosal cancer proportion, vascular invasion proportion and preoperative serum G-17 levels in patients with lymph node metastasis were significantly higher, while the ratio of PG-Ⅱ/PG-Ⅰ was significantly lower than those in patients without lymph node metastasis (all $P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that submucosal cancer ($OR=1.944, 95\%CI: 1.452\sim 2.853$), vascular invasion ($OR=1.775, 95\%CI: 1.378\sim 2.512$), elevated preoperative serum G-17 ($OR=1.661, 95\%CI: 1.277\sim 2.451$) and decreased ratio of PG-Ⅱ/PG-Ⅰ ($OR=2.039, 95\%CI: 1.503\sim 2.849$) were independent risk factors for lymph node metastasis of undifferentiated early gastric cancer. [Conclusion] Submucosal cancer, vascular invasion, elevated serum G-17 and decreased PG-Ⅱ/PG-Ⅰ ratio may increase the risk of lymph node metastasis in undifferentiated early gastric cancer.

Subject words: gastric cancer; endoscopy; tumor markers; lymph node metastasis; risk factors

胃癌是临床常见的消化系统恶性肿瘤, 早期缺乏特异性临床症状, 诊断困难。近年来, 随着胃镜检查的推广, 越来越多的胃癌患者能够在早期获得诊断并接受治疗, 5 年生存率也较进展期胃癌有明显提高。尽管如此, 早期胃癌患者在治疗后的长期随

访过程中仍会出现肿瘤复发、转移, 其中未分化型早期胃癌的恶性程度高, 复发和转移的风险也相应较高^[1-2]。淋巴结转移是影响早期胃癌患者远期生存的重要因素^[3], 但在胃癌早期阶段影响淋巴结转移的因素尚未明确。本研究分析未分化型早期胃癌内镜特征、临床病理特征、术前血清肿瘤标志物与胃癌淋巴结转移的相关性, 探讨未分化早期胃癌患者是否发生淋巴结转移的影响因素。

基金项目: 四川省卫生健康委员会课题(19PJ158)

通信作者: 魏尉, 副主任医师, 本科; 自贡市第一人民医院消化内科, 四川省自贡市自流井区尚义源一支路 42 号(643000); E-mail: weiweivv177@163.com

收稿日期: 2021-06-08; **修回日期:** 2021-07-27

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2016 年 1 月至 2020 年 12 月在自贡市第一人民医院接受胃癌根治术并经术后病理诊断为未分化型早期胃癌的患者 80 例。入组标准:(1)经病理明确诊断为未分化型早期胃癌;(2)术前均接受胃镜检查;(3)临床及病理资料完整;(4)取得患者知情同意、签署知情同意书。80 例患者年龄 32~65 岁、平均年龄(50.51±7.23)岁,男性 48 例、女性 32 例。

1.2 研究方法

1.2.1 内镜检查及特征评价

所有患者均接受胃镜检查,操作由内镜室副主任医师资格以上的医生完成,判断内镜特征,具体包括肿瘤分型及肿瘤部位。内镜下肿瘤分型方法如下:I 型为隆起型、II a 型为浅表隆起型、II b 型为浅表平坦型、II c 型为浅表凹陷型、III 型为凹陷型;肿瘤部位包括胃上 1/3、胃中 1/3、胃下 1/3。

1.2.2 临床病理特征评价

回顾患者的病史资料,收集的临床特征包括性别、年龄,病理特征包括肿瘤直径、组织学分型、黏膜浸润深度、脉管浸润。组织学分型包括腺癌、黏液腺癌、乳头状癌、印戒细胞癌,黏膜浸润深度包括黏膜内癌和黏膜下癌,脉管浸润包括有脉管浸润和无脉管浸润。

1.2.3 术前血清肿瘤标志物检测

采集患者的空腹肘静脉血 5 mL,静置后离心分离血清,采用荧光免疫分析仪检测癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199(CA199)、胃泌素-17(G-17)、胃蛋白酶原(PG)-I 及 PG-II。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件录入数据,两组间计量资料比较采用 *t* 检验、计数资料比较采用卡方检验或 Fisher 精确检验,危险因素采用多因素 Logistics 回归分析。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 内镜及临床病理特征与胃癌淋巴结转移的关系

