

# 淋巴结转移率对胃癌根治术后患者预后的评估价值

肖隆斌 杨世斌 许峰峰 黎文峰 吴文辉 李明哲

**【摘要】** 目的 评估淋巴结转移率(MLR)分期系统对胃癌根治术后患者预后评估的价值。方法 依据 MLR 分期及第 6 版、第 7 版 UICC 指南 N 分期这 3 种分期方法,对 1042 例胃癌 D<sub>2</sub> 根治术后患者进行预后分析。比较 3 种分期方法预测预后的齐性、相关性和梯度变化曲线,以及受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)。结果 1042 例患者术后 5 年生存率为 47.5%,单因素和多因素预后分析显示,MLR 分期( $P<0.01$ )和第 7 版 N 分期( $P<0.05$ )均为 1042 例胃癌患者的独立预后因素。MLR 分期预测预后的 AUC 为 0.754,高于第 6 版 N 分期的 0.692 和第 7 版 N 分期的 0.705。与第 6 版、第 7 版 N 分期比较,MLR 分期预测预后具有更好的齐性和线性曲线,Akaike 信息标准化值更低(7240.017 比 7364.073 和 7325.731)。结论 MLR 分期对胃癌根治术患者的预后预测价值优于 UICC 指南中的 N 分期,有望成为一种新的淋巴结分期方法。

**【关键词】** 胃肿瘤; 肿瘤分期; 淋巴结转移度; 预后

**Prognostic value of metastatic lymph node ratio in gastric cancer patients undergoing radical gastrectomy** XIAO Long-bin, YANG Shi-bin, XU Feng-feng, LI Wen-feng, WU Wen-hui, LI Ming-zhe. Department of General Surgery, Huangpu Hospital of the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510700, China

Corresponding author: XIAO Long-bin, Email: xlb6204@126.com

**【Abstract】 Objective** To assess the prognostic value of metastatic lymph node ratio in gastric cancer patients undergoing radical gastrectomy(D2). **Methods** Prognostic analysis of 1042 gastric cancer patients undergoing radical gastrectomy(D2) was performed based on metastatic lymph node ratio (MLR), the N staging in the 6th and 7th edition of UICC staging system respectively. Homogeneity, discriminatory ability, and gradient monotonicity of these three staging methods were compared using linear trend  $\chi^2$ , likelihood ratio  $\chi^2$  statistics and Akaike information criterion (AIC) calculations, respectively. The area under the ROC curve (AUC) was calculated to compare the prognostic value of these three staging methods. **Results** The 5-year survival rate of 1042 patients was 47.5%. The metastatic lymph node ratio( $P<0.01$ ) and N staging of the 7th edition UICC( $P<0.05$ ) were independent prognostic factors according to univariate and multivariate analyses. The AUC was 0.754 in MLR staging group, higher than that in N staging of the 6th(0.692) and 7th(0.705) edition of UICC group. Compared to the 6th and 7th edition of UICC N staging group, homogeneity and linear curve were better and AIC value was lower in MLR staging group(7240.017 vs. 7364.073 and 7325.731). **Conclusion** Prognostic value of MLR staging is better than that of UICC N staging for patients undergoing radical gastric cancer resection. The MLR staging can be a new method of lymph node staging for gastric cancer patients.

**【Key words】** Stomach neoplasms; Neoplasm staging; Metastatic lymph node rate; Prognosis

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2013.01.015

基金项目:广东省科技计划项目(2009B030801112)

作者单位:510700 广州,中山大学附属第一医院黄埔院区胃肠外科

通信作者:肖隆斌, Email: xlb6204@126.com

TNM 分期是 UICC 推荐的一种广泛使用的分期方法,其中淋巴结转移是胃癌患者最为重要的预后因素之一<sup>[1]</sup>。TNM 分期准确、通用,但要求最少检测 15 枚淋巴结。为了提高预后预测价值,在淋巴结检测数量中,阳性淋巴结数应该作为重要因素来考虑。Okusa 等<sup>[2]</sup>认为,淋巴结转移率(metastatic lymph node ratio, MLR)是预测胃癌患者预后较好的一项指标。MLR 定义为所检测淋巴结中阳性淋巴结的比率,已逐渐成为一种新的淋巴结转移分类方法<sup>[3-7]</sup>。本研究通过对 MLR 与 TNM 分期中的 N 分期系统进行比较,以评价 MLR 用于淋巴结分期的预后价值。

