

早期胃癌淋巴结转移的相关危险因素分析



余磊, 赵亚军, 宁忠良

安徽省立医院西区 安徽省肿瘤医院胃肠肿瘤外科(合肥 230001)

【摘要】 目的 探讨早期胃癌淋巴结转移的相关危险因素, 为合理制定治疗方案提供依据。方法 对安徽省肿瘤医院腹部肿瘤外科于 2013 年 2 月至 2017 年 11 月期间行胃癌根治术的 148 例早期胃癌患者的临床病理资料进行回顾性研究, 对患者的年龄、性别、肿瘤的大小、位置、大体分型、组织学类型、浸润深度及是否有脉管神经侵犯与淋巴结转移的关系进行单因素及多因素分析。结果 148 例患者中有 15 例发生淋巴结转移(10.14%), 其中黏膜内癌的淋巴结转移率为 1.43% (1/70), 黏膜下层癌的淋巴结转移率为 17.95% (14/78)。单因素分析结果显示, 早期胃癌患者的年龄、肿瘤大体类型、肿瘤大小、肿瘤浸润深度及脉管神经侵犯情况与早期胃癌患者的淋巴结转移有关($P<0.050$); logistic 回归分析结果显示, 肿瘤浸润深度和脉管神经侵犯是早期胃癌发生淋巴结转移的独立危险因素($P<0.050$)。结论 肿瘤浸润深度及脉管神经侵犯与早期胃癌淋巴结转移密切相关, 术前正确评估淋巴结转移情况对治疗方式选择及患者预后至关重要。

【关键词】 早期胃癌; 淋巴结转移; 危险因素; 治疗方式

Risk factors of lymphatic metastasis in early gastric cancer

YU Lei, ZHAO Yajun, NING Zhongliang

Department of Gastrointestinal Tumor Surgery, Anhui Tumor Hospital, Hefei 230001, P. R. China

Corresponding author: NING Zhongliang, Email: 806819678@qq.com

【Abstract】 **Objective** To analyze risk factors of lymphatic metastasis in early gastric cancer in order to discuss reasonable therapeutic regimen. **Methods** The clinical data of 148 patients with early gastric cancer surgically treated in the AnHui Tumor Hospital from February 2013 to November 2017 were retrospectively analyzed. The relationship of the lymphatic metastasis with the clinicopathologic characteristics of the patient with the early gastric cancer was analyzed by the univariate and multiple regression analyses. **Results** The lymphatic metastasis was observed in 15 of 148 patients (10.14%), 1 in 70 (1.43%) the mucosal lesions and 14 in 78 (17.95%) the submucosal lesions. The results of the univariate analysis showed that the patients' age, size of tumor, macroscopic type, invasion depth, and vascular invasion were related to the lymphatic metastasis in the early gastric cancer ($P<0.050$), the results of the multiple regression analysis showed that the invasion depth and vascular invasion were the independent risk factors of the lymphatic metastasis in the early gastric cancer ($P<0.050$). **Conclusions** Invasion depth and vascular invasion are closely related to lymphatic metastasis in early gastric cancer. Precise evaluation of lymphatic metastasis before treatment is very important to patient with early gastric cancer.

【Keywords】 early gastric cancer; lymphatic metastasis; risk factor; therapeutic option

早期胃癌是指在无远处转移病灶的前提下, 肿瘤局限于黏膜层或者黏膜下层, 不论病灶的大小以及是否有淋巴结转移^[1]。国外有研究^[2]报道, 早期胃癌的 5 年生存率可高达 95% 以上。但我国的早期胃癌检出率却远远低于日本报道的 60%^[3]。同时, 随着内镜技术的发展, 诸如内镜下黏膜切除术及内

镜下黏膜下剥离术对早期胃癌的治疗也得到了越来越广泛的应用, 但采用其治疗的前提是肿瘤不伴有淋巴结转移, 并且胃周淋巴结是否存在转移是影响早期胃癌患者预后的重要因素。本研究旨在探讨早期胃癌淋巴结转移的影响因素, 为根据临床病理特征情况选择更好的治疗方式及评估患者的预后提供参考依据。

