

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.04.013

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.04.013>

不同淋巴结分期方法预测胃癌预后的能力

周志伟, 文刚, 何磊

(安徽医科大学第三附属医院胃肠外科, 合肥 230061)

[摘要] 目的: 比较第8版美国肿瘤联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)/国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)胃癌淋巴结分期(N分期)、淋巴结转移率(metastatic lymph node ratio, rN)分期和阳性淋巴结对数比(log odds of positive lymph nodes, LODDS)3种淋巴结分期方法对于接受胃癌根治术后患者预后的预测性能。方法: 收集117例2009年1月至2011年12月在安徽医科大学第三附属医院胃肠外科接受胃癌根治术患者的病理及随访数据, 并进行受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析。评估不同淋巴结分期方法对于预后的预测性能。结果: 总体样本中3种分期方法均有预测性能, 而LODDS分期方法的预测性能高于N分期及rN分期; 在总体转移淋巴结数为0的样本中, 仅LODDS分期有预测性能。而将三者作为连续性变量分析时, 预测能力上升。结论: LODDS的预测性能优于N分期及rN分期; 当总体转移淋巴结数为0时, 仅LODDS分期有预测性能。将淋巴结情况作为连续性变量能更好地评估预后。

[关键词] 胃癌; 淋巴结分期; 受试者工作特征曲线; 阳性淋巴结对数比分期

Ability of different lymph node staging methods in predicting the prognosis of gastric cancer

ZHOU Zhiwei, WEN Gang, HE Lei

(Department of Gastroenterological Surgery, Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230061, China)

Abstract **Objective:** To compare the ability in predicting the prognosis of gastric cancer among the N staging of gastric cancer of the Eighth American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC), the metastatic lymph node ratio (rN) and the log odds of positive lymph nodes (LODDS). **Methods:** The pathological and follow-up data of 117 gastric cancer patients who received radical operation in Gastrointestinal Surgery of Third Affiliated Hospital of Medical University of Anhui were collected and analyzed with receiver operating characteristic (ROC) curves. The ability of predicting the prognosis of gastric cancer was compared. **Results:** All the three staging systems have ability in predicting the prognosis of gastric cancer in the overall sample, while the LODDS is better than the N and the rN. Only the LODDS had prognostic value in the sample without lymph node metastasis. And the ability will rise when the date is seen as continuity variables.

收稿日期 (Date of reception): 2018-01-17

通信作者 (Corresponding author): 文刚, Email: wengang@medmail.com.cn

基金项目 (Foundation item): 安徽省科技厅国际合作项目 (1503062025)。This work was supported by Anhui Provincial Scientific Office International Cooperative Project, China (1503062025).

Conclusion: The ability of LODDS is better than the N and the rN. Only the LODDS had prognostic value in the sample without lymph node metastasis. And the ability will rise when the date is seen as continuity variables.

Keywords gastric cancer; lymph node staging; receiver operating characteristic curve; log odds of positive lymph nodes staging

目前中国每年胃癌新发病例约为68万例,且中国胃癌患者大部分确诊是已属进展期,淋巴结转移为胃癌的主要转移途径之一,淋巴结转移的分期是评价胃癌预后的重要临床病理指标之一^[1],并对进一步治疗方案有重要的指导意义。常用的国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)及美国肿瘤联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)的TNM分期系统现已更新至第8版,其N分期以转移淋巴结个数(pathology Node, pN)为依据分期,然而大量临床研究表明,pN易受总体淋巴结检测数(total number of lymph node examined, TNLE)影响,从而影响胃癌的预后判断,即TNLE不足时可能漏检转移淋巴结,导致分期偏移。因此有学者提出淋巴结转移率(metastatic lymph node ratio, rN)为基础的淋巴结分期^[2],此分期可有效减少分期偏移的发生^[3]。尽管如此,rN分期法仍有其局限性^[4]。在此基础上,有Wang等^[4]提出阳性淋巴结对数比(log odds of positive lymph nodes, LODDS)这概念,用以评估胃癌区域淋巴结转移状态。本研究旨在通过应用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线对117位胃癌患者进行统计学分析,比较pN, rN, LODDS 3种分期方法对于评估胃癌患者预后的准确性。

