

## ·论著·

# 淋巴结转移率对Ⅱ~Ⅲ期胃癌根治术后病人预后的评估

戴志强<sup>1,2</sup>, 郑金鑫<sup>1</sup>, 唐兆庆<sup>2</sup>, 张启<sup>2</sup>, 顾远<sup>2</sup>, 史忠义<sup>2</sup>, 胡国华<sup>1,2</sup>, 孙益红<sup>1,2</sup>

(1. 复旦大学附属中山医院(厦门)普外科,福建 厦门 361015;

2. 复旦大学附属中山医院普外科,上海 200032)

**[摘要]** 目的:探讨胃癌病人淋巴结转移率分组界值及其对预后的评估。方法:回顾性分析2004年1月至2008年7月复旦大学附属中山医院392例行胃癌根治术,分期为美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)(第8版)Ⅱ~Ⅲ期的病人。利用X-tile软件进行淋巴结转移率的分组,评估淋巴结转移率与其他临床病理因素的相关性和对病人预后的评估。建立列线图预测模型,绘制校准曲线,与实际作比较。用Bootstrap法进行内部验证,计算一致性指数(C-index)评估模型准确性。结果:X-tile获得淋巴结转移率的最佳截断值为0.20(20%)和0.70(70%)。将淋巴结转移率分为1组(0~20%)、2组(21%~69%)和3组(70%~100%)。3组病人的生存差异有统计学意义( $P<0.001$ )。单因素分析显示,淋巴结转移率、TNM分期、T分期、N分期、淋巴管浸润和年龄是影响预后的相关因素。多因素分析显示,淋巴结转移率、T分期、N分期、淋巴管浸润及年龄是影响预后的独立因素。分别以淋巴结转移率、TNM分期、淋巴管浸润及年龄绘制病人总体生存率的受试者操作特征曲线,其曲线下面积分别为0.699、0.667、0.587、0.561。采用淋巴结转移率、TNM分期、淋巴管浸润和年龄构建列线图预测模型,其C-index为0.707(95% CI:0.705~0.708)。校正曲线显示的1、3及5年预测生存率与实际相符。**结论:**淋巴结转移率是影响Ⅱ~Ⅲ期胃癌根治术后病人生存的独立危险因素。在判断Ⅱ~Ⅲ期胃癌根治术后病人预后时,淋巴结转移率是N分期的有效补充,可指导合理治疗。

关键词:胃癌; 淋巴结转移率; 淋巴管浸润

中图分类号:R735.2 文献标志码:A 文章编号:1007-9610(2022)05-0429-06

DOI:10.16139/j.1007-9610.2022.05.010

**Metastatic lymph node ratio to evaluate prognosis of patients with stage II~III gastric cancer after radical gastrectomy** DAI Zhiqiang<sup>1,2</sup>, ZHENG Jinxin<sup>1</sup>, TANG Zhaoqing<sup>2</sup>, ZHANG Qi<sup>2</sup>, GU Yuan<sup>2</sup>, SHI Zhongyi<sup>2</sup>, HU Guohua<sup>1,2</sup>, SUN Yihong<sup>1,2</sup>. 1. Department of General Surgery, Zhongshan Hospital(Xiamen), Fudan University, Fujian Xiamen, 361015, China; 2. Department of General Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

**[Abstract]** **Objective** To study the metastatic lymph node ratio for grouping of gastric cancer patients and evaluate the prognosis. **Methods** A total of 392 patients of gastric cancer who underwent radical gastrectomy with stage II~III according to the American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th in Zhongshan Hospital of Fudan University from January 2004 to July 2018 were retrospectively analyzed. X-tile software was used to group patients based on the metastatic lymph node ratio. The correlation between metastatic lymph node ratio and other clinicopathological factors was made, and the evaluation of prognosis of patients was assessed. The nomogram model of prediction was established. Calibration curves were drawn, and comparison between the curves and data of patients was performed. Internal validation was done by the Bootstrap method. Concordance index (C-index) was calculated to test the accuracy of model. **Results** X-tile analysis showed that the best cut-off values were 0.20 (20%) and 0.70 (70%) of metastatic lymph node ratio. According to the cut-off values, the patients in this study were divided into 3 subgroups at metastatic lymph node ratio 1 (0~20%), metastatic lymph node ratio 2 (21%~69%), and metastatic lymph node ratio 3 (70%~100%) with significant difference in survival statistically ( $P<0.001$ ). Univariate analysis showed that metastatic lymph node ratio, TNM stage, T stage, N stage, lymphatic in-

