

早期胃癌淋巴结转移的多因素分析

闵丛丛 张 静* 丁士刚* 王 晔 付 卫^① 周 鑫^①

(北京大学第三医院消化科, 北京 100191)

【摘要】 目的 探讨早期胃癌淋巴结转移的相关因素, 为早期胃癌患者治疗方案的选择提供参考。 **方法** 回顾性分析 2010 年 1 月 ~ 2016 年 12 月 186 例早期胃癌在我院行胃癌根治术的临床病理资料, 包括性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤部位、有无溃疡、大体分型、组织学分型、浸润深度、肿瘤数量等。采用二元 logistic 回归模型分析早期胃癌淋巴结转移与临床病理特征的关系, 采用 logistic 回归模型进行多因素分析, 联合上述独立影响因素分层分析早期胃癌淋巴结转移情况。 **结果** 186 例早期胃癌的淋巴结转移率为 11.8% (22/186)。单因素分析显示浸润深度 ($P=0.020$)、组织学分型 ($P=0.013$)、有无溃疡 ($P=0.013$) 与早期胃癌淋巴结转移显著相关。多因素 logistic 回归分析表明浸润至黏膜下层 ($OR=3.370, 95\% CI: 1.191 \sim 9.537, P=0.022$)、未分化型 ($OR=3.325, 95\% CI: 1.187 \sim 9.313, P=0.022$) 以及合并溃疡 ($OR=5.202, 95\% CI: 1.144 \sim 23.662, P=0.033$) 是早期胃癌发生淋巴结转移的独立影响因素, 其中溃疡是作用最强的影响因素。联合上 3 个独立影响因素分层分析显示, 分化型且合并溃疡的早期胃癌, 无论浸润深度和肿瘤大小, 均未见淋巴结转移 (0/41), 未分化型且合并溃疡者中仅 2 例出现淋巴结转移, 其余各组合并溃疡的早期胃癌均有淋巴结转移。 **结论** 早期胃癌浸润至黏膜下层、未分化型以及合并溃疡均易发生淋巴结转移, 其中合并溃疡时发生淋巴结转移的风险最大; 分化型且合并溃疡的早期胃癌淋巴结转移风险较低, 可考虑行内镜下治疗, 但术后需要密切随访。

【关键词】 早期胃癌; 淋巴结转移; 多因素分析

文献标识: A 文章编号: 1009-6604(2018)03-0193-04

doi: 10.3969/j.issn.1009-6604.2018.03.001

Multivariate Analysis of Lymph Node Metastasis in Early Gastric Cancer Min Congcong, Zhang Jing, Ding Shigang, et al.
Department of Gastroenterology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Corresponding authors: Zhang Jing, E-mail: sihuizhang@sina.com; Ding Shigang, E-mail: dingshigang222@163.com

【Abstract】 Objective To explore the relative factors for lymph node metastasis in early gastric cancer and to provide references for the selection of treatment for early gastric cancer. **Methods** A total of 186 patients with early gastric cancer who underwent radical gastrectomy with lymphadenectomy in our hospital between January 2010 and December 2016 were retrospectively reviewed. The clinicopathological parameters included patients' gender, age, tumor size, tumor location, ulceration, macroscopic type, histological type, depth of invasion, and number of tumors. Binary logistic regression analysis was used to analyze the relationship between various clinicopathological factors and lymph node metastasis, and multivariate logistic regression analysis was further employed to identify independent relative factors for lymph node metastasis in early gastric cancer. A combination of the independent relative factors was used to conduct the stratifying analysis of lymph node metastasis. **Results** In this study, lymph node metastasis was detected in 22 (11.8%) of 186 patients. Univariate analysis showed a positive relationship between depth of invasion ($P=0.020$), histological type ($P=0.013$), and presence of ulceration ($P=0.013$) and lymph node metastasis in early gastric cancer. Multivariate analysis revealed that tumor invasion to the submucosa ($OR=3.370, 95\% CI: 1.191 \sim 9.537, P=0.022$), undifferentiated type ($OR=3.325, 95\% CI: 1.187 \sim 9.313, P=0.022$), and presence of ulceration ($OR=5.202, 95\% CI: 1.144 \sim 23.662, P=0.033$) were independent relative factors of lymph node metastasis in patients with early gastric cancer. Among these independent relative factors, ulceration was the strongest influencing factor. We found no lymph node metastasis in differentiated tumors without ulcer regardless of the depth of invasion and tumor size (0/41), and there were only 2 cases with lymph node metastasis in undifferentiated tumors without ulcer, while other groups of patients with ulcer had a certain lymph node metastasis rate. **Conclusions** Early gastric cancer with invasion to the submucosa, undifferentiated type, and combination with ulcer is prone to have lymph node metastasis. It shows the most probability of lymph node metastasis in tumors with ulcer. Endoscopic resection can be considered for differentiated cancers without ulcer due to their extremely lower rate of lymph node metastasis, but it needs close follow-up after surgery.