1 资料与方法

DOI: 10.7507/1007-9424.201803050

通信作者: 宁忠良, Email: 806819678@qq.com

1.1 研究对象

回顾性分析安徽省肿瘤医院腹部肿瘤外科 2013 年 2 月至 2017 年 11 月期间行标准胃癌根治术的 148 例早期胃癌患者的临床资料, 其中男 109 例, 女 39 例; 年龄 29 ~ 80 岁, 中位年龄 61 岁。黏膜内癌 70 例, 黏膜下层癌 78 例。所有入组病例均符合日本胃癌学会提出的早期胃癌定义^[1]并均接受标准 D2 根治术。

1.2 研究方法

分析患者的年龄、性别以及肿瘤部位、大体类型、肿瘤大小、组织学类型、浸润深度及脉管神经侵犯与淋巴结转移的关系。因内镜下黏膜切除术的操作规范要求肿瘤小于 2 cm^[4], 故肿瘤大小以 2 cm 为界; 将胃大弯和胃小弯分别进行 3 等分, 其连线将胃分为上、中、下三区; 肿瘤的大体分型分为隆起型、平坦型和凹陷型; 组织学类型根据我院病理报告的肿瘤分化程度划分为高分化、中分化、低分化及印戒细胞癌; 浸润深度分为黏膜层和黏膜下层。

1.3 统计学方法

使用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计学分析。临床病理因素与淋巴结转移之间的单因素分析采用 χ^2 检验或 Fisher 检验。按 $\alpha=0.050$ 的标准, 将单因素分析中差异有统计学意义的变量进行 logistic 回归分析。检验水准 $\alpha=0.050$ 。

2 结果

2.1 早期胃癌淋巴结转移的单因素分析结果

单因素分析结果显示, 早期胃癌患者的年龄、肿瘤大体类型、肿瘤大小、肿瘤浸润深度及脉管神经侵犯情况与其淋巴结转移有关 ($P<0.050$), 而患者的性别、肿瘤部位及组织学类型与其淋巴结转移无关 ($P>0.050$), 见表 1。

2.2 早期胃癌淋巴结转移的多因素分析结果

logistic 回归分析结果显示, 早期胃癌发生淋巴结转移的独立危险因素为肿瘤浸润深度和脉管神经侵犯 ($P<0.050$), 见表 2。

2.3 分层分析结果

将单因素分析中有统计学意义且结合文献选择关注度较高的几项进一步进行分层分析。按患者年龄进一步细化, 结果见表 3, 从表 3 中可见, 经双变量相关性分析 (Pearson 相关系数) 结果显示, 随着年龄的上升, 早期胃癌淋巴结转移率呈下降趋势 ($r_s=0.263, P=0.001$)。依据浸润深度、肿瘤大小和脉管神经侵犯进行分层分析, 结果见表 4, 从表 4

表 1 早期胃癌患者的临床病理特征与淋巴结转移的单因素分析结果 [例 (%)]

临床及病理特点	n	淋巴结转移	χ^2 值	P 值
性别				
男	109	11 (10.09)	0.001	0.977
女	39	4 (10.26)		
年龄				
<60 岁	67	11 (16.42)	5.306	0.021
≥60 岁	81	4 (4.94)		
肿瘤部位				
胃上区	54	2 (3.7)	4.737*	0.094
胃中区	31	3 (9.68)		
胃下区	63	10 (15.87)		
大体类型				
隆起型	3	0 (0)	9.107*	0.011
平坦型	61	1 (1.64)		
凹陷型	84	14 (16.67)		
肿瘤大小				
≤2 cm	88	3 (3.41)	10.782	0.001
>2 cm	60	12 (20.00)		
组织学类型				
高分化腺癌	35	1 (2.86)	4.543*	0.170
中分化腺癌	57	5 (8.77)		
低分化腺癌	47	8 (17.02)		
印戒细胞癌	9	1 (11.11)		
浸润深度				
黏膜内	70	1 (1.43)	11.055	0.001
黏膜下	78	14 (17.95)		
脉管神经侵犯				
有	9	5 (55.56)	21.706	0.001
无	139	10 (7.19)		

*: Fisher 精确检验

中可见, 黏膜内癌中仅有 1 例发生淋巴结转移, 系溃疡凹陷型, 肿瘤直径 <2 cm; 黏膜下层癌中有脉管神经侵犯的病例中肿瘤 ≤2 cm 者无淋巴结转移, 而 >2 cm 者发生淋巴结转移者 5 例 ($\chi^2=3.214, P=0.073$), 无脉管神经侵犯的病例中肿瘤 ≤2 cm 者发生淋巴结转移 2 例, 而 >2 cm 者发生淋巴结转移者 7 例 ($\chi^2=3.031, P=0.082$)。

