

T1 期直肠癌淋巴结转移危险因素分析



叶州, 王默进, 白丽芬, 张鹏, 庄瀚翔, 庄文

四川大学华西医院胃肠外科中心(成都 610041)

【摘要】 目的 探讨影响 T1 期直肠癌淋巴结转移的危险因素。方法 采用回顾性病例对照研究方法。收集 2000 年 1 月至 2016 年 12 月期间四川大学华西医院收治并接受根治性手术的 247 例原发性 T1 期直肠癌患者的临床病理资料, 包括肿瘤大小(最大直径)、大体类型、分化程度、组织学类型、脉管浸润、神经浸润、癌结节及清扫淋巴结数量。单因素分析采用 χ^2 检验, 多因素分析采用 logistic 回归模型。结果 247 例原发性 T1 期直肠癌患者中 21 (8.50%) 例发生淋巴结转移, 其中高分化 T1 期直肠癌患者未发生淋巴结转移。影响 T1 期直肠癌淋巴结转移的单因素分析结果显示, 直肠癌的分化程度、组织学类型及癌结节与 T1 期直肠癌淋巴结转移有关 ($P < 0.05$); 进一步的多因素分析结果显示, 肿瘤低分化、黏液腺癌、印戒细胞癌及伴有癌结节是 T1 期直肠癌淋巴结转移的独立危险因素 ($OR=9.75, P=0.006, OR=5.98, P=0.042, OR=8.33, P=0.017, OR=10.87, P=0.026$)。结论 肿瘤低分化、黏液腺癌、印戒细胞癌及伴有癌结节是 T1 期直肠癌淋巴结转移的独立危险因素。

【关键词】 T1 期直肠癌; 淋巴结转移; 危险因素; 局部切除术

Risk factors of lymph node metastasis in T1 rectal cancer

YE Zhou, WANG Mojin, BAI Lifan, ZHANG Peng, ZHUANG Hanxiang, ZHUANG Wen

Department of Gastrointestinal Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, P. R. China

Corresponding author: ZHUANG Wen, Email: Zhuangwen1966@163.com

【Abstract】 Objective To explore risk factors of lymph node metastasis (LNM) in T1 rectal cancer. **Methods** The retrospective case-control study was conducted. The clinicopathologic data of 247 patients with T1 rectal cancer underwent radical resection were analyzed in the pathological database of the West China Hospital from January 2000 to December 2016, including the tumor size (maximum diameter), gross type, differentiation degree, histological type, lymphovascular infiltration, perineural infiltration, tumor deposit, and number of lymph node retrieved. The univariate analysis and multivariate analysis were done using the chi-square test and logistic regression model, respectively. **Results** The rate of LNM in the T1 rectal cancer was 8.50% (21/247). No lymph metastasis was found in the well differentiated T1 rectal cancer. The results of the univariate analysis showed that the differentiation degree, histological type, and tumor deposit were related to the LNM in the T1 rectal cancer ($P < 0.05$). The results of the multivariate analysis revealed that the poor differentiation, mucinous adenocarcinoma, signet-ring cell carcinoma, and tumor deposit were the independent risk factors of the LNM in the T1 rectal cancer ($OR=9.75, P=0.006; OR=5.98, P=0.042; OR=8.33, P=0.017; OR=10.87, P=0.026$). **Conclusion** In this large population dataset, poor differentiation, mucinous adenocarcinoma, signet-ring cell carcinoma, and tumor deposit are risk factors of LNM in T1 rectal cancer.

【Keywords】 T1 rectal cancer; lymph node metastasis; risk factor; local resection

淋巴结转移是直肠癌的重要预后因子, 伴随淋巴结转移的直肠癌患者有更高的肿瘤复发风险、更短的总生存时间和无病生存时间^[1-2]。研究^[3-4]表明, 与传统直肠癌根治术相比, 肿瘤局部切除术的患者有更少的术后并发症发生率及病死率。然而, 由于

局部切除不能清扫淋巴结, 因此无法判断淋巴结转移情况, 所以术前进行淋巴结转移的评估尤为重要。目前国内有 T1 ~ T2 期直肠癌淋巴结转移相关研究, 但针对单独 T1 期直肠癌的大样本研究尚少。本研究通过分析 247 例 T1 期直肠癌的淋巴结转移情况, 以探讨影响 T1 期直肠癌淋巴结转移的危险因素, 有助于 T1 期直肠癌患者手术方式的选择。

