

• 论 著 •

临床病理因素评分对 T₂N₀M₀ 期胃癌预后的评估价值*康争春¹, 李 勃², 蔡 慧¹, 马立业¹, 于恩达^{1△}

(1. 第二军医大学长海医院普通外科, 上海 200433; 2. 北京军区北戴河疗养院, 河北秦皇岛 066100)

摘要:目的 探讨影响 T₂N₀M₀ 期胃癌预后的独立因素, 建立临床病理因素评分, 预测 T₂N₀M₀ 期胃癌患者预后。**方法** 收集 2006—2013 年收治的经根治性手术切除的 T₂N₀M₀ 期且随访资料完整的 215 例胃癌患者的临床资料进行回顾性分析, 应用 Kaplan-Meier 法计算生存率, 采用 Log-rank 法行生存率比较, 采用 Cox 模型做多因素分析, 找出独立的预后影响因素。建立 T₂N₀M₀ 期胃癌患者的临床病理因素评分, 根据评分结果判断该病理分期患者的预后。**结果** 患者的 5、10 年总生存率分别为 90.69%、87.40%。单因素分析结果显示, 肿瘤直径≥3 cm、分化等级差、血管或淋巴管浸润、神经侵犯、CA19-9≥37 U/mL、术前中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)≥2.3 是预后不良的影响因素。多因素分析结果显示, 分化等级差、血管或淋巴管浸润、神经侵犯、NLR≥2.3 是预后不良的独立影响因素。利用上述 4 个临床病理因素建立临床病理因素评分, 分为高危组 and 低危组, 发现临床病理因素评分可以有效预测 T₂N₀M₀ 期胃癌患者预后, 低危组 5 年生存率为 98.46%, 10 年生存率为 98.46%; 高危组 5 年生存率为 78.82%, 10 年生存率为 70.59%。**结论** 分化等级差、血管或淋巴管浸润、神经侵犯、NLR≥2.3 是预后不良的独立影响因素, 临床病理因素评分可以有效预测 T₂N₀M₀ 期胃癌患者生存状况。

关键词: 胃癌; T₂N₀M₀ 期; 评分; 预后**DOI:**10.3969/j.issn.1672-9455.2017.17.003 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)17-2500-04Evaluation value of clinical pathological factors score on prognosis of T₂N₀M₀ gastric cancer*KANG Zhengchun¹, LI Bo², CAI Hui¹, MA Liye¹, YU Enda^{1△}

(1. Department of General Surgery, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China;

2. Beidaihe Sanatorium of Beijing Military Region, Qinhuangdao, Hebei 066100, China)

Abstract: **Objective** To explore the independent prognostic risk factors affecting T₂N₀M₀ gastric cancer and to construct the clinical pathological factors score system for predicting the prognosis in the patients with T₂N₀M₀ gastric cancer. **Methods** The clinical data in 215 patients with T₂N₀M₀ gastric cancer treated by radical resection and with complete follow-up data during 2006—2013 were collected and performed the retrospective analysis. The survival rate was calculated by using the Kaplan-Meier method. The Log-rank method was used to compare the survival rates. The Cox model was used to conduct the multivariate analysis for finding out the independent prognostic risk factors. The T₂N₀M₀ gastric cancer clinical pathological factors score system was established. Then the prognosis in the patients with this pathological stage was judged according to the scores. **Results** The 5-year and 10-year overall survival rates of patients were 90.69% and 87.40% respectively. The univariate analysis results showed that the poorly prognostic factors were tumor diameter≥3 cm, the poor differentiation grade, lymphatic and/or blood vessel invasion, perineural invasion, CA19-9≥37 U/mL and preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio(NLR)≥2.3. The multivariate analysis results showed that the poor differentiation grade, lymphatic and/or blood vessel invasion positive, perineural invasion positive and NLR≥2.3 were the independent influencing factors of poor prognosis. The above 4 clinical pathological factors were used to establish the clinical pathological factors score, dividing into the high risk group and low risk group. Finding the clinical pathological factors score could effectively predict the prognosis of the patients with T₂N₀M₀ gastric cancer. The 5-year survival rate was 98.46% and the 10-year survival rate was 98.46% in the low-risk group. The 5-year survival rate was 78.82% and the 10-year survival rate was 70.59% in the high-risk group. **Conclusion** The poor differentiation grade, lymphatic and/or blood vessel invasion, perineural invasion and NLR≥2.3 are the independent influence factors of poor prognosis. The clinical pathological factors score can effectively predict the survival status of the patients with T₂N₀M₀ gastric cancer.