【Key Words】 Early gastric cancer; Lymph node metastasis; Multivariate analysis

* 通讯作者, E-mail: sihuizhang@sina.com (张静); dingshigang222@163.com (丁士刚)

^① 普外科

我国胃癌的发病率和死亡率在恶性肿瘤中均高居第 2 位^[1],严重威胁人类的健康。早期胃癌是肿瘤局限于黏膜层或黏膜下层,无论病灶大小和有无淋巴结转移,预后较好,5 年生存率达 90% 以上^[2]。近年来,随着内镜技术的迅速发展,内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection,ESD)已成为治疗早期胃癌的首选方法^[6],无淋巴结转移是 ESD 治疗早期胃癌的重要前提,故淋巴结转移是影响早期胃癌治疗方式选择的关键因素。目前,临床上准确判断淋巴结转移仍存在一定困难,因此,分析早期胃癌临床病理因素和淋巴结转移的相关性对于术前评估淋巴结状态具有重要意义。ESD 治疗早期胃癌因无法进行彻底的淋巴结清扫而不能获得淋巴结转移信息,而手术切除可同时获得临床病理因素和淋巴结转移两方面的资料。既往关于早期胃癌淋巴结转移的相关因素尚存在争议,本研究通过回顾性分析 2010~2016 年我院 186 例早期胃癌行胃癌根治术的临床病理资料,旨在探讨早期胃癌淋巴结转移的相关因素,为早期胃癌患者选择最佳的治疗方案提供理论依据。

1 临床资料与方法

1.1 一般资料

病例选择标准:①2010~2016 年于我院外科接受胃癌根治术(全胃/胃大部切除术+淋巴结清扫术)且术后病理诊断为胃癌;②符合日本胃癌学会(Japanese Gastric Cancer Association,JGCA)关于早期胃癌的定义,即肿瘤局限于黏膜层或黏膜下层,无论有无淋巴结转移^[3];③患者具有完整的临床和病理资料;④术前均未接受过放化疗。排除标准:进展期胃癌;既往因胃癌接受过内镜下治疗后追加手术的早期胃癌。

检索我院外科胃癌数据库,符合入选标准和排除标准,共入组 186 例早期胃癌,其中男 130 例,女 56 例。年龄 25~87 岁,(61.1±12.6)岁。近端胃癌根治术 29 例,远端胃癌根治术 126 例,全胃胃癌根治术 31 例。清扫淋巴结总数为 3803 枚,平均清扫淋巴结 20.4 枚。根据手术病理淋巴结转移情况,将早期胃癌患者分为有淋巴结转移组(22 例)和无淋巴结转移组(164 例)。

1.2 观察指标

性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤部位、大体分型、有无溃疡、浸润深度、组织学分型、肿瘤数目等临床病理特征。参照日本胃癌学会(JGCA)2014 年制定的胃癌治疗第 4 版^[3],肿瘤大小以肿瘤的最大直径计算,肿瘤数目以术后病理的病灶数目为准,分为单发和多发(≥2 个病灶),浸润深度以最深一点处病灶的浸润程度为准,分为黏膜层和黏膜下层。以胃大弯和胃小弯 3 等分,将胃分为上、中、下部,上部包括贲门和胃底,中部包括胃体,下部包括胃窦和幽门。

大体分型分为隆起型(I 和 II a 型),平坦型(II b 型),凹陷型(II c 和 III 型)以及复合型(包含两种类型)。组织学分型分为分化型和未分化型,前者包括高中分化腺癌、管状腺癌、乳头状腺癌,后者包括低分化腺癌、黏液腺癌、印戒细胞癌及未分化腺癌。