1 对象与方法

1.1 对象

收集117例2009年1月至2011年12月安徽医科大学第三附属医院胃肠外科行胃癌根治术(D2或D2以上)患者的术后病理(第8版TNM分期pT4b除外)及术后随访数据。其中男84例,女33例,就诊年龄24~86(平均61.6)岁;检出淋巴结总数2~38(平均15.9)枚;转移淋巴结数0~17(平均3.0)枚;随访截止日期2017年1月1日,随访时间3~60(平均38.6)个月(超过60个月者记为60个月),5年生存率17.09%。

1.2 方法

pN采用UICC/AJCC第8版TNM分期,rN为总体转移淋巴结数与总淋巴结检测数的比值,LODDS定义为 $\log[(\text{阳性淋巴结数}+0.5)/(\text{阴性淋巴结数}+0.5)]$ 。各组分期方法如表1。

表1 N, rN, LODDS分期标准

Table 1 N, rN, LODDS staging standard

类别	参考标准
N ^a	
N0	pN=0
N1	0<pN ≤ 2
N2	3<pN ≤ 6
N3a	6<pN ≤ 15
N3b	15<pN
rN ^b	
rN0	rN=0
rN1	0<rN ≤ 1/15
rN2	1/15<rN ≤ 3/10
rN3	3/10<rN ≤ 7/10
rN4	rN>7/10
LODDS ^b	
LODDS1	LODDS ≤ -1.5
LODDS2	-1.5<LODDS ≤ -1.0
LODDS3	-1.0<LODDS ≤ -0.5
LODDS4	-0.5<LODDS ≤ 0
LODDS5	0<LODDS

^a分级依据为AJCC/UICC第8版TNM分期;^b依据参考文献[5]。

^aBased on 8th AJCC/UICC TNM Stage; ^bBased on reference[5].

1.3 统计学处理

应用SPSS 16.0统计软件进行数据分析。采用K-S法检验样本的分布特征;单因素方差分析确定5年生存率的影响因素;K-M生存曲线比较不同分期病人的生存率差异;比较各组ROC曲线下面积分析不同淋巴结分期方法对于胃癌患者预后的预测性能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病理特征

将117例样本按性别、就诊年龄、肿瘤长径、

肿瘤类型、手术方式、浸润深度(T分期)、总淋巴结检测数、N、rN、LODDS分期进行分组, 并进行单因素分析方差分析, 结果显示: 除性别、肿瘤大小及肿瘤类型($P>0.05$)外, 年龄、T分期、N分期、rN分期、LODDS分期的组间差异均为5年生存率的影响因素, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表2)。

表2 117例患者临床病理资料及单因素分析结果

Table 2 Clinicopathological data of 117 patients and results of single factor analysis

组别	<i>n</i>	5年生存概率	<i>P</i>
性别			0.463
男	84	0.155	
女	33	0.212	
就诊年龄/岁			0.01
≤60	41	0.195	
>60	76	0.158	
肿瘤长径/cm			0.209
≤4	61	0.213	
>4	56	0.125	
肿瘤类型			0.079
腺癌	102	0.196	
黏液腺癌	11	0.000	
印戒细胞癌	4	0.000	
浸润深度			0.005
T1	12	0.500	
T2	27	0.185	
T3	14	0.143	
T4a	64	0.109	
N			0.021
0	48	0.271	
1	26	0.192	
2	23	0.000	
3	16	0.063	
4	4	0.250	

续表2

组别	<i>n</i>	5年生存概率	<i>P</i>
rN			0.007
0	48	0.271	
1	9	0.222	
2	27	0.111	
3	26	0.077	
4	7	0	
LODDS			0.001
1	22	0.455	
2	33	0.152	
3	24	0.125	
4	22	0.045	
5	16	0.063	

2.2 正态分布检验

单样本(生存期)K-S检验提示本研究样本符合或近似正态分布($P=0.245$)。

2.3 生存分析

运用Kaplan-Meier对N分期、rN分期、LODDS分期进行生存曲线分析, 结果发现不同分组患者的生存率差异均有统计学意义($P<0.001$), 表明3种分期方法确定的淋巴结分期对于胃癌患者生存期均有区分能力(图1, 表3)。

