

785 例胃癌根治术后预后的多因素分析

鲁明典 李永翔

摘要 目的 探讨影响胃癌根治术后预后的相关因素。方法 应用 Cox 模型单因素及多因素分析实施根治性胃癌切除术患者 785 例临床资料。结果 单因素及多因素分析表明患者的淋巴结转移、大体分型、pTNM 分期、中性粒细胞-淋巴细胞比率 (NLR) 及分化程度是胃癌预后的独立因素。肿瘤大小、胃切除量及浸润深度是胃癌预后的影响因素。结论 NLR 是胃癌预后的独立因素,有潜在应用前景。

关键词 胃癌;胃切除术;多因素分析;预后;生存率

中图分类号 R 735.2

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2014)11-1654-04

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,手术是治疗首要方法,但总体疗效不令人满意。为改善胃癌治疗现状,很多学者就胃癌预后相关因素进行了大量研究^[1],在很多方面也达成共识,如淋巴结转移等,因此在新的胃癌分期及治疗指南中将淋巴结转移数目及清扫数目作为标准。然而这个新标准在判断预后及指导治疗尚需循证医学验证。很多学者也发现使用 TNM 分期标准判断胃癌预后存在一定的主观性。近年有研究^[2]显示中性粒细胞-淋巴细胞比率 (neutrophils-lymphocyte ratio, NLR) 可作为一些肿瘤预后的独立因素。该研究对实施根治性胃癌切除术的 785 例患者进行随访、综合分析,旨在探讨目前条件下影响胃癌预后的主要因素。

1 材料与方法

1.1 一般资料 选择 2006 年 1 月~2008 年 12 月在安徽医科大学第一附属医院普通外科实施胃癌根治术的患者 845 例,其中 785 例列为研究对象。男 570 例,女 215 例;年龄 29~80 岁,平均 60 岁。年龄 ≥ 60 岁 320 例, < 60 岁 465 例;大体分型:早期胃癌 250 例,进展期 535 例 (Borrmann I 型 15 例, Borrmann II 型 75 例, Borrmann III 型 440 例, Borrmann IV

型 5 例);肿瘤直径: $\phi > 5$ cm 为 220 例, $\phi \leq 5$ cm 为 565 例;肿瘤部位:胃上部(U 区)375 例,胃中部(M 区)145 例,胃下部(L 区)265 例;组织分型:腺癌 655 例,鳞癌 10 例,其他 120 例;分化程度:高、中分化腺癌 10 例,中分化 215 例,中、低分化 220 例,低分化 195 例,其他 145 例;浸润深度: T_1 期 250 例, T_2 期 60 例, T_3 期 465 例, T_4 期 10 例;淋巴结清扫数目: ≥ 15 枚的 440 例, < 15 枚的 345 例;淋巴结转移:阳性的 375 例,阴性 410 例;pTNM 分期:I 期 275 例,II 期 300 例,III 期 210 例;进展期胃癌化疗情况:非正规化疗(含不化疗)310 例,正规化疗 190 例;NLR: ≥ 3 组 250 例, < 3 组 535 例。纳入标准:① 有详细随访资料;② R_0 切除, D_2 根治;③ 正规化疗组均行 ECF 方案;④ 术前未接受放化疗;⑤ 术前影像学检查未见远处转移及腹腔积液,术后病理证实。

1.2 方法

1.2.1 随访方法 采用电话、门诊方式定期随访。随访时间 2006 年 1 月~2014 年 1 月。

1.2.2 资料收集 将收集患者临床病理资料建立数据库,选性别、年龄、部位、大小、分化程度、浸润深度、淋巴转移、pTNM 分期、大体分型、胃切除量、病理分型、化疗情况、NLR 等临床病理参数采用 Cox 模型单因素回归分析临床病理因素与生存率之间的关系,再将有意义的指标进行多因素分析。参考《NCCN 胃癌临床实践指南》2013 年第 2 版^[3] 及美国癌症联合委员会 (AJCC) 第 7 版^[4] 进行临床病理分期。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 15.0 统计软件对数据进行处理。采用 Cox 模型单因素回归分析临床病理因素与生存率之间的关系,再将有意义的指标进行多因素分析。以第一等级对照。