1.3 统计学处理

采用 SPSS18.0 软件进行统计学分析。采用二元 logistic 回归分析早期胃癌淋巴结转移与临床病理特征之间的关系,采用多因素 logistic 回归模型进行多因素分析,并联合独立影响因素进行分层分析。 $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 早期胃癌淋巴结转移的单因素分析

单因素分析显示浸润深度($OR=3.243, P=0.020$)、组织学分型($OR=3.493, P=0.013$)、有无溃疡($OR=6.566, P=0.013$)与早期胃癌淋巴结转移显著相关。与局限于黏膜内、分化型、无溃疡的早期胃癌相比,浸润至黏膜下层、未分化型以及合并溃疡的早期胃癌更容易发生淋巴结转移。患者的年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤大小、大体分型、肿瘤数目均与淋巴结转移无关(P 均 >0.05),见表 1。

2.2 早期胃癌淋巴结转移的多因素分析

对 logistic 回归模型单因素分析中有意义的自变量(浸润深度、组织学分型和有无溃疡)和可能有意义的因素(肿瘤大小)进行多因素分析,结果显示浸润至黏膜下层($OR=3.370, 95\% CI: 1.191 \sim 9.537, P=0.022$)、未分化型($OR=3.325, 95\% CI: 1.187 \sim 9.313, P=0.022$)、合并溃疡($OR=5.202, 95\% CI: 1.144 \sim 23.662, P=0.033$)是早期胃癌淋巴结转移的独立影响因素,其中溃疡是作用最强的影响因素,即合并溃疡的早期胃癌发生淋巴结转移的风险是不合并溃疡的 5.202 倍(表 2)。

2.3 分层分析

将上述 3 个独立影响因素(浸润深度、组织学分型、有无溃疡)进一步分层分析显示,当肿瘤为分化型且不合并溃疡时,无论浸润深度,均未见淋巴结转移(0/41);当肿瘤为未分化型且不合并溃疡时,仅 2 例出现淋巴结转移;其余合并溃疡的各组均出现淋巴结转移,且合并的影响因素越多,淋巴结转移几率越大,当肿瘤同时浸润至黏膜下层、未分化型且合并溃疡时,淋巴结转移率高达 37.5%(12/32)。

3 讨论

早期胃癌的预后较好,随着内镜微创技术的发展,ESD 已成为治疗早胃癌的新选择^[4,5],无淋巴结转移是内镜治疗的重要前提。因此,术前准确评估淋巴结转移对于早期胃癌患者治疗方式的选择至关重要。超声内镜和多螺旋 CT 等影像学检查对判断早期胃癌淋巴结转移的敏感性和特异性不理想^[6,7],

表 1 早期胃癌淋巴结转移的单因素分析

因素	n	淋巴结转移		OR 值	P 值
		阴性 (n = 164)	阳性 (n = 22)		
性别				0.468	0.100
男	130	118	12		
女	56	46	10		
年龄				1.877	0.168
> 65 岁	68	57	11		
≤ 65 岁	118	107	11		
肿瘤部位				1.527	0.196
胃上部	37	36	1		
胃中部	41	34	7		
胃下部	108	94	14		
肿瘤大小				1.496	0.377
> 2 cm	85	73	12		
≤ 2 cm	101	91	10		
大体分型				1.113	0.686
隆起型	28	26	2		
平坦型	31	28	3		
凹陷型	104	88	16		
复合型	23	22	1		
合并溃疡				6.566	0.013
有	119	99	20		
无	67	65	2		
组织学分型				3.493	0.013
未分化型	87	71	16		
分化型	99	93	6		
浸润深度				3.243	0.020
黏膜下层	90	74	16		
黏膜层	96	90	6		
肿瘤数目				1.254	0.838
多发	7	6	1		
单发	179	158	21		