## 资料与方法

### 一、病例收集

回顾性分析 1996 年 1 月至 2007 年 12 月间在中山大学附属第一医院胃肠胰外科行胃癌 D<sub>2</sub> 根治术、且具有完整随访资料的 1042 例胃腺癌患者的临床资料。其中男性 708 例(67.9%),女性 334 例(32.1%),年龄(57.4±11.5)岁。所有病例的病理报告包括肿瘤大小、组织学类型、切缘、邻近组织及器官浸润、淋巴管及静脉侵犯、淋巴结获检数、转移淋巴结数和 pTNM 分期。排除远处转移、有明确恶性肿瘤家族史、合并其他恶性肿瘤患者(如胃肠间质瘤、食管癌、结肠癌等)、良性疾病行胃切除术后出现残胃癌及围手术期死亡病例。

### 二、淋巴结获检情况

所有病例均为有经验的外科医生按照 JGCA 指南标准行 D<sub>2</sub> 淋巴结清扫术<sup>[8]</sup>。共检出淋巴结 15 313 枚,每例患者 3~66 枚淋巴结不等。本组病例平均淋巴结检出及转移淋巴结情况见表 1。

表 1 本组患者淋巴结检出情况[( $\bar{x}\pm s$ )枚]

病例	例数	淋巴结 检出枚数	转移淋巴结 枚数
所有病例	1042	14.7±10.3	6.4±6.9
淋巴结检出数 > 15 枚者	385	25.1±9.3	9.8±9.4
淋巴结检出数 ≤ 15 枚者	657	8.6±3.9	4.2±2.8

### 三、术后随访

术后定期行门诊随访,术后 2 年内每 3 个月 1 次;3~5 年内每 6 个月 1 次;5 年之后每年 1 次直至患者死亡。本组病例随访时间为 3~178(中位 56)个月。

### 四、统计学方法

本研究设计了两个不同位置的区分点来对 MLR

进行分类,使其更接近于 UICC 指南的 N 分期。计算所有患者 MLR 分期方法的可能联系,按照每隔 0.05 划分范围从 0.05 到 0.95,最后得出这两个区分点是 0.30 和 0.50。残差分析进一步证实这两个区分点的准确性。因而,本研究所采用的 MLR 分期:N<sub>0</sub>,0; N<sub>1</sub>,1%~30%; N<sub>2</sub>,31%~50%; N<sub>3</sub>,51%~100%。

采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据分析。UICC 第 6 版、第 7 版 pN 分期及 MLR 分期 3 种方法的齐性、相关性和梯度变化一致性比较用似然比  $\chi^2$  检验,线性趋势  $\chi^2$  检验及 Akaike 信息标准化(Akaike information criterion, AIC)方法评估。5 年生存率用 Kaplan-Meier 法计算,Log-rank 检验用于不同因素之间的生存率比较。Pearson 相关分析用于双尾检验。多变量预后分析采用逐步回归的 Cox 比例风险模型。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,根据曲线下面积(AUC)的大小来评价各分期方法的预后价值。

## 结 果

### 一、预后影响因素分析

本组 1042 例患者术后 5 年生存率为 47.5%,单因素和多因素预后分析结果显示,年龄、肿瘤部位、肿瘤大小、组织学分级、脉管浸润、pT 分期、第 7 版 pN 分期、MLR 分期及获检淋巴结数量是本组患者的独立预后因素,而第 6 版 pN 并非独立预后因素。见表 2 和表 3。

### 二、3 种分期方法不同 N 分期患者的预后比较

不同 N 分期患者 5 年生存率的比较见图 1 和表 4。进一步按获检淋巴结数的不同进行分层分析,可见无论淋巴结检出数是大于 15 枚还是小于或等于 15 枚,各 MLR 分期患者间 5 年生存率的差异均有统计学意义。见表 4。

### 三、3 种 N 分期方法优劣的比较

MLR 分期在齐性、相关性和梯度变化一致性方面均较其他两种分期标准更佳;见表 5。3 种 N 分期系统对本组胃癌患者预后预测的 ROC 曲线见图 2。MLR 分期的 AUC 为 0.754,高于第 6 版 N 分期的 0.692 和第 7 版 N 分期的 0.705。