2 结果

2.1 生存率分析结果 本组资料 1、3、5 年生存率分别为 91.1%、73.2%、64.3%,中位生存期 67.7 个月。

2.2 胃癌预后影响因素分析

2.2.1 单因素分析结果 患者的性别、年龄、肿瘤

2014-08-03 接收

基金项目:安徽省科技厅年度重点科研项目(编号:12070403086)、
国家自然科学基金院内培育计划项目(编号:2012KJ15)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院普通外科,合肥 230022

作者简介:鲁明典,男,主治医师;

李永翔,男,教授,主任医师,责任作者, E-mail: yongxiangli_1@hotmail.com

部位、病理分型、淋巴结清扫数目及术后化疗不影响预后,而肿瘤的大小、浸润深度、淋巴结转移情况、pTNM分期、大体分型、分化程度、NLR及胃切除量与预后有关($P < 0.05$)。T₄期P值及RR值的异常与T₄期病例数低有关;分化程度中的RR值及95%CI的异常与高、中分化病例数低有关。见表1。

表1 临床资料Cox单因素分析结果

因素	B	SE	Wald值	P值	RR	95%CI	
						下限	上限
胃切除量	-	-	58.377	<0.001	-	-	-
胃全切	-	-	-	-	1.000	-	-
胃部分切除	1.187	0.155	58.377	<0.001	3.278	0.225	0.410
大体分型	-	-	105.725	<0.001	-	-	-
早期	-	-	-	-	1.000	-	-
Borrmann I型	2.697	0.548	24.193	<0.001	14.831	5.064	43.437
Borrmann II型	2.414	0.374	41.589	<0.001	11.177	5.367	23.278
Borrmann III型	3.026	0.323	87.890	<0.001	20.620	10.953	38.820
Borrmann IV型	4.481	0.555	65.245	<0.001	88.345	29.782	262.070
大小(cm)	-	-	37.724	<0.001	-	-	-
≤5	-	-	-	-	1.000	-	-
>5	0.729	0.119	37.724	<0.001	2.074	1.643	2.61
浸润深度	-	-	119.886	<0.001	-	-	-
T ₁ 期	-	-	-	-	1.000	-	-
T ₂ 期	0.736	0.548	1.807	0.179	2.088	0.714	6.110
T ₃ 期	3.129	0.322	94.349	<0.001	22.854	12.155	42.970
T ₄ 期	-8.939	137.290	0.004	0.948	0.000	0.000	9.540
淋巴转移	-	-	141.718	<0.001	-	-	-
-	-	-	-	-	1.000	-	-
+	1.679	0.141	141.718	<0.001	5.359	4.065	7.06
pTNM分期	-	-	135.175	<0.001	-	-	-
I期	-	-	-	-	1.000	-	-
II期	2.834	0.327	74.906	<0.001	17.021	8.958	32.340
III期	3.558	0.328	117.885	<0.001	35.076	18.455	66.666
NLR	-	-	18.143	<0.001	-	-	-
<3	-	-	-	-	1.000	-	-
≥3	0.522	0.122	18.143	<0.001	1.685	1.325	2.140
分化程度	-	-	35.476	<0.001	-	-	-
高、中	-	-	-	-	1.000	-	-
中	7.600	25.379	0.090	0.765	1.997	0.000	-
中、低	8.267	25.379	0.106	0.745	3.892	0.000	-
低	8.498	25.379	0.112	0.738	4.906	0.000	-
其他	7.788	25.379	0.094	0.759	2.410	0.000	-

2.2.2 多因素分析结果 患者的淋巴结转移、大体分型、pTNM分期、NLR及分化程度是胃癌预后的独立因素,肿瘤大小、胃切除量及浸润深度是胃癌预后的影响因素。见表2。

2.3 淋巴结转移情况、pTNM分期、大体分型、分化程度、NLR与患者预后关系 淋巴结转移阳性组5年生存率明显低于转移阴性组,两者比较差异有统计学意义。清扫15枚以上组5年生存率高于清

表2 Cox多因素分析

项目	B	SE	Wald值	P值	RR	95%CI	
						下限	上限
胃切除量	-0.150	0.185	0.655	0.418	0.861	0.599	1.237
大体分型	0.331	0.139	5.669	0.017	1.393	1.060	1.830
大小	-0.189	0.133	2.014	0.156	0.828	0.638	1.075
浸润深度	0.406	0.217	3.490	0.062	1.501	0.980	2.298
淋巴转移	0.672	0.194	12.049	0.001	1.959	1.340	2.863
pTNM分期	0.529	0.157	11.302	0.001	1.697	1.247	2.310
分化程度	0.254	0.070	13.333	0.000	1.289	1.125	1.477
NLR	0.834	0.130	41.422	0.000	2.303	1.786	2.969