表 2 早期胃癌淋巴结转移的多因素 logistic 回归分析

变量	β 值	S. E.	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
浸润至黏膜下层	1.215	0.531	5.240	3.370	1.191 ~ 9.537	0.022
未分化型	1.201	0.526	5.224	3.325	1.187 ~ 9.313	0.022
合并溃疡	1.649	0.773	4.552	5.202	1.144 ~ 23.662	0.033
肿瘤 > 2 cm	0.376	0.490	0.588	1.456	0.557 ~ 3.807	0.443
常量	-4.916	0.934	27.726	0.007		

因此,分析早期胃癌淋巴结转移的相关因素具有重要的临床意义,但目前关于早期胃癌淋巴结转移相关因素的研究尚无统一意见。

本研究单因素分析显示浸润深度、组织学分型、有无溃疡与早期胃癌淋巴结转移显著相关($P < 0.05$),多因素分析表明肿瘤浸润至黏膜下层、未分化型、合并溃疡是早期胃癌淋巴结转移的独立影响因素。早期胃癌的淋巴结转移率约 7.8% ~ 18.3%^[8~10]。本研究 186 例早期胃癌的淋巴结转移率为 11.8%,黏膜下癌的淋巴结转移率明显高于黏膜内癌(17.8% 和 6.2%),差异有统计学意义($P = 0.020$),且浸润深度是早期胃癌淋巴结转移的独立影响因素($OR = 3.370$, 95% CI : 1.191 ~

9.537),与范晓飞等^[11]、姜乔等^[12]、Shen 等^[13]、Lim 等^[14]的研究结果一致。这可能是由于胃壁黏膜下层有丰富的毛细淋巴管和血管,且淋巴管内皮细胞之间间隙较大,当肿瘤细胞浸润至黏膜下层时,容易侵入淋巴管^[15]。既往研究显示^[11~13],组织学分型也是影响早期胃癌淋巴结转移的重要因素。本研究单因素分析显示组织学分型与早期胃癌淋巴结转移显著相关($P = 0.013$),多因素分析显示组织学分型是早期胃癌淋巴结转移的独立影响因素($OR = 3.325$, 95% CI : 1.187 ~ 9.313),与上述研究结果相似。

Haruta 等^[16]认为溃疡是早期胃癌淋巴结转移的独立影响因素,而多数研究未发现溃疡与早期胃

癌淋巴结转移相关^[11-13, 17]。在本研究中,合并溃疡的早期胃癌淋巴结转移率明显高于无溃疡者[16.8% (20/119) vs. 3.0% (2/67), $P=0.013$],而伴淋巴结转移中高达 90.9% (20/22) 的患者合并溃疡,而不伴淋巴结转移者中的比例为 60.4% (99/164) ($P<0.05$);多因素分析显示溃疡是早期胃癌淋巴结转移作用最强的独立影响因素($OR=5.202$)。进一步分层分析表明,分化型且不合并溃疡的早期胃癌,无论浸润深度和肿瘤大小,均未见淋巴结转移(0/41),这部分病人可考虑行内镜下 ESD 治疗,但需要仔细评估术后病理标本,包括浸润深度、基底侧切缘和水平侧切缘是否有癌残留以及有无脉管内癌栓,必要时追加手术,术后也应密切随访;当肿瘤为未分化型且不合并溃疡时,只有 2 例出现淋巴结转移,其肿瘤最大直径均超过 2 cm;合并溃疡的早期胃癌患者均有淋巴结转移。由此我们可以看出,有无溃疡是影响早期胃癌淋巴结转移的重要因素,可为早期胃癌术前淋巴结转移状态评估及治疗方式选择提供理论依据,对我国早期胃癌 ESD 扩大适应证的探索具有一定的指导意义,这是本研究与既往多数研究的不同之处。溃疡促进淋巴结转移的机制可能与组织炎症有关,溃疡基底部的炎症反应导致充血、毛细血管水肿,从而增加内皮细胞间隙,有利于癌细胞的侵袭,癌细胞沿着毛细血管侵入淋巴管,然后发生淋巴结转移^[18]。

另外,很多研究^[11-14]表明肿瘤大小(≥ 2 cm)是早期胃癌淋巴结转移的独立危险因素,而本研究未得出相似的结论,可能与样本例数偏少有关,有待扩大样本量进一步验证。Shen 等^[13]和 Lim 等^[14]报道大体分型与早期胃癌淋巴结转移有关,本研究早期胃癌以凹陷型多见(104/186),且凹陷型的转移率较高(15.4%),但并未发现大体分型与淋巴结转移具有相关性($P=0.686$)。范晓飞等^[11]和 Jin 等^[17]研究表明女性是早期胃癌淋巴结转移的独立影响因素,虽然本研究中女性患者的淋巴结转移率相对较高(17.9%),但差异无统计学意义($P>0.05$)。