基金项目:厦门市科学技术局科技计划项目(3502Z2018

4010)

通信作者:孙益红,E-mail: sun.yihong@zs-hospital.sh.cn;胡国华,E-mail: hu.guohua@zs-hospital.sh.cn

vasion, and age were related factors affecting prognosis. Multivariate analysis showed that metastatic lymph node ratio, T stage, N stage, lymphatic invasion, and age were independent factors affecting prognosis. Receiver operator characteristic curve of postoperative overall survival rates of patients were drawn using metastatic lymph node ratio, TNM stage, lymphatic invasion and age, of which area under the curve were 0.699, 0.667, 0.587 and 0.561. The independent 4 risk factors were taken into account to construct nomogram prediction models. C-index was 0.707 (95% CI: 0.705-0.708). The 1-, 3- and 5- year survival rate predicted by the nomogram were consistent with the actual data. **Conclusions** Metastatic lymph node ratio is an independent factor affecting the prognosis of radical gastrectomy for stage II~III gastric cancer. Metastatic lymph node ratio is an effective supplement to pathological N stage, which can direct reasonable treatment.

**Key words:** Gastric cancer; Metastatic lymph node ratio; Lymphatic invasion

淋巴结转移是胃癌最常见的转移方式,也是影响胃癌病人预后的重要因素之一。胃癌根治术中施行合理充分的淋巴结清扫术可明显降低病人术后复发,提高5年生存率。近年研究认为淋巴结转移数目可更为全面地反映淋巴结转移信息,并指出淋巴结转移数目是评估预后、预测复发的主要因素之一,其预后评估的合理性也得到广泛认可<sup>[1-3]</sup>。国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)分期建议胃癌术中淋巴结清扫数目应≥15枚,以期获得准确的肿瘤病理学分期<sup>[4]</sup>。但临幊上由于各种原因,常出现术后受检淋巴结不超15枚的情况。由于淋巴结检取数目会影响N分期预测效果在临幊应用中的稳定性<sup>[5]</sup>,有学者提出了淋巴结转移率(metastatic lymph node ratio, rN)的概念。定义为淋巴结转移数目与送检淋巴结数目的比值,以克服淋巴结分期偏倚现象<sup>[6]</sup>。但是,对于rN的分组界值、如何将之整合到现有预后评价系统等问题仍存在争议。本研究拟纳入术后病理分期(pTNM)II~III期的胃癌病人开展回顾性研究,探讨最优rN分组及预后评估价值。

## 材料与方法

### 一、一般资料

纳入2004年1月至2008年7月于复旦大学附属中山医院接受胃癌根治术,且根据UICC/美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第8版TNM分期标准为II~III期的病人,共392例,男性(269, 68.6%)为主,平均年龄(61.3±11.6)岁。本研究符合《赫尔辛基宣言》的要求,并已通过我院伦理委员会审查批准。

### 二、纳入标准和排除标准

(1)纳入标准:①行胃癌根治术且术后病理诊断证实为II、III期胃腺癌;②术前未接受新辅助放、

化疗;③无其他原发恶性肿瘤病史;④无其他影响预期寿命的严重系统疾病。

(2)排除标准:①围术期死亡;②围术期严重并发症发生;③残胃癌。

### 三、资料收集及随访

收集病人临床病理资料。包括性别、年龄、肿瘤部位、分化程度、淋巴管浸润、神经侵犯、癌结节、rN、N分期、T分期、TNM分期。病理学评估参照日本《胃癌处理规约》第15版规定<sup>[7]</sup>。病理学分期参照UICC/AJCC制订的第8版胃癌TNM分期标准。