Key words: gastric cancer; T₂N₀M₀ stage; score; prognosis

胃癌的预后判断主要以 TNM 分期为主, 分期越晚, 预后越差^[1]。对于 TNM 分期的非早期胃癌, 一般推荐术后行辅助化疗。术后辅助化疗可以明显降低胃癌复发率, 延长生存期, 但化疗本身又会引起相关不良反应, 造成胃癌患者机体功能减退, 甚至死亡。T₂N₀M₀ 期胃癌在胃癌中较为特殊, 原发病灶侵犯肌层但并未发生淋巴结转移, 小部分患者术后复发。目前

研究发现肿瘤侵犯血管、淋巴管、神经, 分化等级差是该期患者复发的主要危险因素^[2-5], 若存在该类危险因素, 则推荐使用辅助化疗。但目前针对 T₂N₀M₀ 期胃癌患者的治疗方案没有明确的量化指标, 并非所有的 T₂N₀M₀ 期胃癌患者都应该行辅助化疗。目前, 肿瘤相关炎症反应对于肿瘤患者的预后影响成为了研究热点。炎症反应在肿瘤的不同发展阶段(包括启动、

* 基金项目: 上海市卫生和计划生育委员会科研课题重点项目(201640017); 江苏省自然科学基金青年基金资助项目(BK20140095)。

作者简介: 康争春, 男, 在读博士, 主要从事胃肠道肿瘤研究。△ 通信作者, E-mail: dryuenda@gmail.com。

进展、恶性程度的转归、侵袭、转移等阶段)都起着决定性的作用。此外,肿瘤相关炎症还影响免疫监视及肿瘤对治疗的反应^[6]。机体不良的免疫状态与不良预后密切相关,一些研究将其纳入肿瘤的预后评分^[7]。本研究较全面地纳入 T₂N₀M₀ 期胃癌患者的临床病理因素,分析其中的独立危险因素,建立 T₂N₀M₀ 期胃癌患者危险因素评分系统,为 T₂N₀M₀ 期胃癌患者的早期治疗提供量化指标。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择第二军医大学长海医院 2006—2013 年连续收治的胃癌患者,所有患者均为手术切除,术后病理分期为 T₂N₀M₀ 期。选取其中随访资料完整,并排除术前接受放化疗的 215 例患者为研究对象,其中男 140 例、女 75 例,年龄 30~82 岁、中位年龄 59.19 岁。患者血清学检查包括癌胚抗原(CEA)和糖类抗原(CA)19-9 检测,所有患者均接受 D2 切除手术,肿瘤直径 0.40~11.50 cm,平均(2.88±0.21)cm。手术方式包括胃次全切除术 198 例,全胃切除术 17 例;术后病理学检查切缘均为阴性;分化等级:高分化腺癌 6 例,中分化腺癌 108 例,低分化腺癌 62 例,印戒细胞癌 24 例,黏液腺癌 15 例。术后病理分期采用美国癌症联合委员会(AJCC)推出的《AJCC 癌症分期手册》(第 7 版)作为分期标准。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)未进行围术期的放化疗等相关治疗;(2)所有患者均接受根治性切除手术;(3)术后病理分期为 T₂N₀M₀ 期。排除标准:(1)发生手术并发症者;(2)术前有感染、输血、造血系统疾病等可造成血常规异常者;(3)未合并其他部位肿瘤者;(4)因本研究之外的其他原因死亡的

患者;(5)失访的患者。

1.3 分组及随访 统计的血常规指标均为术前 1 d 所测,215 例患者中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)均值为 2.29±0.91。NLR 分界值由 Kaplan-Meier 法截断,确定 2.3 为分界值,<2.3 为低 NLR 组,≥2.3 为高 NLR 组。215 例患者血小板与淋巴细胞比值(PLR)均值为 135.49±59.64。PLR 分界值由 Kaplan-Meier 法截断,确定 136 为分界值,<136 为低 PLR 组,≥136 为高 PLR 组。随访:通过门诊和电话联系进行随访,检查内容包括询问病史、腹部查体、血清 CEA 和血清 CA19-9 检测、胸片、肝脏超声,另外每年行腹腔、盆腔 CT 检查和肠镜检查,随访时间截止至 2016 年 6 月 1 日。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析,计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Kaplan-Meier 法计算生存率,采用 Log-rank 法比较生存率差别,采用 Cox 比例风险模型行单因素和多因素分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生存情况 本组患者生存分析结果显示,5 年总生存率为 90.69%,10 年总生存率为 87.40%。