综上所述,肿瘤浸润至黏膜下层、未分化型以及合并溃疡均是早期胃癌淋巴结转移的独立影响因素,其中合并溃疡时出现淋巴结转移的风险更大,可为术前治疗方式的合理选择提供重要参考。本研究中分化型且不合并溃疡的早期胃癌淋巴结转移的风险较低,可考虑行内镜下治疗,但术后应密切随访,必要时追加手术。本研究的不足之处是一项单中心回顾性研究,样本例数偏少,需要扩大样本量进行验证得出可靠结论。

参考文献

- Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115-132.
- Ren G, Cai R, Zhang WJ, et al. Prediction of risk factors for lymph node metastasis in early gastric cancer. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(20):3096-3107.
- Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer*, 2017, 20(1):1-19.
- Wang HS, Zhang H, Wang C, et al. Expanded endoscopic therapy criteria should be cautiously used in intramucosal gastric cancer. *Chin J Cancer Res*, 2016, 28(3):348-354.
- Hyung WJ, Cheong JH, Kim J, et al. Application of minimally invasive treatment for early gastric cancer. *J Surg Oncol*, 2004, 85(4):181-185.
- Saito T, Kurokawa Y, Takiguchi S, et al. Accuracy of multi detector-row CT in diagnosing lymph node metastasis in patients with gastric cancer. *Eur Radiol*, 2015, 25(2):368-374.
- Cho JW. The role of endoscopic ultrasonography in staging: early gastric cancer and esophageal cancer. *Clin Endosc*, 2013, 46(3):239-242.
- Guo CG, Zhao DB, Liu Q. Risk factors for lymph node metastasis in early gastric cancer with signet ring cell carcinoma. *J Gastrointest Surg*, 2015, 19(11):1958-1965.
- Wang Z, Ma L, Zhang XM, et al. Long-term outcomes after D2 gastrectomy for early gastric cancer: survival analysis of a single-center experience in China. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(17):7219-7222.
- Wang YW, Zhu ML, Wang RF, et al. Predictable factors for lymph node metastasis in early gastric cancer analysis of clinicopathologic factors and biological markers. *Tumor Biol*, 2016, 37(7):8567-8578.
- 范晓飞, 戈之铮, 高云杰, 等. 早期胃癌淋巴结转移规律及内镜切除指征的探讨. *中华消化内镜杂志*, 2013, 30(11):626-630.
- 娄乔, 练晶晶, 曾晓, 等. 早期胃癌 473 例淋巴结转移与临床病理特征相关性分析. *中华消化杂志*, 2015, 35(1):19-21.
- Shen L, Huang Y, Sun M, et al. Clinicopathological features associated with lymphnode metastasis in early gastric cancer: Analysis of a single-institution experience in China. *Can J Gastroenterol*, 2009 23(5):353-356.
- Lim MS, Lee HW, Im H, et al. Predictable factors for lymph node metastasis in early gastric cancer-analysis of single institutional experience. *J Gastrointest Surg*, 2011, 15(10):1783-1788.
- Sung CM, Hsu CM, Hsu JT, et al. Predictive factors for lymph node metastasis in early gastric cancer. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(41):5252-5256.
- Haruta H, Hosoya Y, Sakuma K, et al. Clinicopathological study of lymph-node metastasis in 1389 patients with early gastric cancer: Assessment of indications for endoscopic resection. *J Dig Dis*, 2008, 9(4):213-218.
- Jin EH, Lee DH, Jung SA, et al. Clinicopathologic factors and molecular markers related to lymph node metastasis in early gastric cancer. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(2):571-577.
- Chen R, He Q, Cui J, et al. Lymph node metastasis in early gastric cancer. *Chin Med J (Engl)*, 2014, 127(3):560-567.

(收稿日期:2017-07-31)

(修回日期:2017-12-06)

(责任编辑:李贺琼)