扫15枚以下组,前者5年生存率达72.0%,但两组差异无统计学意义。淋巴结转移7枚及以上两组生存率差异无统计学意义。表明随着pTNM分期的增加,5年生存率降低,差异有统计学意义($P < 0.01$)。NLR < 3组5年生存率明显高于≥3组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见图1~5。

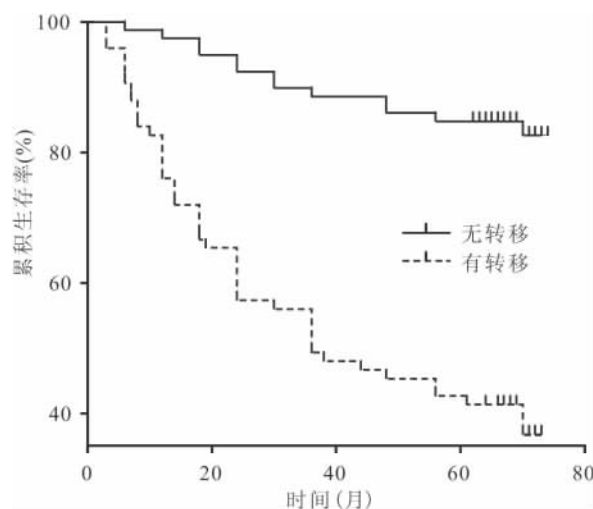


图1 不同淋巴结转移情况生存过程的比较

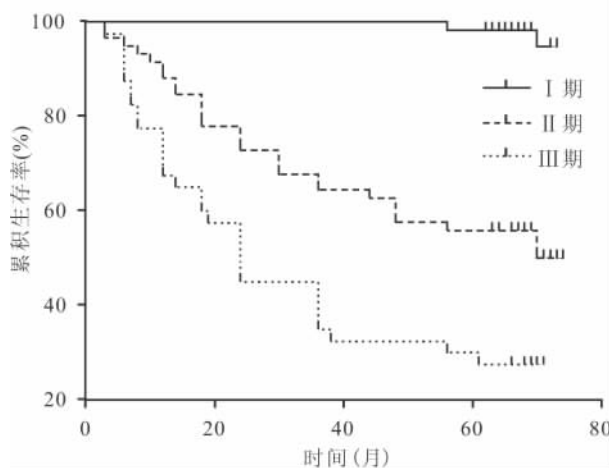


图2 不同pTNM分期生存过程的比较

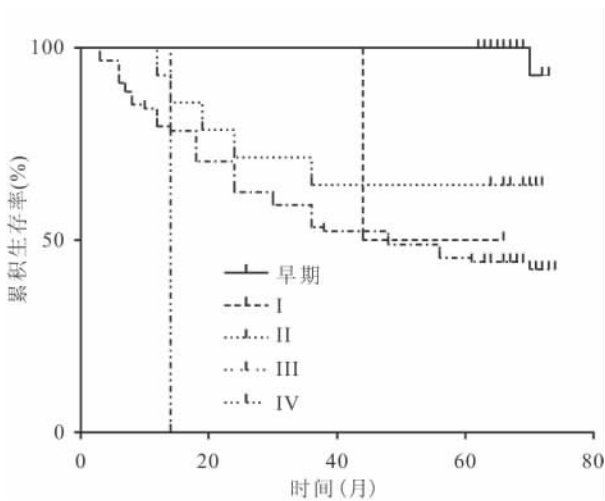


图3 不同大体分型生存过程的比较

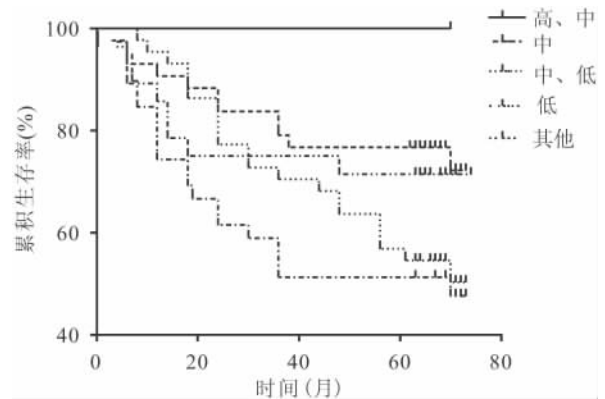


图4 不同分化程度生存过程的比较

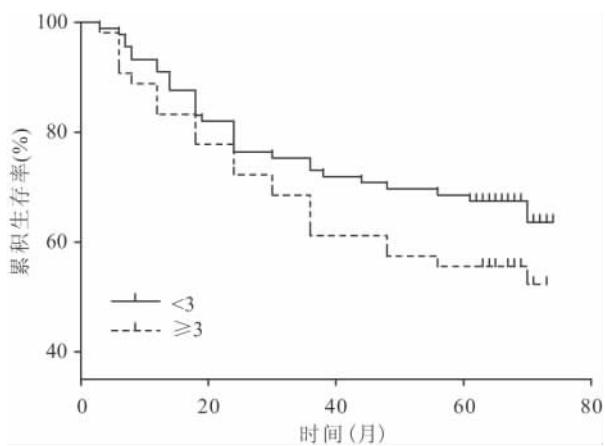


图5 不同 NLR 生存过程的比较

3 讨论

淋巴结转移作为判断胃癌预后一个重要指标，其临床价值已被肯定^[5-6]，因此，规范化淋巴结清扫被当作提高胃癌5年生存率的关键。日本胃癌协会

(JCGC)将转移淋巴结的分级按照淋巴结解剖位置划分指导手术，但很多研究^[7]表明胃癌淋巴结转移不完全遵循这种解剖学规律，近年来人们提出淋巴结转移情况和淋巴结清扫的数目有一定关系，因此新版(14)日本胃癌治疗指南^[8]要求清扫的淋巴结数目最低不能少于15枚，并将淋巴结转移数目在2枚及7枚作为节点，指导TNM分期。本研究证实淋巴结转移阳性组生存率都明显低于转移阴性组，但淋巴结清扫数目在15枚以上组和以下组在本研究中对5年生存率没有明显影响。笔者认为清扫15枚以下组包括49例T₁期胃癌，对总体生存率可能会有影响。如果增加样本量，研究结果价值更大，但笔者不得不思考采用UICC标准从数目评定淋巴结转移分级的价值。近年来有人提出淋巴结转移率概念，认为它比传统的淋巴结分级系统更精确地判断胃癌预后^[9-11]。