采用门诊、电话对病人进行随访,了解病人术后生存情况,随访时间截至2015年03月31日。总体生存时间定义为自手术日期至末次有效随访日期或病人死亡日期。

### 四、统计分析

利用X-tile软件计算rN的最佳截断值。应用SPSS 23.0统计软件、R软件(版本4.1.1)以及“survival”“rms”和“pROC”软件包进行分析。正态分布的连续变量以均值±标准差表示,非正态分布的连续变量以中位数(范围)表示。分类变量以频数(百分比)表示。符合正态分布的连续变量组间比较采用t检验,分类资料组间差异采用χ<sup>2</sup>检验。采用Kaplan-Meier法计算生存率和绘制生存曲线,采用Log-rank检验进行组间比较。采用COX比例风险模型进行单因素和多因素分析。采用受试者操作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线及其曲线下面积(area under the curve, AUC)检验独立预后因素和rN预后预测价值的准确性评价,AUC比较采用Z检验。采用Bootstrap进行内部验证,重复抽样1 000次,绘制列线图预测校准曲线。并与实际观察的1、3及5年生存率进行比较,对校准进行评估,并计算一致性指数(concordance index, C-index)评估模型准确性。本研究使用双侧检验,P<0.05为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、rN 与其他临床病理因素的相关性

中位随访时间为 104 个月 (95%CI:101~107)。3 年和 5 年总体生存率分别为 55.1% 和 45.2%。利用 X-tile 软件划定 rN 的截断值分别为 0.20 (20%) 和 0.70 (70%)。根据截断值将病人分为 rN1 (0~20%)、rN2 (21%~69%) 和 rN3 (70%~100%) 3 个亚组。3 年和 5 年总体生存率 rN1 组分别为 72.0% 和 64.8%, rN2 分别为 47.2% 和 33.9%, rN3 组分别为 18.1% 和 12.5%。3 组生存情况比较, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=95.330, P<0.001$ ) (见图 1)。且肿瘤部位、T 分期、N 分期、TNM 分期、淋巴管浸润、癌结节在组间差异有统计学意义(见表 1)。

### 二、术后预后因素分析

单因素分析显示, 淋巴管浸润、rN、TNM 分期、

T 分期、N 分期、年龄是影响 II~III 期胃癌根治术后预后的相关因素, 而性别、神经侵犯、肿瘤部位、分化程度和癌结节与预后不相关(见表 2)。

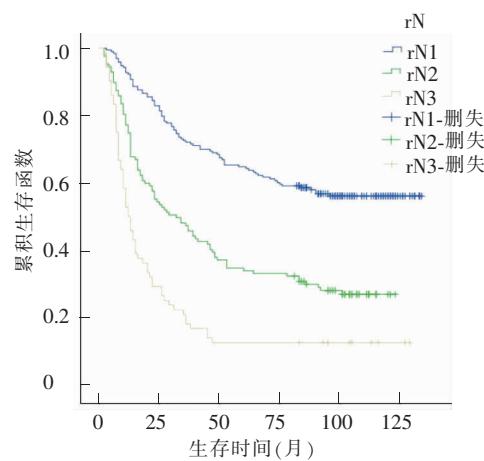


图 1 不同 rN 亚组的总体生存曲线

将淋巴管浸润、rN、肿瘤部位、T 分期、N 分期和

表 1 病人 rN 与临床病理因素的关系 [ $\bar{x} \pm s/n(\%)$ ]