1 资料与方法

1.1 病例纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 ① 2000年1月至2016年12月期间四川大学华西医院收治并接受根治性手术的原发性T1期直肠癌患者；② 送检淋巴结数≥12枚者。

1.1.2 排除标准 ① 行姑息性手术患者；② 行直肠癌局部切除术或经内镜切除术患者；③ 术前接受放化疗的患者；④ 直肠多部位肿瘤；⑤ 送检淋巴结<12枚者。

1.2 手术方法

所有直肠癌均按照全直肠系膜切除(TME)原则进行手术。具体手术方式如下：进腹后游离乙状结肠及其系膜，距离肠系膜下动脉根部约2cm结扎血管，在乙状结肠中部离断肠管。近端肠管用纱布包裹推向左上腹，远端肠管用直角钳钳夹提起。按直肠癌TME原则，在直视下用电刀沿直肠周围间隙分离。对于中低位直肠癌，将直肠完全游离至盆底肌水平，完整切除直肠系膜，并于距肿瘤下缘2cm处离断直肠。对于中高位直肠癌患者行直肠宽系膜切除术，于肿瘤下缘远端5cm处离断肠管及直肠系膜。入组患者清扫淋巴结范围包括肠旁及肠系膜内淋巴结，侧方淋巴结及肠系膜下血管根部淋巴结未常规进行清扫^[2-3]。肿瘤标本切除后用甲醛固定，24h内由我院高年资病理科医师取材。采集淋巴结方法为手工检出法，即通过触摸和视检发现淋巴结。

1.3 收集指标

患者的基本资料，如性别、年龄。直肠癌病理信息：肿瘤大小(最大直径)、大体类型、TNM分期(根据美国癌症联合会TNM分期第8版进行肿瘤分期^[7])、分化程度、组织学类型、脉管浸润、神经浸润、癌结节及清扫淋巴结数量。

1.4 统计学方法

应用SPSS 19.0统计软件对数据进行分析，单因素分析采用 χ^2 检验；多因素分析采用二分类多元logistic回归分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 纳入本研究患者的基本资料

回顾性收集了2000年1月至2016年12月期间四川大学华西医院收治并接受根治性手术治疗的符合纳入和排除标准的原发性T1期直肠癌患者247例，其中男126例，女121例；年龄32~87岁、

(57.7±6.3)岁。发生淋巴结转移21例，淋巴结转移率为8.50%。

2.2 T1期直肠癌患者淋巴结转移的影响因素分析结果

单因素分析结果显示，T1期直肠癌淋巴结转移与肿瘤分化程度、组织学类型及是否有癌结节有关($P<0.05$)，而与患者的性别、年龄、肿瘤大小、大体类型及脉管浸润无关($P>0.05$)，见表1。logistic

表1 T1期直肠癌淋巴结转移的单因素分析结果

| 影响因素 | n | 淋巴结转移[n(%)] | χ^2 值 | P值 |
|--------|-----|-------------|------------|--------|
| 年龄 | | | | |
| <65岁 | 152 | 11(7.2) | 0.813 | 0.367 |
| ≥65岁 | 95 | 10(10.5) | | |
| 性别 | | | | |
| 男 | 126 | 12(9.5) | 0.345 | 0.557 |
| 女 | 121 | 9(7.4) | | |
| 肿瘤大小 | | | | |
| <3.0cm | 132 | 11(8.3) | 0.016 | 0.901 |
| ≥3.0cm | 89 | 7(7.9) | | |
| 不详 | 26 | 3(11.5) | | |
| 大体类型 | | | | |
| 溃疡型 | 50 | 3(6.0) | 1.617 | 0.463 |
| 浸润型 | 123 | 5(4.1) | | |
| 肿块型 | 34 | 3(8.8) | | |
| 不详 | 40 | 10(25.0) | | |
| 分化程度 | | | | |
| 高分化 | 28 | 0(0) | 15.551 | <0.001 |
| 中分化 | 189 | 12(6.3) | | |
| 低分化 | 15 | 6(40.0) | | |
| 不详 | 15 | 3(20.0) | | |
| 组织学类型 | | | | |
| 单纯腺癌 | 222 | 14(6.3) | 14.370 | 0.001 |
| 黏液腺癌 | 10 | 3(30.0) | | |
| 印戒细胞癌 | 5 | 2(40.0) | | |
| 不详 | 10 | 2(20.0) | | |
| 脉管浸润 | | | | |
| 否 | 241 | 20(8.3) | 0.527 | 0.468 |
| 是 | 6 | 1(16.7) | | |
| 神经浸润 | | | | |
| 否 | 247 | 21(8.6) | —* | —* |
| 是 | 0 | 0(0) | | |
| 癌结节 | | | | |
| 否 | 243 | 19(7.8) | 9.001 | 0.003 |
| 是 | 4 | 2(50.0) | | |