3 讨论

3.1 早期胃癌的淋巴结转移情况

早期胃癌是否有淋巴结转移直接影响了患者的预后并对其治疗方式的选择具有重大意义^[5-7]。文献^[8-10]报道, 早期胃癌的淋巴结转移率与肿瘤浸润

表 2 早期胃癌患者淋巴结转移的多因素分析结果

临床及病理特点	β 值	SE	Wald χ^2 值	OR 值	OR 95% CI	P 值
年龄	1.556	0.676	5.292	4.741	1.259-17.850	0.210
肿瘤大体类型	1.362	0.541	6.344	3.612	2.763-11.375	0.621
肿瘤大小	0.174	0.205	0.716	1.190	0.796-1.778	0.397
浸润深度	2.327	1.102	4.457	10.213	1.18-83.33	0.035
脉管神经侵犯	2.072	0.832	6.206	7.942	1.561-40.071	0.013

表 3 年龄与早期胃癌淋巴结转移的关系

年龄	n	淋巴结转移[例(%)]	r_s 值	P 值
<41 岁	2	1 (50.00)	0.263	0.001
41 ~ 50 岁	28	7 (25.00)		
51 ~ 60 岁	41	3 (7.32)		
61 ~ 70 岁	57	4 (7.02)		
>70 岁	20	0 (0)		

表 4 不同特征早期胃癌淋巴结转移情况 (例)

肿瘤特征	直径 ≤ 2 cm 者的淋巴结转移		直径 > 2 cm 者的淋巴结转移	
	无	有	无	有
黏膜内癌				
无脉管神经侵犯	51	1	18	0
有脉管神经侵犯	0	0	0	0
黏膜下层癌				
无脉管神经侵犯	32	2	28	7
有脉管神经侵犯	2	0	2	5

深度关系密切,其中黏膜内癌淋巴结转移率为 0 ~ 7%,黏膜下层癌淋巴结转移率为 10% ~ 25%。本研究统计安徽省肿瘤医院腹部肿瘤外科 4 余年间早期胃癌的病理资料发现,早期胃癌的淋巴结转移率为 10.14%,其中黏膜内癌为 1.43%,黏膜下癌为 17.95%,结果与文献^[8-10]报道基本一致。

3.2 早期胃癌的淋巴结转移与胃癌患者临床病理特征的关系

目前,关于早期胃癌淋巴结转移危险因素的研究仍未有统一意见。虽然不同中心所得出结果差异较大,但肿瘤浸润深度对淋巴结转移的影响已有共识。另也有大宗数据的研究结果^[12-14]提示,早期胃癌的淋巴结转移与肿瘤大小、浸润深度、大体类型、组织学类型、脉管侵犯等相关。本研究中的单因素分析结果也发现,患者的年龄、肿瘤大小、肿瘤浸润深度、肿瘤的大体类型及脉管神经侵犯与早期胃癌淋巴结转移有关,且肿瘤浸润深度及脉管神经侵犯为其独立危险因素。

本研究中发现的年龄因素与早期胃癌淋巴结转移有关在既往文献报道中并不多见,然而在本研究中发现随着早期胃癌患者年龄的增加,其淋巴结转移率却逐步下降,分析其原因可能是与老年患者的代谢水平较低、肿瘤生长及浸润速度慢有关^[11],分层后各年龄段患者数量较少可能也对统计结果有影响。研究中 50 岁以下的病例仅占 1/5,这与我院消化内镜统计的数据相符:50 岁以下门诊消化内镜数仅占不到 1/6,40 岁以下更不足 1/15,因此,后续仍需继续扩大病例数以得出可靠结论,并加强防癌宣传,建议可适当增加年轻患者行消化内镜检查的数量,以提高早期胃癌的检出率。

本研究中发现,早期胃癌淋巴结转移与浸润深度及肿瘤大小有关,黏膜下层癌的淋巴结转移率是黏膜内癌的 12.55 倍,这可能是因为黏膜下层具有丰富的毛细淋巴管,肿瘤侵犯此层后即具备了向周围淋巴结发生转移的条件^[15];笔者推测肿瘤的浸润深度与大小在一定程度上反映了患者的细胞从发生癌变到确诊的时间长短,肿瘤直径越大、浸润越深则说明患者未接受治疗的时间越长,因此发生淋巴结转移的机会可能也越大。