临床病理因素	总体(n=392)	rN			统计值	P 值
		rN1(n=193)	rN2(n=127)	rN3(n=72)		
年龄(岁)	61.3±11.6	61.8±11.3	60.5±11.5	61.6±12.4	0.473	0.624
性别[n(%)]					2.149	0.341
男	269(68.6)	83(71.5)	81(68.5)	30(69.4)		
女	123(31.4)	55(28.5)	46(31.5)	22(30.6)		
肿瘤部位[n(%)]					11.331	0.023
贲门	63(16.1)	35(18.1)	21(16.5)	7(9.7)		
胃体	88(22.4)	32(16.6)	31(24.4)	25(34.7)		
胃窦	241(61.5)	126(65.3)	75 (59.1)	40(55.6)		
分化程度[n(%)]					9.948	0.090
I	1(0.3)	1(0.5)	0(0)	0(0)		
II	70(17.9)	45(23.3)	18(14.2)	7(9.7)		
II~III	25(6.4)	12(6.2)	9(7.1)	4(5.6)		
III	296(75.5)	135(69.9)	100(78.7)	61(84.7)		
T 分期[n(%)]					33.385	<0.001
T <sub>1</sub>	8(2.0)	1(0.5)	6(4.7)	1(1.4)		
T <sub>2</sub>	28(7.1)	19(9.8)	8 (6.3)	1(1.4)		
T <sub>3</sub>	150(38.3)	89(46.1)	46(36.2)	15(20.8)		
T <sub>4</sub>	206(52.6)	84(43.5)	67(52.8)	55(76.4)		
N 分期[n(%)]					290.735	<0.001
N <sub>0</sub>	60(15.5)	56(33.2)	3(2.4)	1(1.4)		
N <sub>1</sub>	73(18.5)	73(40.1)	0(0)	0(0)		
N <sub>2</sub>	92(23.4)	59(27.2)	32(25.2)	1(1.4)		
N <sub>3</sub>	167(27.2)	5(1.1)	92(72.4)	70(97.2)		
TNM 分期[n(%)]					107.082	<0.001
II	115 (29.3)	103(53.4)	11(68.7)	1(1.4)		
III	277 (70.7)	90(46.6)	116(91.3)	71(98.6)		
淋巴管浸润[n(%)]					34.792	<0.001
有	98(25.0)	23(11.9)	47(37.0)	28(38.9)		
无	294(75.0)	170(88.1)	80(63.0)	44(61.1)		
神经侵犯[n(%)]					2.215	0.344
有	92(23.5)	49(25.4)	24(18.9)	19(26.4)		
无	300(76.5)	144(74.6)	103(81.1)	53(73.6)		
癌结节[n(%)]					46.626	0.036
有	67(17.1)	35(18.1)	14(11.0)	18(25.0)		
无	325(82.9)	158(81.9)	113(89.0)	54(75.0)		

年龄纳入多因素 COX 分析,结果显示淋巴管浸润、rN、T 分期、N 分期和年龄是影响Ⅱ~Ⅲ期胃癌根治术后预后的独立因素(见表 3)。

### 三、ROC 曲线

分别以 rN、TNM 分期、淋巴管浸润及年龄绘制Ⅱ~Ⅲ期胃癌根治术后病人总体生存率 ROC 曲线,其 AUC 分别为 0.699、0.667、0.587、0.561。组间比较发现 rN 对预后的预测价值显著优于淋巴管浸润( $Z=3.983, P<0.001$ )(见图 2)。

### 四、列线图预测模型的建立和验证

基于以上发现,采用 rN、TNM 分期、淋巴管浸润及年龄构建列线图预测模型(见图 3),经 Bootstrap 方法执行内部验证,构建的列线图预测模型的 C-index 为 0.707 (95% CI: 0.705~0.708)(见图 4)。

表 2 影响Ⅱ~Ⅲ期胃癌根治术后病人预后的单因素分析

临床病理因素	$\beta$ 值	标准误	Wald 值	风险比	95%CI	P 值
淋巴管浸润	0.693	0.139	24.747	2.000	1.522~2.629	<0.001
rN	0.768	0.083	84.722	2.155	1.830~2.538	<0.001
肿瘤部位	-0.124	0.082	2.311	0.883	0.753~1.037	0.128
分化程度	-0.084	0.079	1.137	0.919	0.787~1.073	0.286
TNM 分期	1.210	0.176	47.365	3.355	2.377~4.735	<0.001
T 分期	0.347	0.098	12.466	1.414	1.167~1.715	<0.001
N 分期	0.581	0.071	67.912	1.789	1.558~2.054	<0.001
性别	-0.049	0.138	0.124	0.952	0.727~0.248	0.724
癌结节	0.052	0.172	0.091	1.053	0.752~1.474	0.763
神经侵犯	-0.044	0.154	0.083	0.957	0.708~1.293	0.774
年龄	0.298	0.131	5.214	1.347	1.043~1.740	0.022