*：因T1期直肠癌中未发现神经浸润，因此未做卡方检验

表 2 T1 期直肠癌患者淋巴结转移的多因素 logistic 回归分析结果

| 影响因素 | OR 值 | 95% CI | P 值 |
|------------------------|-------|---------------|-------|
| 年龄 (≥65 岁/<65 岁) | 1.21 | (0.78, 3.39) | 0.856 |
| 性别 (女/男) | 0.96 | (0.17, 2.78) | 0.609 |
| 肿瘤大小 (≥3.0 cm/<3.0 cm) | 0.97 | (0.37, 1.99) | 0.954 |
| 大体类型 | | | |
| 浸润型/溃疡型 | 0.85 | (0.17, 2.69) | 0.833 |
| 肿块型/溃疡型 | 1.71 | (0.37, 7.22) | 0.612 |
| 肿瘤分化 (低分化/中分化)* | 9.75 | (2.67, 28.24) | 0.006 |
| 组织类型 | | | |
| 黏液腺癌/单纯腺癌 | 5.98 | (1.42, 25.65) | 0.042 |
| 印戒细胞癌/单纯腺癌 | 8.33 | (1.54, 55.68) | 0.017 |
| 脉管浸润 (是/否) | 2.14 | (0.34, 18.25) | 0.869 |
| 癌结节 (是/否) | 10.87 | (1.24, 69.68) | 0.026 |

*: 因高分化组中未发现淋巴结转移, 因此将中分化组作为参考值

多因素回归分析结果发现, 肿瘤低分化、黏液腺癌、印戒细胞癌及伴有癌结节是 T1 期直肠癌淋巴结转移的独立危险因素 (OR=9.75、P=0.006, OR=5.98、P=0.042, OR=8.33、P=0.017, OR=10.87、P=0.026), 见表 2。

3 讨论

对于早期直肠癌患者采用局部切除相较于 TME 具有更低的手术并发症率和更高的生活质量。通过术前病理检查预测淋巴结转移情况, 有利于制定不同的手术和术后治疗方案。另外, 如果局部切除后的病理提示淋巴结转移高风险, 则可再次进行根治术。但是由于局部切除不能清扫淋巴结, 因此无法判断淋巴结转移情况, 所以术前进行淋巴结转移的评估尤为重要。对于局部切除的适应证虽然当前并没有公认的统一的标准, 但是多数学者根据相关研究结果及临床经验报道了局部切除的适应证, 如美国 NCCN 指南^[8]中建议直肠癌局部切除的标准包括高-中分化、T1 期、小于 1/3 肠腔、直径小于 3 cm、无淋巴、血管及神经浸润; 2016 年日本 JSCCR 指南^[9]也建议直肠癌局部切除指征包括 cTis 和 cT1 (微浸润) 期的直肠癌。由于当前经肛内镜微创手术的出现, 已不存在肿瘤距离肛缘的限制, 因此适应证中删除肿瘤位置要求。

在肿瘤淋巴结转移危险因素中, 肿瘤 T 分期已被证实是重要的影响因素^[10-11]。T1 期直肠癌患者淋巴结转移率为 6.5%~18%^[12-13], T1 期直肠癌进行局部切除术后复发率为 7%~21%^[14-16]。本研究中 T1

期直肠癌的淋巴结转移率为 8.50%, 在文献报道范围内。结果提示, T1 期直肠癌有相当比例的淋巴结转移率, 且 T1 期直肠癌局部切除的复发率也较高, 提示单独采用 T 分期作为局部切除适应证并不合适, 需与其他相关因素结合。