## 讨 论

研究证明,MLR 分期系统在预测胃癌患者的预后方面优于绝对数量的 N 分期系统<sup>[6-7,9-10]</sup>。本研究中所有的患者均行 D<sub>2</sub> 胃癌根治术,但是淋巴结数量小于 15 枚的患者仍然居多数(63.1%)。本研

表 2 本组 1042 例胃癌患者单因素预后分析

临床资料	例数	5 年生存率 (%)	$\chi^2$ 值	P 值
性别			0.433	0.511
男	708	48.6		
女	334	45.1		
年龄(岁)			16.061	0.001
$\leq 40$	104	59.0		
41~60	491	49.1		
$> 60$	447	43.0		
肿瘤部位			78.529	0.000
近端胃	579	39.0		
远端胃	418	62.0		
胃体	45	17.5		
肿瘤大小(cm)			62.203	0.000
$\leq 5$	590	57.3		
$> 5$	452	34.7		
组织学分级			18.407	0.001
高中分化	388	54.8		
低分化	448	44.7		
未分化	206	39.8		
脉管浸润			65.905	0.000
无	954	50.0		
有	88	20.4		
T 分期(第 7 版)			172.456	0.001
T <sub>1</sub>	181	90.7		
T <sub>2</sub>	120	74.3		
T <sub>3</sub>	195	57.5		
T <sub>4a</sub>	538	35.9		
T <sub>4b</sub>	108	22.1		
N 分期(第 7 版)			168.281	0.001
N <sub>0</sub>	332	71.1		
N <sub>1</sub>	211	50.7		
N <sub>2</sub>	268	37.5		
N <sub>3</sub>	231	22.2		
N 分期(第 6 版)			160.982	0.001
N <sub>0</sub>	332	71.1		
N <sub>1</sub>	479	43.3		
N <sub>2</sub>	172	21.4		
N <sub>3</sub>	59	25.1		
MLR 分期			281.341	0.000
N <sub>0</sub>	332	71.1		
N <sub>1</sub>	277	59.0		
N <sub>2</sub>	154	32.7		
N <sub>3</sub>	279	6.0		
获检淋巴结数(枚)			67.098	0.001
$\leq 15$	657	58.0		
$> 15$	385	68.4		