总体样本进行ROC曲线分析可见, N分期, rN分期及LODDS分期均有预后评估价值, 差异有统计学意义(曲线下面积 >0.5 , $P<0.05$; 表4, 图2)。

按照有无淋巴结转移将总体样本分为两组。无淋巴结转移组中, N分期及rN分期对于预后均无预测能力(曲线下面积 $=0.5$, $P=1$)。仅LODDS分期有预测能力, 结果有统计学意义(曲线下面积 >0.5 , $P<0.05$; 表5, 图3)。

另外, 为排除不同分期分界值对于预测能力的影响, 将N, rN及LODDS当做连续性变量后进行ROC曲线分析, 可见3者的ROC曲线下面积较分类变量时均有提升, 且P均有下降(表6, 图4)。

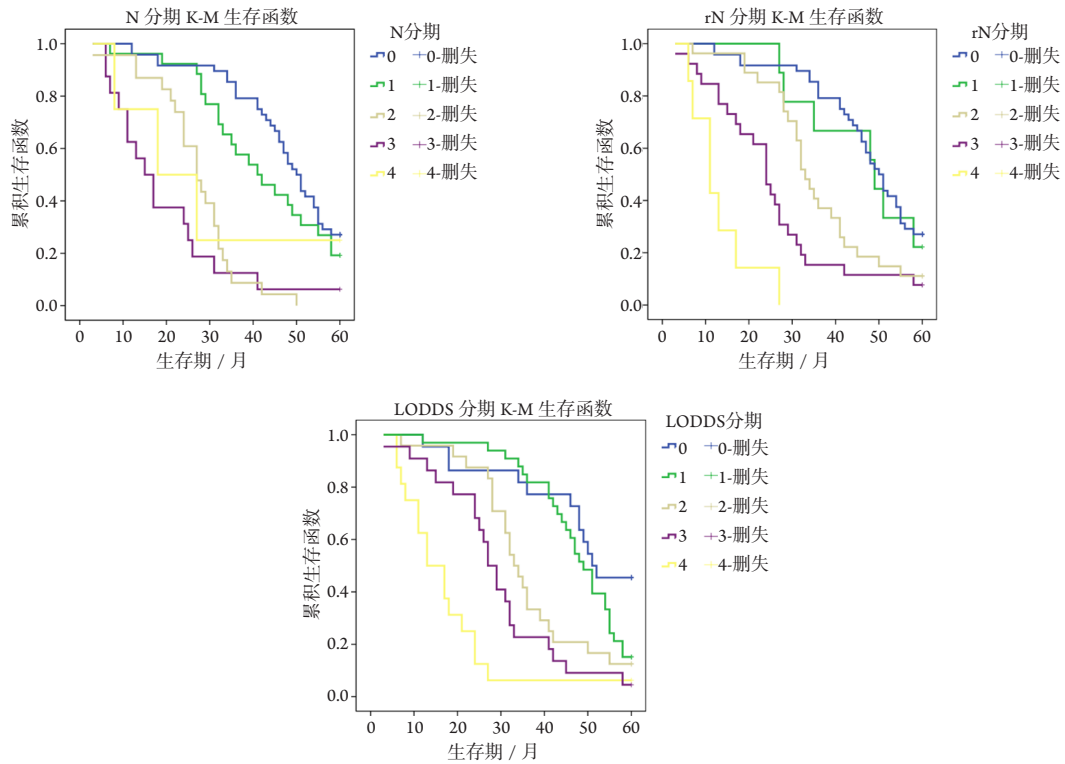


图1 3种分期方法的K-M生存曲线

Figure 1 K-M survival curve for three staging methods

表3 3种分期方法的K-M生存曲线分析

Table3 Analysis of K-M survival curve for three staging methods

不同水平检验	N分期			rN分期			LODDS分期		
	χ^2	df	P	χ^2	df	P	χ^2	df	P
Log rank (Mantel-Cox)	57.516	4	<0.001	73.862	4	<0.001	57.306	4	<0.001
Breslow (Generalized Wilcoxon)	66.704	4	<0.001	82.697	4	<0.001	76.75	4	<0.001