80 例患者中,有 18 例(22.5%)发生淋巴结转

移。有淋巴结转移组患者的年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤直径、组织学分型、内镜分型与无淋巴结转移组患者比较,差异均无统计学意义(*P*均>0.05);有淋巴结转移组患者黏膜下癌的比例、有脉管浸润的比例与无淋巴结转移组患者比较,均明显升高,差异有统计学意义(*P*<0.05)(Table 1)。

Table 1 The relationship between endoscopic and clinicopathological features and lymph node metastasis of gastric cancer

Factors	Lymph node metastasis group(n=18)	Non-lymph node metastasis group(n=62)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
Age(year old)	51.38±7.98	50.11±7.02	0.655	0.514
Gender				
Male	11	37	0.012	0.913
Female	7	25		
Tumor location			-	0.790
Proximal 1/3	3	11		
Middle 1/3	2	9		
Distal 1/3	13	42		
Tumor diameter(cm)	1.91±0.32	1.77±0.34	1.557	0.123
Histological type				
Adenocarcinoma	14	46	-	0.964
Mucinous adenocarcinoma	1	4		
Papillary carcinoma	2	9		
Signet ring cell carcinoma	1	3		
Endoscopic type				
I	2	5	-	0.981
II a	5	21		
II b	1	3		
II c	8	28		
III	2	5		
Depth of mucosal infiltration				
Intramucosal carcinoma	4	32	-	0.033
Submucosal carcinoma	14	30		
Vascular invasion				
Yes	12	25	3.894	0.048
No	6	37		

2.2 术前血清肿瘤标志物与胃癌淋巴结转移的关系

有淋巴结转移组患者血清 CEA、CA199 的含量与无淋巴结转移组患者比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);血清 G-17 含量与无淋巴结转移组患者比较明显升高,PG-II/PG-I 比例与无淋巴结转移组患者比较明显下降,差异有统计学意义(*P*<0.05)(Table 2)。

2.3 胃癌淋巴结转移危险因素的 Logistics 回归分析

以胃癌淋巴结转移为应变变量,以单因素分析有统计学差异的因素,包括黏膜浸润深度、脉管浸润、

血清 G-17 含量及 PG-Ⅱ/PG-Ⅰ 比例为自变量,进行 Logistics 回归分析,结果显示,黏膜下癌、脉管浸润、血清 G-17 升高及 PG-Ⅱ/PG-Ⅰ 比例降低是胃癌淋巴结转移的独立危险因素 (Table 3)。

3 讨 论

早期胃癌患者的 5 年生存率较进展期胃癌患者明显提高,近年来随着胃镜检查的推广、越来越多的胃癌患者能够在早期获得诊断并接受治疗,因而整体预后也明显改善。早期胃癌是指病灶侵犯黏膜层及黏膜下层、没有侵犯肌层及以下,与肿瘤的分化程度、淋巴结转移、病灶大小等特征无关^[4-5]。虽然早期胃癌患者的预后较进展期胃癌患者明显改善,但仍有相当一部分患者、尤其是未分化型胃癌患者在长期随访的过程中会出现肿瘤复发或转移,进而影响患者的生存^[6-7]。多项研究认为,淋巴结转移是影响早期胃癌患者远期生存的重要因素,存在淋巴结转移的早期胃癌患者远期的复发率和转移率均较高^[8-9]。但是,目前关于早期胃癌患者淋巴结转移的影响因素尚少见报道。