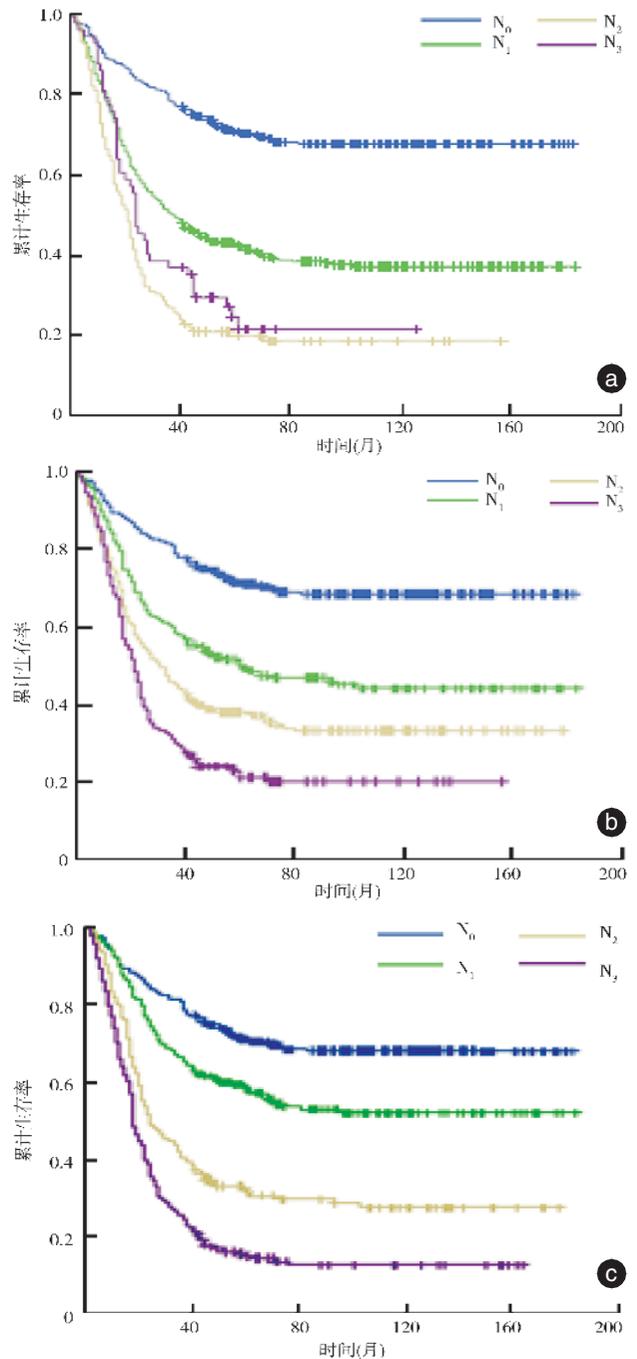


图 1 不同分期系统下各 N 分期患者生存曲线的比较 1a. UICC 第 6 版 pN 分期; 1b. UICC 第 7 版 pN 分期; 1c. MLR 分期

究单因素和多因素分析结果显示,MLR 分期系统是本组胃癌患者的独立预后因素,且其危险度( $HR=1.330$ )高于 UICC 指南第 7 版 N 分期系统( $HR=1.218$ ); 似然比  $\chi^2$  检验、线性趋势  $\chi^2$  检验及 AIC 评估显示,MLR 分期系统有更好的同质性、辨别力

和梯度变化曲线的单一性; 此外,ROC 曲线中的 AUC 值在 MLR 中为 0.754,高于 UICC 指南第 6 版 N 分期系统的 0.692 和 UICC 指南第 7 版 N 分期系统的 0.705。这些结果均提示,MLR 分期优于其他两种分析方法,是评估胃癌预后更为准确的一种方法。

Ueno 等<sup>[11]</sup>认为,分期系统的操作可通过以下指标评估:小组中的相似性、在不同组之间的相关性和不同阶段与生存率之间相关联的梯度变化曲

线。本研究中,MLR 分期系统较 UICC 指南第 6 版及第 7 版 N 分期分类系统有更好的相似性、相关性和梯度变化曲线。而且,MLR 分期系统有较小的 AIC 值,表明 MLR 分期系统是最合适的预后分析系统,在预测结果方面失去的有效信息最少<sup>[12]</sup>。

表 3 本组 1024 例胃癌患者多因素预后分析

变量	Wald 值	P 值	HR(95%CI)
年龄	23.741	0.001	1.020(1.012~1.028)
肿瘤部位	8.825	0.003	0.794(0.682~0.925)
肿瘤大小	29.678	0.000	1.085(1.054~1.118)
组织学分级	11.542	0.001	1.222(1.089~1.372)
脉管浸润	30.629	0.000	2.063(1.596~2.666)
T 分期(第 7 版)	43.652	0.001	1.434(1.289~1.596)
N 分期(第 7 版)	5.806	0.016	1.218(1.037~1.430)
MLR 分期	14.693	0.000	1.330(1.149~1.538)
获检淋巴结数	29.666	0.001	0.548(0.441~0.680)

表 4 不同分期方法各 N 分期患者 5 年生存率的比较

分期系统	P 值		
	N <sub>0</sub> 比 N <sub>1</sub>	N <sub>1</sub> 比 N <sub>2</sub>	N <sub>2</sub> 比 N <sub>3</sub>
N 分期(第 6 版)	0.001	0.001	0.143
淋巴结检出数 > 15 枚者	0.008	0.001	0.720
淋巴结检出数 ≤ 15 枚者	0.000	0.001	0.080
N 分期(第 7 版)	0.000	0.003	0.001
淋巴结检出数 > 15 枚者	0.070	0.433	0.000
淋巴结检出数 ≤ 15 枚者	0.000	0.001	0.000
MLR 分期	0.001	0.001	0.001
淋巴结检出数 > 15 枚者	0.001	0.001	0.038
淋巴结检出数 ≤ 15 枚者	0.001	0.001	0.001

表 5 3 种 N 分期方法预后评估优劣比较

分期系统	趋势变化值	似然值	AIC 值
N 分期(第 6 版)	117.751	141.517	7364.073
N 分期(第 7 版)	138.342	146.796	7325.731
MLR 分期	203.476	219.912	7240.017