表4 总体样本ROC曲线下的面积

Table4 AUC of overall sample's ROC curve

检验结果变量	面积	标准误 ^a	渐进Sig. ^b	渐近95%CI	
				下限	上限
N分期	0.672	0.064	0.016	0.545	0.798
rN分期	0.679	0.06	0.012	0.561	0.797
LODDS分期	0.741	0.063	0.001	0.618	0.864

^a在非参数假设下; ^b零假设, 实面积=0.5。

^aUnder the nonparametric assumption; ^bNull hypothesis: true area=0.5.

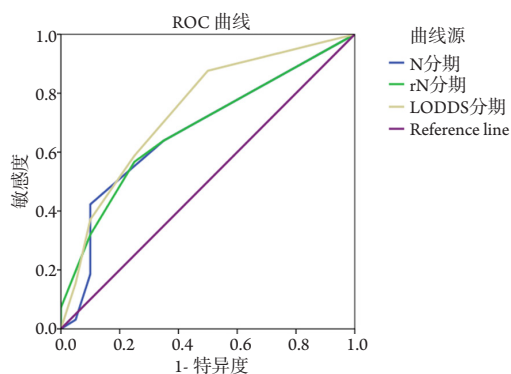


图2 总体样本的ROC曲线

Figure 2 ROC curve of overall sample

表5 无淋巴结转移组ROC曲线下的面积

Table 5 AUC of ROC curve for no lymph node metastasis group

检验结果变量	面积	标准误 ^a	渐进 Sig. ^b	渐近 95% 置信区间	
				下限	上限
N 分期	0.500	0.095	1.000	0.314	0.686
rN 分期	0.500	0.095	1.000	0.314	0.686
LODDS 分期	0.716	0.082	0.022	0.555	0.878

^a在非参数假设下; ^b零假设, 实面积=0.5。

^aUnder the nonparametric assumption; ^bNull hypothesis: true area=0.5.

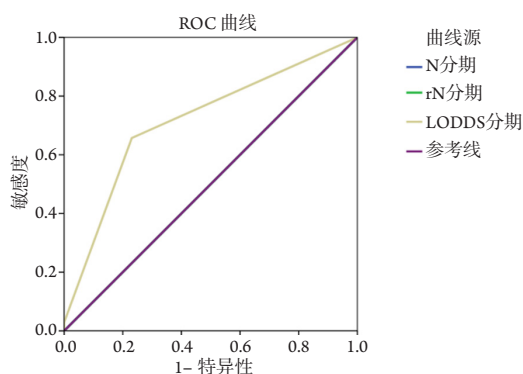


图3 无淋巴结转移组ROC曲线

Figure 3 ROC curve of no lymph node metastasis group

表6 连续变量时ROC曲线下的面积

Table 6 AUC of ROC curve for continuous variable

检验结果变量	面积	标准误 ^a	渐进 Sig. ^b	渐近95%CI	
				下限	上限
N分期	0.677	0.063	0.013	0.553	0.800
rN分期	0.694	0.059	0.007	0.579	0.808
LODDS分期	0.756	0.060	<0.001	0.638	0.873

^a在非参数假设下; ^b零假设, 实面积=0.5。

^aUnder the nonparametric assumption; ^bNull hypothesis: true area=0.5.

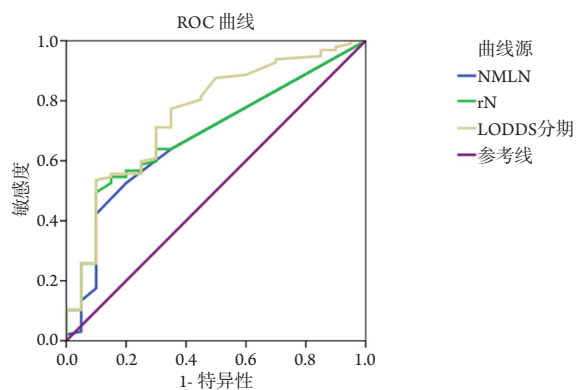


图4 连续变量时 ROC 曲线

Figure 4 ROC curve of continuous variable

3 讨论

胃癌的发病率与病死率在我国均位于前列。随着个体化医疗理念的提出与发展,胃癌的预后判断及后续治疗的指导均需要准确的分期方法作为指导。由于目前临床医师使用最多的TNM分期方法存在N分期偏移现象,故有学者^[2,4]陆续提出rN分期、LODDS分期等不同淋巴结分期方法。此文旨在应用ROC曲线比较N分期、rN分期及LODDS分期对于胃癌患者预后的预测性能。