本研究中,未分化型早期胃癌患者被分为有淋巴结转移组和无淋巴结转移组,通过分析两组患者间胃镜特征、临床特征的差异可知:有淋巴结转移组患者的胃镜特征肿瘤部位、内镜分型及临床特征年龄、性别与无淋巴结转移组患者比较无差异,说明胃镜特征和临床特征并不影响未分化型早期胃癌患者淋巴结的转移。不同病理特征的分析可知:有淋巴结转移组患者黏膜下癌的比例、有脉管浸润的比例明显高于无淋巴结转移组,而肿瘤直径、组织学分型与无淋巴结转移组患者比较无明显差异,说明黏膜浸润及脉管浸润会影响未分化早期胃癌患者淋巴结的转移,病灶向黏膜下侵犯及脉管侵犯说明癌细胞的侵袭能力较强,因而也更加容易发生淋巴结转移。

术前血清肿瘤标志物检测是临床上用于恶性肿瘤早期筛查和诊断的常用手段,CEA 和 CA199 是消化道恶性肿瘤常用的两种标志物,能够在治疗过程中反应肿瘤负荷程度,但诊断的特异度和灵敏度均较差,无法用于疾病的早期筛查^[10-12]。在本研究中,

Table 2 The relationship between preoperative serum tumor markers and lymph node metastasis of gastric cancer

Markers	Lymph node metastasis group (n=18)	Non-lymph node metastasis group (n=62)	t	P
CEA(ng/ml)	4.62±0.95	4.37±0.88	1.042	0.301
CA199(U/L)	29.51±6.62	27.09±5.92	1.487	0.141
G-17(pmol/L)	10.77±1.85	7.45±0.97	10.187	<0.001
PG-Ⅱ/PG-Ⅰ	12.51±2.93	15.27±3.25	3.239	0.002

Table 3 Logistic regression analysis of risk factors for lymph node metastasis of gastric cancer

Factors	β	OR	95%CI	Wald	P
Submucosal carcinoma	0.392	1.944	1.452~2.853	7.122	<0.05
Vascular invasion	0.249	1.775	1.378~2.512	8.019	<0.05
G-17	0.512	1.661	1.277~2.451	5.696	<0.05
PG-Ⅱ/PG-Ⅰ	0.197	2.039	1.503~2.849	9.110	<0.05
Constant	3.496	0.872	—	1.426	0.387

有淋巴结转移组患者和无淋巴结转移组患者的血清 CEA、CA199 含量无明显差异,说明未分化型早期胃癌患者血清 CEA、CA199 的变化与淋巴结转移无明显关系,通过检测 CEA、CA199 无法预测淋巴结转移。G-17 和 PG-Ⅰ、PG-Ⅱ是近年来新发现的胃癌标志物,前者由胃窦细胞分泌,后者由胃底腺主细胞和近端十二指肠细胞分泌,G-17 含量增多及 PG-Ⅱ/PG-Ⅰ 比值降低增强诊断胃癌的灵敏度和特异度^[13-15]。本研究对 G-17 及 PG-Ⅱ/PG-Ⅰ 的分析显示:有淋巴结转移组患者的血清 G-17 含量明显高于无淋巴结转移组,PG-Ⅱ/PG-Ⅰ 比值明显低于无淋巴结转移组,说明 G-17 含量的增多及 PG-Ⅱ/PG-Ⅰ 比值的减少对未分化型早期胃癌的淋巴结转移具有一定筛查价值。

最后,本研究通过 Logistics 回归分析对以上单因素分析有统计学意义的因素,包括黏膜浸润深度、脉管浸润、血清 G-17 含量及 PG-Ⅱ/PG-Ⅰ 比值与未分化型早期胃癌淋巴结转移的关系进行了探究,结果显示,黏膜下癌、脉管浸润、血清 G-17 升高及 PG-Ⅱ/PG-Ⅰ 比例降低是胃癌淋巴结转移的独立危险因素,说明黏膜下癌、脉管浸润、血清 G-17 升高及 PG-Ⅱ/PG-Ⅰ 比值降低增加未分化型早期胃癌淋巴结转移的风险。本研究结果提示满足扩大适应证的未分化型早期胃癌患者可考虑内镜黏膜下剥离术治疗;黏膜内癌、无脉管浸润、血清 G-17 低及 PG-Ⅱ/PG-Ⅰ 比值高的患者淋巴结转移风险较低,有利于内镜