本研究结果发现, 肿瘤低分化是直肠癌转移的独立危险因素, 这之前相关研究^[12-13, 17-18]结果相符。另外, T1 期直肠癌中, 高分化组均未见淋巴结转移, 而中分化组和低分化组淋巴结转移率分别是 6.3% 和 40.0%, 结果提示, 高分化 T1 期直肠癌采取单独局部切除是安全的; 而鉴于低分化 T1 期直肠癌的高淋巴结转移率结果提示其可能不适合行局部切除术, 而应当行根治术; 中分化 T1 期直肠癌是否可行局部切除以及是否需要辅助放化疗, 需进一步的前瞻性研究证实。对于早期直肠癌患者行局部切除加放化疗, 部分研究显示其能提高了术后生存期^[19-20], 而有研究^[21]则显示其并不能改善生存。这些研究未单独对 T 分期或者不同分化程度的直肠癌的预后进行亚组分析, 这可能是研究结果矛盾的原因之一。

黏液腺癌和印戒细胞癌作为两种少见的腺癌亚型, 其定义分别为肿瘤中大于 50% 以上的成分为细胞外黏液和 50% 以上的癌细胞为含大量黏液的癌细胞 (又叫印戒细胞)^[22-23]。黏液腺癌和印戒细胞癌显示出更广泛的淋巴结和其他器官转移^[24], 且黏液腺癌和印戒细胞癌相对单纯腺癌的预后更差^[22-23, 25]。本研究中, 虽然黏液腺癌和印戒细胞癌在 T1 期直肠癌中只占极少部分, 但淋巴结转移率较高, 是 T1 期直肠癌淋巴结转移的危险因素, 因此, 黏液腺癌和印戒细胞癌不适合单独行局部切除术。

癌结节的存在已经被证实与无瘤生存时间和总生存时间降低有关^[26-28]。本研究中也发现癌结节的存在是淋巴结转移的危险因素。

Brunner 等^[12]研究发现, 肿瘤大小、年龄与 T1 期直肠癌淋巴结转移相关; 而 Meyer 等^[29]也发现低龄患者有更高的淋巴结转移率; Kobayashi 等^[13]发现女性是淋巴结转移的独立危险因素。然而在本研究中并未发现年龄、性别和肿瘤大小与 T1 期直肠癌淋巴结转移有关, 这与另一些研究^[17-18, 30]结果一致。有研究^[17-18]发现, 脉管浸润与早期直肠癌淋巴结转移相关, 然而本研究未发现此结果, 其结果的差异可能是不同研究的纳入和排除标准不尽相同等原因引起。

本研究为单中心回顾性研究, 且仅包含了行直肠根治术的患者, 采取经肛局部切除的患者未纳入

研究,其可能影响研究结果,但本研究包含了较大的样本量,仍有较高的参考价值。尽管既往研究以及本研究结果相互有所差异,但多数研究表明肿瘤分化程度、组织学类型是直肠癌淋巴结转移重要预测因子,与本研究结果相符。本研究还显示癌结节是直肠癌淋巴结转移的独立危险因素。早期直肠癌行局部切除、以及局部切除辅助放化疗等的指征仍需进一步研究和讨论。