肿瘤大小作为胃癌预后指标一直存在争议，Yokota et al^[12]认为肿瘤大小与淋巴结转移及肿瘤浸润深度有关，与预后关系不大。Saito et al^[13]将1473例胃癌按肿瘤直径以8cm为限分为两组，发现肿瘤直径大于8cm组预后明显较差，认为肿瘤大小可以作为判断胃癌预后的独立指标。而Jun et al^[14]认为肿瘤直径界限定在3.5cm就可以很好地判断胃癌预后。本研究将瘤体直径界限定在5cm，结果发现肿瘤大小与1年生存率关系不大，但与3年、5年生存率关系密切，单因素分析结果表明肿瘤直径在5cm以上与5cm以下差异有统计学意义，多因素分析表明肿瘤大小是胃癌预后影响因素，但不是独立因素。

pTNM分期、肿瘤浸润深度用于胃癌预后的判断已被广泛报道^[15]，本研究结果也证实随着分期及浸润深度的增加，预后均越差，多因素分析结果表明pTNM分期是胃癌预后的独立因素，而浸润深度只是影响因素。笔者认为T分期受到的主观影响因素较大，尤其T₃及T₄判断存在较大的偏倚，对结果有一定影响。本研究单因素分析表明根治性全胃切除预后明显差于部分胃切除，多因素分析表明胃切除量不是胃癌预后的独立因素。笔者认为胃切除方式与肿瘤大小、淋巴结转移及肿瘤位置等因素有关，该结果价值有待进一步探讨。

研究^[2]表明肿瘤细胞生长的微环境主要是炎症细胞构成，这个微环境是肿瘤发生、发展及转移的

基础。这种炎症反应在外周血中表现为 NLR 改变, NLR 升高说明肿瘤炎症反应越重, 肿瘤预后就越差。本研究结果表明 NLR 是影响胃癌预后的独立因素。NLR 如果作为胃癌预后判断指标, 其检测相对较方便、经济、客观, 有较大的应用前景。