2.2 单因素分析结果及多因素分析结果 本组患者单因素分析结果显示,肿瘤直径≥3 cm、分化等级差(印戒细胞癌、黏液腺癌)、血管或淋巴管浸润、神经侵犯、CA19-9≥37 U/L、NLR≥2.3 是预后不良的影响因素($P<0.05$)。本组多因素分析显示,分化等级差、血管或淋巴管浸润、神经侵犯、NLR≥2.3 是预后不良的独立影响因素($P<0.05$)。见表 1。

表 1 T₂N₀M₀ 期胃癌患者的单因素及多因素分析结果

指标		<i>n</i>	单因素分析		多因素分析	
			<i>HR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>	<i>HR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
年龄	<60 岁	101	1.029(0.482~2.193)	0.942	1.293(0.411~4.066)	0.660
	≥60 岁	114				
性别	女	75	1.431(0.625~3.275)	0.396	2.317(0.785~6.840)	0.128
	男	140				
肿瘤部位	中 1/3 和下 1/3	169	1.079(0.403~2.891)	0.879	1.810(0.462~7.089)	0.394
	上 1/3	46				
肿瘤大小	<3 cm	127	2.509(1.161~5.421)	0.019	1.677(0.533~5.274)	0.377
	≥3 cm	88				
分化等级	高、中、低分化腺癌	176	8.283(2.663~25.758)	0.000	6.050(2.577~14.205)	0.000
	印戒细胞癌、黏液腺癌	39				
血管或淋巴管浸润	无	198	15.143(6.351~36.105)	0.000	28.080(6.693~117.804)	0.000
	有	17				
神经侵犯	无	200	11.761(4.940~28.001)	0.000	8.347(1.970~35.359)	0.004
	有	15				
清扫淋巴结个数	>15 个	186	1.808(0.534~6.121)	0.341	1.215(0.272~5.436)	0.799
	≤15 个	29				
血清 CEA	<5 ng/mL	166	1.521(0.559~4.138)	0.412	1.421(0.426~5.414)	0.502
	≥5 ng/mL	38				
	缺失	11				
血清 CA19-9	<37 U/mL	174	8.300(3.837~17.953)	0.000	2.332(0.754~7.209)	0.142
	≥37 U/mL	25				
	缺失	16				

续表 1 T₂N₀M₀ 期胃癌患者的单因素及多因素分析结果

指标		n	单因素分析		多因素分析	
			HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
手术方式	次全胃	198	1.696(0.508~5.664)	0.391	2.258(0.209~24.366)	0.502
	全胃	17				
NLR	<2.3	125	6.266(2.512~15.634)	0.000	6.406(1.269~32.345)	0.025
	≥2.3	90				
PLR	<136	126	2.166(0.991~4.674)	0.054	3.703(0.999~13.725)	0.050
	≥136	89				
辅助化疗	有	128	2.205(1.001~4.856)	0.050	2.269(0.586~8.791)	0.236
	无	87				
浸润深度	浅肌层	84	2.329(0.859~6.315)	0.097	0.739(0.261~2.095)	0.570
	深肌层	131				

注:HR 为风险比

表 2 T₂N₀M₀ 期胃癌患者多因素分析 β 系数结果及其权重危险评分

临床病理因素		β 系数	P	危险评分 (分)
NLR	<2.3	1.857	0.025	0
	≥2.3			2
分化等级	高、中、低分化腺癌	2.114	0.000	0
	印戒细胞癌、黏液腺癌			2
血管或淋巴管浸润	无	3.335	0.000	0
	有			3
神经侵犯	无	2.122	0.004	0
	有			2

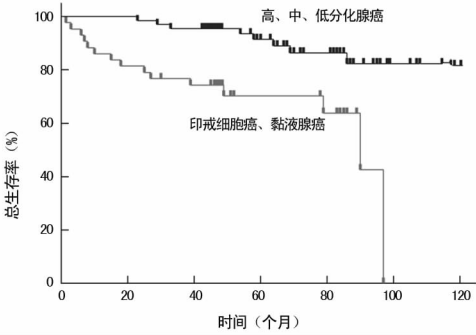


图 1 不同分化程度患者总生存期比较

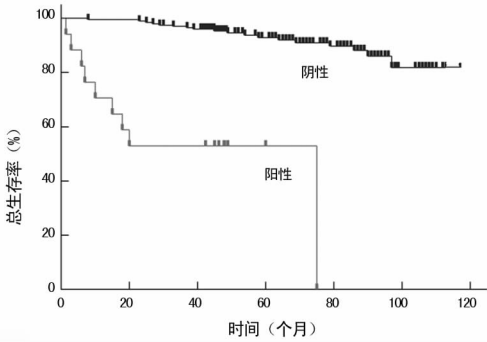


图 2 是否有血管或淋巴管浸润患者总生存期比较

2.3 临床病理因素评分系统建立及其对 T₂N₀M₀ 期胃癌患者生存状况预测 对 T₂N₀M₀ 期胃癌临床病理因素情况进行单因素及多因素 Cox 比例风险回归分析,以独立预后因素的 β 系数建立诊断评分系统,根据 β 系数值的大小,得出权重危险评分。以 0~2 分为低危组,>2~9 分为高危组,采用 Kaplan-