安徽医科大学第三附属医院胃肠外科已开展多年胃癌规范化治疗,对于胃癌的淋巴结转移有深入研究^[6-7],手术切除范围及淋巴结清扫范围较为统一,故所得数据能够尽可能减少手术造成的淋巴结分期偏移。

统计学分析结果显示:胃癌患者的5年生存率受到就诊年龄、T分期、N分期、rN分期、LODDS分期5种因素影响。年龄<60岁患者5年生存率高于60岁以上者,且差异有统计学意义,提示老龄患者对于手术耐受及预后方面较差。也有学者^[8]得出类似结论。本组数据中T2、T3及T4a组患者占比达90.0%,有淋巴结转移者占比达59.0%,提示本机构收治患者多为进展期,与国内情况一致^[9]。

通过对3种淋巴结分期方法进行K-M生存曲线分析得出,不同分期方法的不同分期之间的生存率差异明显($P<0.001$)。而在ROC曲线分析中,曲线下面积越大,指标的预测性能越好^[10]。本研究结果显示:总体样本中3种分期方法的AUC均大于0.5,且 $P<0.05$,提示3种分期方法对于患者预后均有预测能力。但是其中只有LODDS分期的曲线下面积介于0.7~0.9,且高于N分期及rN分期。说明LODDS分期方法对于患者预后的预测性能高于N

分期及rN分期。而在无淋巴结转移组中,N分期及rN分期对于患者预后均无预测性能(曲线下面积=0.5, $P=1$),仅LODDS分期有预测性能。而本研究发现N分期与rN分期之间并没有显著差异,不同数据类型样本中两者的AUC也相近,对于rN分期是否优于N分期,黎焕君等^[11]通过对89例接受胃癌D2根治术患者的临床及随访资料研究得出两者准确性相当;封晓昆等^[12]通过对于1 070例胃癌患者的资料研究得出rN分期较N分期准确性更高。造成这种现象的原因推测可能与样本总量,接受的术式有关。

在淋巴结分期方法中,各期分界值的确定十分重要,不同研究者的统计效能、数据类型、淋巴结检出数均有不同,故提出多种不同的淋巴结分期分界值,例如Kutlu等^[13]提出的rN0(0),rN1(1%~20%),rN2(21%~50%),rN3(51%~100%)4期,或Lee等^[14]提出的rN0(0),rN1(0~30%),rN2(30%~60%),rN3 >60%等。淋巴结转移状态属于离散型整数变量,我们推测如将淋巴结转移状态作为连续性变量可能会更合适,而本研究的结果也支持这一点。作连续变量处理时,3者的AUC均有所上升,既预测性能上升。Spolverato等^[15]亦认为所有分期系统在淋巴结状态作为连续变量处理时变现都更好。因此,在后续的研究中将淋巴结状态作连续变量分析有更好的应用前景。

本研究结果表明:LODDS分期方法可以更好地预测接受胃癌根治术患者的长期生存情况。尤其是对于术后病理提示无淋巴结转移的患者,仅LODDS分期有预测能力。将淋巴结状态作为连续性变量分析可以更好的。临床工作中,对于胃癌患者,术后应采用LODDS对患者的生存率进行评估及指导治疗。