为改善胃癌预后, 临床学者提倡根治性切除为主的综合治疗, 如术后化疗。本研究中术后化疗对进展期胃癌预后影响不大, 这可能与胃癌化疗敏感性差有关, 这也是胃癌预后不佳的原因之一。

参考文献

- [1] 李小宝, 张洪伟, 赵青川, 等. 1031 例胃癌外科治疗预后的多因素分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 13(2):115-9.
- [2] Balta S, Unlu M, Arslan Z, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in prognosis of gastric cancer [J]. *J Gastric Cancer*, 2013, 13(3): 196-7.
- [3] Ajani J A, Bentrem D J, Besh S, et al. Gastric cancer, version 2. 2013: featured updates to the NCCN Guidelines [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013, 11(5):531-46.
- [4] Washington K. 7th edition of the AJCC cancer staging manual: stomach [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(12):3077-9.
- [5] 张茂申, 毛伟征, 周岩冰, 等. 残胃癌的预后因素分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2012, 34(3):236-9.
- [6] Wang W, Li Y F, Sun X W, et al. Prognosis of 980 patients with gastric cancer after surgical resection [J]. *Chin J Cancer*, 2010, 29(11):923-30.
- [7] Moenig S P, Luebke T, Baldus S E, et al. Feasibility of sentinel node concept in gastric carcinoma: clinicopathological analysis of gastric cancer with solitary lymph node metastases [J]. *Anticancer Res*, 2005, 25(2B):1349-52.
- [8] 潘源梁, 寒, 薛强, 等. 国际抗癌联盟和日本胃癌协会胃癌淋巴结分期法与国人胃癌患者预后相关性的比较 [J]. 中华肿瘤杂志, 2008, 30(5):376-80.
- [9] Lee S Y, Hwang I, Park Y S, et al. Metastatic lymph node ratio in advanced gastric carcinoma: a better prognostic factor than number of metastatic lymph nodes [J]. *Int J Oncol*, 2010, 36(6):1461-7.
- [10] Lee S R, Kim H O, Son B H, et al. Prognostic significance of the metastatic lymph node ratio in patients with gastric cancer [J]. *World J Surg*, 2012, 36(5):1096-101.
- [11] Chehrei A, Amoueian S, Ansari J, et al. Comparison of five staging systems of lymph node metastasis in the gastric carcinoma [J]. *J Res Med Sci*, 2013, 18(10):848-54.
- [12] Yokota T, Ishiyama S, Saito T, et al. Is tumor size a prognostic indicator for gastric carcinoma [J]. *Anticancer Res*, 2002, 22(6B):3673-7.
- [13] Saito H, Osaki T, Murakami D, et al. Macroscopic tumor size as a simple prognostic indicator in patients with gastric cancer [J]. *Am J Surg*, 2006, 192(3):296-300.
- [14] Jun K H, Jung H, Baek J M, et al. Does tumor size have an impact on gastric cancer? A single institute experience [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2009, 394(4):631-5.
- [15] Liu E, Zhong M, Xu F, et al. Impact of lymphatic vessel invasion on survival in curative resected gastric cancer [J]. *J Gastrointest Surg*, 2011, 15(9):1526-31.

Multi-factor analysis of prognostic factors of 785 gastric cancer patients undergoing radical resection

Lu Mingdian, Li Yongxiang

(Dept of General Surgery, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract *Objective* To investigate factors affecting prognosis in patients with gastric cancer undergoing radical resection surgery. *Methods* Clinical data of 785 cases that underwent radical gastric cancer resection were assessed with single factor and multiple variable analysis utilizing “Cox’s proportional hazards” method. *Results* The five year survival rate was 64.3%, the median survival time 67.7 months. Univariate and multivariate analysis showed that lymph node metastasis, gross type, pTNM staging, neutrophils-lymphocyte ratio (NLR) and the degree of differentiation are independent prognostic factors. Furthermore, tumor size, depth of invasion and volume of gastrectomy are factors affecting prognosis of gastric cancer. *Conclusion* Lymph node metastasis, gross classification, pTNM stage, NLR, and degree of differentiation can be used for gastric cancer prognosis.

Key words gastric cancer; gastrectomy; multiple-factor analysis; prognosis; survival rate