Meier 法计算生存率,采用 Log-rank 法行生存率比较,发现评分相对于其他单个因素,如分化等级、血管或淋巴管浸润、神经侵犯、NLR、术后辅助化疗,可以有效地预测 T₂N₀M₀ 期胃癌患者预后。低危组 5 年生存率为 98.46%,10 年生存率为 98.46%;高危组 5 年生存率为 78.82%,10 年生存率为 70.59%。见表 2、图 1~6。

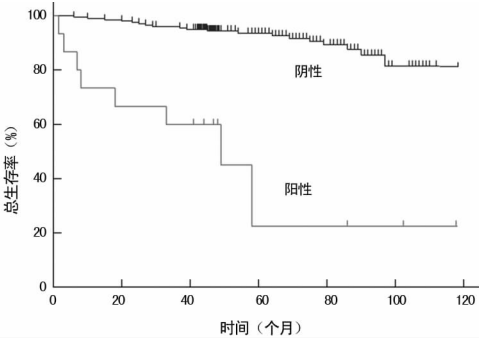


图 3 是否有神经侵犯患者总生存期比较

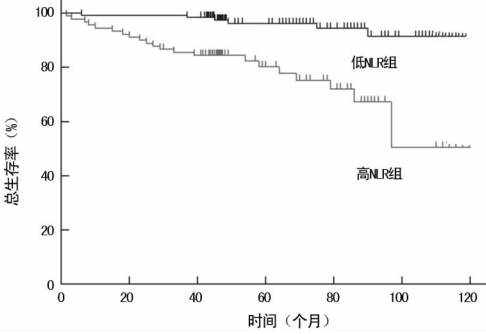


图 4 高 NLR 组和低 NLR 组患者总生存期比较

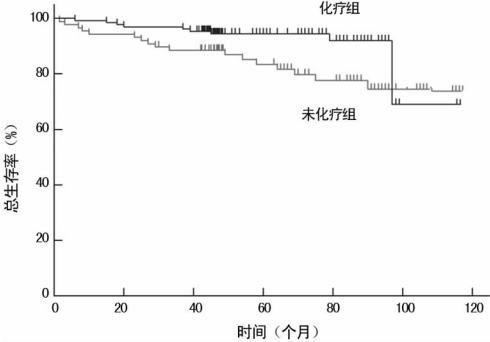


图 5 术后是否行化疗患者总生存期比较

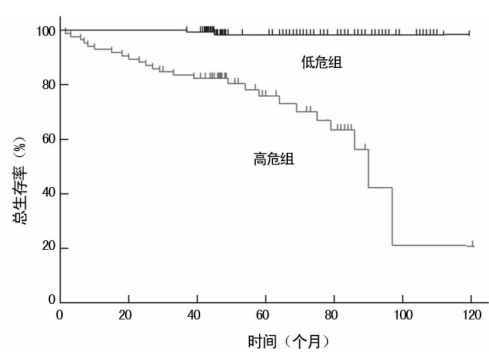


图 6 病理评分高危组和低危组总生存期比较

3 讨 论

胃癌因其高发病率、高病死率成为严重威胁人类生命健康的恶性肿瘤,近年来其发病率一直居高不下,因其转移途径较多,虽然近年来出现了许多治疗手段,如化疗、分子治疗、靶向治疗等,但是患者的复发率及病死率并未得到有效控制。在胃癌的转移途径中,淋巴结转移是一个主要的转移途径,清扫淋巴结可以有效地控制胃癌的复发。目前 TNM 分期系统《AJCC 癌症分期分册》(第 7 版)根据原发病灶、淋巴结转移、远处转移制订胃癌患者的分期,判断患者的预后。在不同的分期中, $T_2N_0M_0$ 期胃癌因为清扫的淋巴结未发现阳性结果,其复发的危险因素是一个值得探讨的问题。