黏膜下剥离术治疗；对于略超出扩大适应证的未分化型早期胃癌，若患者无法耐受或不愿接受手术治疗，可尝试内镜黏膜下剥离术治疗。

参考文献：

- [1] Saitoh T, Takamura A, Watanabe G. Endoscopic and clinicopathological features of intramucosal, histologically mixed-type, low-grade, well-differentiated gastric tubular adenocarcinoma with the potential for late-onset lymph node metastasis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2018, 18(1):189.
- [2] Shirakawa Y, Noma K, Maeda N, et al. Clinical characteristics and management of gastric tube cancer after esophagectomy[J]. *Esophagus*, 2018, 15(3):180–189.
- [3] Abdelfatah MM, Barakat M, Lee H, et al. The incidence of lymph node metastasis in early gastric cancer according to the expanded criteria in comparison with the absolute criteria of the Japanese Gastric Cancer Association: a systematic review of the literature and meta-analysis[J]. *Gastrointest Endosc*, 2018, 87(2):338–347.
- [4] Kwak DS, Min YW, Lee JH, et al. Outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer with undifferentiated-type histology: a clinical simulation using a non-selected surgical cohort[J]. *Gut Liver*, 2018, 12(3):263–270.
- [5] Kanesaka T, Nagahama T, Uedo N, et al. Clinical predictors of histologic type of gastric cancer [J]. *Gastrointest Endosc*, 2018, 87(4):1014–1022.
- [6] Zhong Q, Sun Q, Xu GF, et al. Differential analysis of lymph node metastasis in histological mixed-type early gastric carcinoma in the mucosa and submucosa[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(1):87–95.
- [7] 梅丽红. 早期胃癌的临床病理特点与内镜下的表现分析[J]. *中国内镜杂志*, 2018, 24(2):75–79.
Mei LH. Clinicopathological features and endoscopic analysis of early gastric cancer [J]. *Chinese Journal of Endoscopy*, 2018, 24 (2):75–79.
- [8] Pessorusso FCS, Felipe-Silva A, Jacob CE, et al. Risk assessment of lymph node metastases in early gastric adenocarcinoma fulfilling expanded endoscopic resection criteria [J]. *Gastrointest Endosc*, 2018, 88(6):912–918.
- [9] Miyahara K, Hatta W, Nakagawa M, et al. The role of an undifferentiated component in submucosal invasion and submucosal invasion depth after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer[J]. *Digestion*, 2018, 98(3):161–168.
- [10] Ning S, Wei W, Li J, et al. Clinical significance and diagnostic capacity of serum TK1, CEA, CA 19-9 and CA 72-4 levels in gastric and colorectal cancer patients[J]. *J Cancer*, 2018, 9(3):494–501.
- [11] Feng F, Tian Y, Xu G, et al. Diagnostic and prognostic value of CEA, CA19-9, AFP and CA125 for early gastric cancer[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1):737.
- [12] Chen C, Chen Q, Zhao Q, et al. Value of combined detection of serum CEA, CA72-4, CA19-9, CA15-3 and CA12-5 in the diagnosis of gastric cancer[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2017, 47(3):260–263.
- [13] Nejadi-Kelarijani F, Roshandel G, Semnani S, et al. Diagnostic values of serum levels of pepsinogens and gastrin-17 for screening gastritis and gastric cancer in a high risk area in northern Iran[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(17):7433–7436.
- [14] Begum A, Baten MA, Begum Z, et al. Role of serum pepsinogen I and II Ratio in screening of gastric carcinoma[J]. *Mymensingh Med J*, 2017, 26(3):628–634.
- [15] Kishikawa H, Kimura K, Ito A, et al. Cutoff pepsinogen level for predicting unintentionally eradicated cases of *helicobacter pylori* infection in subjects with seemingly normal pepsinogen levels[J]. *Digestion*, 2017, 95(3):229–236.