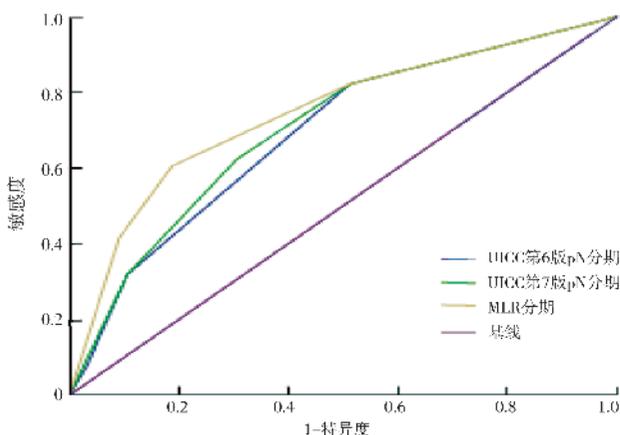


图 2 3 种 N 分期系统预测本组 1024 例胃癌患者预后的 ROC 曲线

目前关于 MLR 分期系统的文献正在逐步增加,对于淋巴结转移率分期系统的区别点仍没有足够的资料。本研究认为 MLR 比较合理的区别点为 0、0.01~0.30、0.31~0.50、0.51~1.00,这是基于统计分析份额结果。虽然,当前的 UICC TNM 分期系统是胃癌根治性切除术后患者最基本并且最流行的预后预测标准,但是,相对于当前的 UICC 指南的 N 分期,MLR 应得到更多的关注。

参 考 文 献

- [1] Yokota T, Ishiyama S, Saito T, et al. Lymph node metastasis as a significant prognostic factor in gastric cancer; a multiple logistic regression analysis. Scand J Gastroenterol, 2004,39: 380-384.
- [2] Okusa T, Nakane Y, Boku T, et al. Quantitative analysis of nodal involvement with respect to survival rate after curative gastrectomy for carcinoma. Surg Gynecol Obstet, 1990,170:488-494.
- [3] Kulig J, Sierzega M, Kolodziejczyk P, et al. Ratio of metastatic to resected lymph nodes for prediction of survival in patients with inadequately staged gastric cancer. Br J Surg, 2009,96:910-918.
- [4] Sun Z, Zhu GL, Lu C, et al. The impact of N-ratio in minimizing stage migration phenomenon in gastric cancer patients with insufficient number or level of lymph node retrieved; results from a Chinese mono-institutional study in 2159 patients. Ann Oncol, 2009,20:897-905.
- [5] Marchet A, Mocellin S, Ambrosi A, et al. The ratio between metastatic and examined lymph nodes (N ratio) is an independent prognostic factor in gastric cancer regardless of the type of lymphadenectomy; results from an Italian multicentric study in 1853 patients. Ann Surg, 2007,245:543-552.
- [6] 喻存俊,何雯婷,施伟,等. 淋巴结转移率对胃癌患者预后的评估价值. 中华胃肠外科杂志, 2011,14:516-519.
- [7] Kim CY, Yang DH. Adjustment of N stages of gastric cancer by the ratio between the metastatic and examined lymph nodes. Ann Surg Oncol, 2009,16:1868-1874.
- [8] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of Gastric Carcinoma- 2nd English Edition. Gastric Cancer, 1998,1:10-24.
- [9] Xu DZ, Geng QR, Long ZJ, et al. Positive lymph node ratio is an independent prognostic factor in gastric cancer after d2 resection regardless of the examined number of lymph nodes. Ann Surg Oncol, 2009,16:319-326.
- [10] Maduekwe UN, Lauwers GY, Fernandez-Del-Castillo C, et al. New metastatic lymph node ratio system reduces stage migration in patients undergoing D1 lymphadenectomy for gastric adenocarcinoma. Ann Surg Oncol, 2010,17:1267-1277.
- [11] Ueno S, Tanabe G, Sako K, et al. Discrimination value of the new western prognostic system (CLIP score) for hepatocellular carcinoma in 662 Japanese patients. Cancer of the Liver Italian Program. Hepatology, 2001,34:529-534.
- [12] Kee KM, Wang JH, Lee CM, et al. Validation of clinical AJCC/UICC TNM staging system for hepatocellular carcinoma: analysis of 5,613 cases from a medical center in southern Taiwan. Int J Cancer, 2007,120:2650-2655.

(收稿日期:2012-01-05)