近年来众多学者对此进行了大量研究,Du 等^[8]发现肿瘤分化程度与该期患者生存期密切相关。有研究发现,肿瘤浸润淋巴管、血管的胃癌患者生存期缩短^[3]。Aurello 等^[5]通过研究得出了有神经侵犯的患者预后不良。这些因素都对该期肿瘤患者生存状况有一定预测作用,但是仍有一些患者未出现上述危险因素却出现复发,因此可能存在其他的危险因素导致不良预后。目前已有针对 I 期胃癌复发危险因素的研究,但仍不全面^[2]。因此,寻找其他危险因素并建立临床病理因素评分,预测该期患者预后并为其早期提供治疗方案是一个亟须解决的问题。

肿瘤微环境近年来成为肿瘤的研究热点。肿瘤相关的炎症介质、细胞因子等释放可造成局部乃至全身循环系统的改变,进而造成肿瘤微环境的改变,以及癌细胞的突变及增殖。白细胞、淋巴细胞、血小板是肿瘤微环境的重要组成部分,NLR、PLR 是反映肿瘤微环境的重要指标,且较其他细胞因子及炎症介质易测得,更容易在临床应用及推广。目前很多针对 NLR、PLR 与肿瘤关系的研究均得出积极的结果。Wei 等^[9]发现中晚期肝癌患者血中高 NLR 值是与较差预后相关的独立危险因素,Sonpavde 等^[10]发现 NLR 偏高可预测前列腺癌患者较差的预后。但是 NLR、PLR 对 $T_2N_0M_0$ 期胃癌患者的敏感度、特异度,以及对该期患者预后的预测尚未知晓。

本研究通过收集 215 例该期患者临床病理资料并进行随访,单因素分析结果显示,肿瘤直径 ≥ 3 cm、分化不良、血管或淋巴管浸润、神经侵犯、CA19-9 ≥ 37 U/mL、NLR ≥ 2.3 等是预后不良的影响因素。Cox 比例风险回归模型多因素分析显示,分化等级差、伴有血管或淋巴管浸润及神经侵犯、NLR ≥ 2.3 是预后不良的独立影响因素。根据 β 系数结果及其权重危险评分建立临床病理因素评分系统,根据评分系统对患者预后进

行预测;采用 Kaplan-Meier 法计算生存率,用 Log-rank 法行生存率比较,发现评分相对于其他单个因素,如分化程度、血管或淋巴管浸润、神经侵犯、NLR、术后辅助化疗,可以更有效地预测 $T_2N_0M_0$ 期胃癌患者预后,为复发高危患者提供更好的建议,有重要的参考价值。

由于本研究样本量较小,造成生存率的计算会有一些偏差,生存曲线图可能与实际不符。因此,仍需要大样本多中心的前瞻性随机对照研究来证实本评分系统的参考价值。并且由于目前研究有限,纳入的临床病理因素十分有限,相信随着科学技术的进步,会有更多的临床病理因素纳入预后评分项目,使其更全面、更准确。

参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] Du CY, Chen JG, Zhou Y, et al. Impact of lymphatic and/or blood vessel invasion in stage II gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(27): 3610-3616.
- [3] Du C, Zhou Y, Cai H, et al. Poor prognostic factors in patients with stage I gastric cancer according to the seventh edition TNM classification: a comparative analysis of three subgroups[J]. J Surg Oncol, 2012, 105(3): 323-328.
- [4] Liu X, Qiu H, Liu J, et al. A novel prognostic score, based on preoperative nutritional status, predicts outcomes of patients after curative resection for gastric cancer[J]. J Cancer, 2016, 7(14): 2148-2156.
- [5] Aurello P, Berardi G, Tierno SM, et al. Influence of perineural invasion in predicting overall survival and disease-free survival in patients with locally advanced gastric cancer[J]. Am J Surg, 2017, 213(4): 748-753.
- [6] Grivennikov SI, Greten FR, Immunity KM. Inflammation, and cancer[J]. Cell, 2010, 140(6): 883-899.
- [7] Sagawa M, Yagawa H, Konno S, et al. Significance of perioperative neutrophil lymphocyte ratio (NLR) in gastric cancer and colon cancer[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2016, 43(10): 1243-1248.
- [8] Du CY, Zhou Y, Huang K, et al. Defining a High-Risk subgroup of pathological T2N0 gastric cancer by prognostic risk stratification for adjuvant therapy[J]. J Gastrointest Surg, 2011, 15(12): 2153-2158.
- [9] Wei K, Wang M, Zhang W, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of outcomes for patients with hepatocellular carcinoma undergoing TAE combined with Sorafenib[J]. Med Oncol, 2014, 31(6): 969-973.
- [10] Sonpavde G, Pond GR, Armstrong AJ, et al. Prognostic impact of the Neutrophil-to-Lymphocyte ratio in men with metastatic Castration-Resistant prostate cancer[J]. Clin Genitourin Cancer, 2014, 12(5): 317-324.