表 3 影响Ⅱ~Ⅲ期胃癌根治术后病人预后的多因素分析

临床病理因素	$\beta$ 值	标准误	Wald 值	风险比	95%CI	P 值
淋巴管浸润	0.322	0.146	4.851	1.380	1.036~1.838	0.028
rN	0.474	0.123	14.951	1.606	1.263~2.042	<0.001
T 分期	0.200	0.093	4.661	1.222	1.019~1.466	0.031
N 分期	0.291	0.095	9.300	1.338	1.110~1.613	0.002
肿瘤部位	-0.062	0.083	0.570	0.939	0.799~1.105	0.450
年龄	0.384	0.133	8.357	1.467	1.131~1.903	0.004

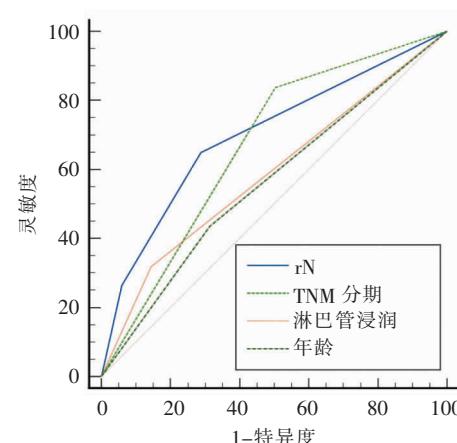


图 2 以 rN、TNM 分期、淋巴管浸润及年龄绘制总体生存率 ROC 曲线

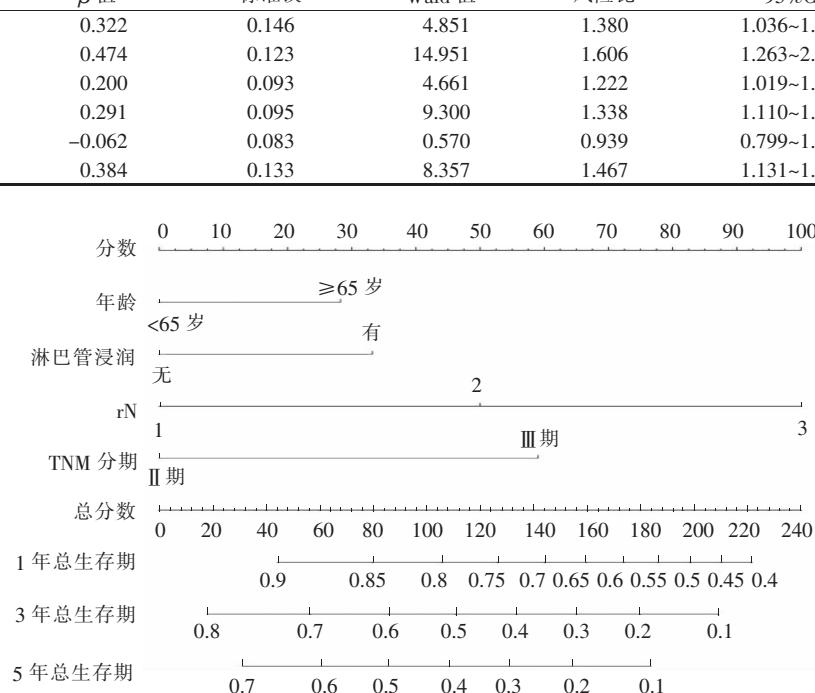


图 3 Ⅱ~Ⅲ期胃癌病人根治术后预后的列线图

绘制该列线图预测模型 1、3、5 年生存率的校正图，与实际相符(见图 5)。

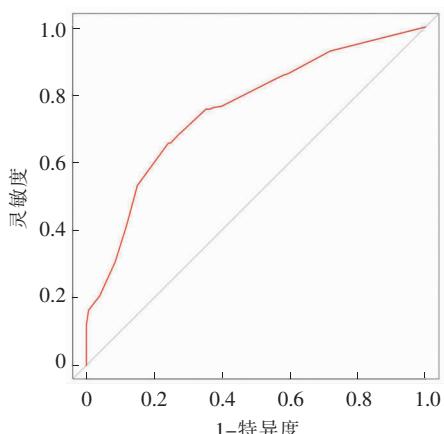


图 4 列线图模型的评价

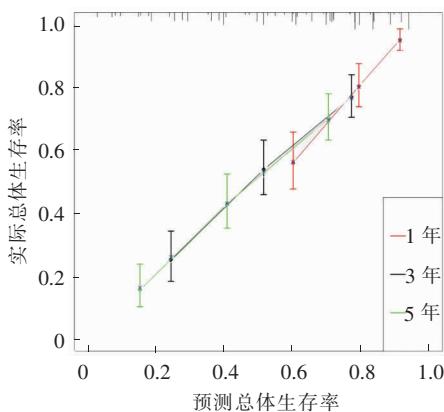


图 5 1、3、5 年生存率列线图模型校准曲线

## 讨 论

淋巴结转移为胃癌最常见的转移方式,可见于胃癌各病程,是影响胃癌预后的重要原因之一<sup>[8]</sup>。围绕胃癌淋巴结 N 分期的争议未停止过,对于 UICC/AJCC 分期优化的相关回顾性研究一直在进行<sup>[9-10]</sup>。近年来,多项研究结果显示淋巴结总数与阳性淋巴结数目同样对胃癌病人预后具有重要预测价值,rN 将淋巴结总数与阳性淋巴结数目结合,可以修正淋巴结检取总数不足造成的分期偏倚情况<sup>[6]</sup>。