参考文献

- Zenni GC, Abraham K, Harford FJ, *et al.* Characteristics of rectal carcinomas that predict the presence of lymph node metastases: implications for patient selection for local therapy. *J Surg Oncol*, 1998, 67(2): 99-103.
- Chok KS, Law WL. Prognostic factors affecting survival and recurrence of patients with pT1 and pT2 colorectal cancer. *World J Surg*, 2007, 31(7): 1485-1490.
- Baatrup G, Qvist N. Local resection of early rectal cancer. *APMIS*, 2014, 122(8): 715-722.
- Restivo A, Zorcolo L, D'Alia G, *et al.* Risk of complications and long-term functional alterations after local excision of rectal tumors with transanal endoscopic microsurgery (TEM). *Int J Colorectal Dis*, 2016, 31(2): 257-266.
- 汪建平. 中低位直肠癌侧方淋巴结清扫的争议. *外科理论与实践*, 2010, 15(2): 108-110.
- 陈鸿源, 李国新. 结直肠癌肠系膜血管根部淋巴结转移的相关因素分析. 南方医科大学, 2014.
- 姚宏伟, 吴鸿伟, 刘荫华. 美国癌症联合委员会第八版结直肠癌分期更新及其“预后和预测”评价体系. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(1): 24-27.
- Monson JR, Weiser MR, Buie WD, *et al.* Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). *Dis Colon Rectum*, 2013, 56(5): 535-550.
- Watanabe T, Muro K, Ajioka Y, *et al.* Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*, 2018, 23(1): 1-34.
- 屠世良, 叶再元, 邓高里, 等. 结直肠癌淋巴结转移的规律及其影响因素. *中华胃肠外科杂志*, 2007, 10(3): 257-260.
- Takano S, Kato J, Yamamoto H, *et al.* Identification of risk factors for lymph node metastasis of colorectal cancer. *Hepatogastroenterology*, 2007, 54(75): 746-750.
- Brunner W, Widmann B, Marti L, *et al.* Predictors for regional lymph node metastasis in T1 rectal cancer: a population-based SEER analysis. *Surg Endosc*, 2016, 30(10): 4405-4415.
- Kobayashi H, Mochizuki H, Kato T, *et al.* Is total mesorectal excision always necessary for T1-T2 lower rectal cancer? *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(4): 973-980.
- Nash GM, Weiser MR, Guillem JG, *et al.* Long-term survival after transanal excision of T1 rectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 2009, 52(4): 577-582.
- Bach SP, Hill J, Monson JR, *et al.* A predictive model for local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. *Br J Surg*, 2009, 96(3): 280-290.
- Greenberg JA, Shibata D, Herndon JE 2nd, *et al.* Local excision of distal rectal cancer: an update of cancer and leukemia group B 8984. *Dis Colon Rectum*, 2008, 51(8): 1185-1194.
- Saraste D, Gunnarsson U, Janson M. Predicting lymph node metastases in early rectal cancer. *Eur J Cancer*, 2013, 49(5): 1104-1108.
- Rasheed S, Bowley DM, Aziz O, *et al.* Can depth of tumour invasion predict lymph node positivity in patients undergoing resection for early rectal cancer? A comparative study between T1 and T2 cancers. *Colorectal Dis*, 2008, 10(3): 231-238.
- Lamont JP, McCarty TM, Digan RD, *et al.* Should locally excised T1 rectal cancer receive adjuvant chemoradiation? *Am J Surg*, 2000, 180(6): 402-405.
- Lezoche E, Guerrieri M, Paganini AM, *et al.* Long-term results in patients with T2-3 N0 distal rectal cancer undergoing radiotherapy before transanal endoscopic microsurgery. *Br J Surg*, 2005, 92(12): 1546-1552.
- Wentworth S, Russell GB, Tuner II, *et al.* Long-term results of local excision with and without chemoradiation for adenocarcinoma of the rectum. *Clin Colorectal Cancer*, 2005, 4(5): 332-335.
- Vallam KC, Desouza A, Bal M, *et al.* Adenocarcinoma of the Rectum-A Composite of Three Different Subtypes With Varying Outcomes? *Clin Colorectal Cancer*, 2016, 15(2): e47-e52.
- Sung CO, Seo JW, Kim KM, *et al.* Clinical significance of signet-ring cells in colorectal mucinous adenocarcinoma. *Mod Pathol*, 2008, 21(12): 1533-1541.
- Hugen N, van de Velde CJ, de Wilt JH, *et al.* Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype. *Ann Oncol*, 2014, 25(3): 651-657.
- Chew MH, Yeo SA, Ng ZP, *et al.* Critical analysis of mucin and signet ring cell as prognostic factors in an Asian population of 2,764 sporadic colorectal cancers. *Int J Colorectal Dis*, 2010, 25(10): 1221-1229.
- Lo DS, Pollett A, Siu LL, *et al.* Prognostic significance of mesenteric tumor nodules in patients with stage III colorectal cancer. *Cancer*, 2008, 112(1): 50-54.
- Nagtegaal ID, Quirke P. Colorectal tumour deposits in the mesorectum and pericolon; a critical review. *Histopathology*, 2007, 51(2): 141-149.
- Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, *et al.* Extramural cancer deposits without nodal structure in colorectal cancer: optimal categorization for prognostic staging. *Am J Clin Pathol*, 2007, 127(2): 287-294.
- Meyer JE, Cohen SJ, Ruth KJ, *et al.* Young age increases risk of lymph node positivity in early-stage rectal cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2016, 108(1).
- Aytac E, Gorgun E, Costedio MM, *et al.* Impact of tumor location on lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. *Langenbecks Arch Surg*, 2016, 401(5): 627-632.

收稿日期: 2018-03-14 修回日期: 2018-05-10

本文编辑: 蒲素清