参考文献

- Posteraro B, Persiani R, Dall'Armi V, et al. Prognostic factors and outcomes in Italian patients undergoing curative gastric cancer surgery[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2014, 40(3): 345-351.
- Okusa T, Nakane Y, Boku T, et al. Quantitative analysis of nodal involvement with respect to survival rate after curative gastrectomy for carcinoma[J]. *Surg Gynecol Obstet*, 1990, 170(6): 488-494.
- Marchet A, Mocellin S, Ambrosi A, et al. The prognostic value of N-ratio in patients with gastric cancer: validation in a large, multicenter series[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2008, 34(2): 159-165.
- 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.
5. 喻存俊, 施伟, 何雯婷, 等. 3种淋巴结分期方法对胃癌预后评估准确性的分析[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2011, 31(5): 736-741.
YU Cunjun, SHI Wei, HE Wenting, et al. Analysis on the prognostic accuracy of three gastric cancer lymph node staging systems[J]. *Acta Universitatis Medicinalis Nanjing*, 2011, 31(5): 736-741.
 6. 李瑞, 文刚, 程元光, 等. 进展期中上部胃癌脾门淋巴结转移与微转移的分析[J]. *安徽医学*, 2016, 37(1): 34-37.
LI Rui, WEN Gang, CHENG Yuanguang, et al. Analysis of splenic hilar lymph node metastasis and micrometastasis for Advanced middle and upper gastric cancer[J]. *Anhui Medical Journal*, 2016, 37(1): 34-37.
 7. 汪贯龙, 文刚, 何磊, 等. pT4aN0M0期胃癌预后的影响因素分析[J]. *安徽医学*, 2017, 38(1): 18-21.
WANG Guanlong, WEN Gang, HE Lei, et al. Analysis of factors affecting the prognosis of pT4aN0M0 gastric cancer[J]. *Anhui Medical Journal*, 2017, 38(1): 18-21.
 8. 向传文. 浅论年龄因素对接受胃癌根治术的患者术后5年生存率的影响[J]. *当代医药论丛*, 2016, 14(11): 11-12.
XIANG Chuanwen. The influence of age factors on the 5 year survival rate of postoperative patients after radical gastrectomy for gastric cancer[J]. *Contemporary Medicine Forum*, 2016, 14(11): 11-12.
 9. 符涛, 季加孚. 胃癌诊疗的热点和问题[J]. *中国肿瘤临床*, 2016, 43(1): 2-5.
FU Tao, JI Jiafu. Hot spots and problems in the diagnosis and treatment of gastric cancer[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2016, 43(1): 2-5.
 10. Celen O, Yildirim E, Berberoglu U. Prognostic impact of positive lymph node ratio in gastric carcinoma[J]. *J Surg Oncol*, 2007, 96(2): 95-101.
 11. 黎焕君, 刘琦, 陈志良, 等. 淋巴结转移率对胃癌D2根治术患者的预后分析[J]. *肿瘤学杂志*, 2016, 22(4): 300-304.
LI Huanjun, LIU Qi, CHEN Zhiliang. Prognostic analysis of metastatic lymph node ratio in gastric cancer patients with D2 radical gastrectomy[J]. *Journal of Oncology*, 2016, 22(4): 300-304.
 12. 封晓昆, 韩悦, 石英, 等. 淋巴结转移率对各pT分期胃癌患者生存状况的评估效果[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2015, 7(5): 58-60.
FENG Xiaokun, HAN Yue, SHI Ying, et al. Prognostic value of living conditions in gastric cancer patients by pT stage[J]. *Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science. Electronic Version*, 2015, 7(5): 58-60.
 13. Kutlu OC, Watchell M, Dissanaik S. Metastatic lymph node ratio successfully predicts prognosis in western gastric cancer patients[J]. *Surg Oncol*, 2015, 24(2): 84-88.
 14. Lee SY, Hwang I, Park YS, 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): 1461-1467.
 15. Spolverato G, Ejaz A, Kim Y, et al. Prognostic performance of different lymph node staging systems after curative intent resection for gastric adenocarcinoma[J]. *Ann Surg*, 2015, 262(6): 991-998.

本文引用: 周志伟, 文刚, 何磊. 不同淋巴结分期方法预测胃癌预后的能力[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(4): 759-765. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.04.013

Cite this article as: ZHOU Zhiwei, WEN Gang, HE Lei. Ability of different lymph node staging methods in predicting the prognosis of gastric cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(4): 759-765. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.04.013