对于如何进行 rN 分期,目前尚无定论。不同研究采用不同标准。Kodera 等<sup>[11]</sup>研究将 rN 分为 0、1%~19%、20%~60% 和 >60% 4 组。Kutlu 等<sup>[12]</sup>按 rN 以 0、1%~20%、21%~50%、51%~100% 分为 4 组。SEER 研究将分期界值定为 6%、30% 和 70%<sup>[13]</sup>。Saito 等<sup>[14]</sup>按 rN 大小将 rN 分为 0、1%~5%、6%~10%、11%~20%、21%~30% 和 >30% 6 组。研究结果均提示,基于

rN 的分期能准确预测病人预后,且对淋巴结清扫总数不足的病人有效,是对 N 分期的有效补充。本研究基于生存数据,通过最佳截断值计算,将 rN 分为 rN1(0~20%)、rN2(21%~69%) 和 rN3(70%~100%) 3 组,rN 值越高,预后越差。

脉管系统是肿瘤细胞向远处扩散的重要途径,是肿瘤侵犯淋巴管或血管的表现<sup>[15]</sup>。虽然淋巴管浸润目前暂未纳入 TNM 分期系统中,但已有多项研究证实,其与胃癌病人的预后相关。在本研究队列中,rN 在胃癌病人根治术后预后预测价值方面,优于淋巴管浸润并展示更高的灵敏度和特异度。

列线图预测模型作为一种统计工具,可通过简单的图形表示提供最精确的预测,其被证实具有与 AJCC 制定的 TNM 分期系统相似的预测预后能力,从而成为一种替代,甚至是新的标准<sup>[16-17]</sup>。本研究列线图预测模型优势之一是将 rN 作为预后的独立因子纳入有效参数,并结合Ⅱ~Ⅲ期胃癌根治术后病人的临床病理学资料来构建预后的列线图模型。结果显示,rN 的构建效能最大,年龄对应的构建效能最小。各变量对应的分数相加后得到总分可用来预测 1、3 和 5 年生存率。总分越高,对应的预后越差。通过此列线图模型所得预测与实际观察的 1、3 及 5 年生存率情况符合。

但本研究仍存在一些局限性。首先,对于 rN 分界值的选择,不同地区和机构有不同的认识,rN 的分界值无明确规定,限制了其在国际上的推广应用。其次,本研究是回顾性单中心研究,且样本量有限,研究结果的外延性有待扩大样本或多中心研究进一步探讨。

综上所述,rN 是影响Ⅱ~Ⅲ期胃癌根治术后病人预后的独立因素。在判断Ⅱ~Ⅲ期胃癌根治术后病人预后时,rN 是 N 分期的有效补充。结合 rN 构成的列线图预测预后能力可更好地判断胃癌病人的预后,有助于临床决策。

## [参考文献]

- [1] Biondi A, Persiani R, Cananzi F, et al. R0 resection in the treatment of gastric cancer: room for improvement[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(27):3358-3370.
- [2] 王鹏亮, 邓靖宇, 孙哲, 等. pN3b 期胃癌亚分期预后评估的合理性研究[J]. 中国肿瘤临床, 2021, 48(3):118-124.
- [3] 季加孚, 陕飞. 中国胃癌外科发展的机遇与挑战[J]. 中华消化外科杂志, 2018, 17(1):18-21.
- [4] Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, et al. Gastric can-

- cer, version 3.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw,2016,14(10):1286-1312.
- [5] 朱志, 杜雨薇, 刘福团, 等. 淋巴结转移在胃癌预后中的评价[J]. 腹部外科,2021,34(3):179-183,188.
- [6] Kano K, Yamada T, Oshima T. ASO author reflections: association between the lymph node ratio and survival in patients with pathological stage II/III gastric cancer[J]. Ann Surg Oncol,2020,27(11):4248-4249.
- [7] 梁寒. 胃癌手术治疗已进入精细化管理时代: 解读第5版日本胃癌治疗指南和第15版日本胃癌处理规约[J]. 中华肿瘤杂志,2019,41(3):168-172.
- [8] Zhu Y, Fang X, Wang L, et al. Predictive nomogram for early death of metastatic gastric cancer: a retrospective study in the SEER database and China[J]. J Cancer,2020, 11(18):5527-5535.
- [9] Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging[J]. CA Cancer J Clin,2017, 67(2):93-99.
- [10] 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):376-380.
- [11] Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y, et al. Lymph node status assessment for gastric carcinoma: is the number of metastatic lymph nodes really practical as a parameter for N categories in the TNM Classification? tumor node metastasis[J]. J Surg Oncol,1998,69(1):15-20.
- [12] Kutlu OC, Watchell M, Dissanaike S. Metastatic lymph node ratio successfully predicts prognosis in western gastric cancer patients[J]. Surg Oncol,2015,24(2):84-88.
- [13] Wang J, Dang P, Raut CP, et al. Comparison of a lymph node ratio-based staging system with the 7th AJCC system for gastric cancer: analysis of 18,043 patients from the SEER database[J]. Ann Surg,2012,255(3):478-485.
- [14] Saito H, Fukumoto Y, Osaki T, et al. Prognostic significance of the ratio between metastatic and dissected lymph nodes (n ratio) in patients with advanced gastric cancer?[J]. J Surg Oncol,2008,97(2):132-135.
- [15] Wu L, Liang Y, Zhang C, et al. Prognostic significance of lymphovascular infiltration in overall survival of gastric cancer patients after surgery with curative intent[J]. Chin J Cancer Res,2019,31(5):785-796.
- [16] International Bladder Cancer Nomogram Consortium, Bochner BH, Kattan MW, et al. Postoperative nomogram predicting risk of recurrence after radical cystectomy for bladder cancer[J]. J Clin Oncol,2006,24(24):3967-3972.
- [17] Li Y, Jia H, Yu W, et al. Nomograms for predicting prognostic value of inflammatory biomarkers in colorectal cancer patients after radical resection[J]. Int J Cancer, 2016,139(1):220-231.

(收稿日期:2022-04-21)

(本文编辑:王朝晖)

## · 简讯 ·

### 《外科理论与实践》杂志投稿声明

鉴于近期编辑部接到读者、作者反映,一些网站冒用本刊或本刊编辑的名义,打出“绿色通道”、“加急收稿”、“内部通道”、“在线投稿”等诸如此类的违反学术操守的虚假投稿宣传,且已有少数作者投稿给冒名网站或邮箱,因此被骗数额不等的“审稿费用”或“版面费”。现本刊郑重声明,本刊严

格按照国家有关规定,实行三审制,无“绿色通道”、“内部通道”等涉嫌学术不端的通道。请广大读者、投稿者留意。投稿请发邮箱:surgrj@163.com;surgrj@rjh.com.cn。如有疑问,请致电联系(021-64374749)。

(本刊编辑部)