本研究中发现,肿瘤大体类型中的凹陷型胃癌淋巴结转移率是非凹陷型的 10.17 倍,并且发现凹陷型发生淋巴结转移的病例中大多数都已侵犯至黏膜肌层,这使癌细胞不仅更接近黏膜下层,也获得了通过黏膜肌内毛细血管、淋巴管转移的可能。

因脉管侵犯未找到较为一致的文献支持,且笔者对这一块研究较浅,目前仍在与我们病理科合作进行进一步研究,后续进行相关研究。

3.3 早期胃癌治疗方式的选择

目前我国对于早期胃癌的治疗主要是通过内镜下黏膜切除术、内镜下黏膜下剥离术以及胃癌根治术^[16-18],且因为条件所限,患者治疗方式的选择与其首诊科室极为相关,这无形中使一部分有淋巴结转移的早期胃癌患者丧失了行胃癌根治术清扫淋巴结的机会,对生存期的延长影响较大^[19],同时又使很大一部分无淋巴结转移的早期胃癌患者承受

了不必要的创伤和手术风险^[20]。

是否有淋巴结转移是影响早期胃癌手术方式选择的重要因素,具备上述危险因素越多的早期胃癌发生淋巴结转移的风险就越高^[21-24],如黏膜下层癌中直径>2 cm 且具有脉管神经侵犯的淋巴结转移率高达 71.43%。虽然相关因素众多,但意义较大且术前可以准确判断的只有大体类型、肿瘤大小及浸润深度,因此术前通过胃镜及超声胃镜进行准确评估就对早期胃癌患者治疗方式的选择十分重要并直接影响患者的预后及生存质量^[25-27]。

日本胃癌学会规定内镜下黏膜切除术仅适用于黏膜内癌且肿瘤分化良好、肿瘤直径≤2 cm 并无溃疡病灶形成;内镜下黏膜下剥离术则适用于可被整块切除且不伴有淋巴结转移的早期胃癌^[28]。基于本研究,因分化良好的黏膜内癌淋巴结转移率低(本研究中未见转移),可行内镜下切除,≤2 cm 者行内镜下黏膜切除术,>2 cm 者可行内镜下黏膜下剥离术,而伴有溃疡的低分化甚至是印戒细胞癌即使局限于黏膜内或≤2 cm 也有较高的转移率,建议行胃癌根治术。黏膜下层癌中直径≤2 cm 或无溃疡形成者(本研究中未见转移)可行内镜下黏膜下剥离术,而肿瘤直径>2 cm 或伴溃疡形成则具有较高的淋巴结转移率,建议行胃癌根治术。

总之,早期胃癌浸润至黏膜下层或发生脉管神经侵犯的淋巴结转移风险高,术前需结合影像学、消化内镜对其淋巴结转移情况进行充分评估并进行个体化的治疗,从而提高早期胃癌患者的生存期及生活质量。

参考文献

- Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma-2nd English Edition. *Gastric Cancer*, 1998, 1(1): 10-24.
- Soetikno R, Kaltenbach T, Yeh R, *et al*. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Oncol*, 2005, 23(20): 4490-4498.
- Tan D, Lauwers GY. *Advances in surgical pathology//Gastric cancer*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011: 73.
- Ono H. Early gastric cancer: diagnosis, pathology, treatment techniques and treatment outcomes. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 18(8): 863-866.
- 王浩,周岩冰,牛兆建,等.早期胃癌预后及复发转移因素分析. *中华普通外科杂志*, 2015, 30(8): 639-642.
- 王永向,高亮,王元宇,等.早期胃癌预后的影响因素分析. *中华胃肠外科杂志*, 2014, 17(2): 180-181.
- Saka M, Katai H, Fukagawa T, *et al*. Recurrence in early gastric cancer with lymph node metastasis. *Gastric Cancer*, 2008, 11(4): 214-218.
- Kwee RM, Kwee TC. Predicting lymph node status in early gastric cancer. *Gastric Cancer*, 2008, 11(3): 134-148.
- Shen ZL, Song KY, Ye YJ, *et al*. Significant differences in the clinicopathological characteristics and survival of gastric cancer patients from two cancer centers in china and Korea. *J Gastric Cancer*, 2015, 15(1): 19-28.
- 刘国栋,李晓波,李昌荣,等.早期胃癌淋巴结转移的研究进展. *中华消化外科杂志*, 2016, 15(1): 93-96.
- 程巍,高顺良.老年胃癌的诊疗进展. *浙江创伤外科*, 2016, 21(4): 809-812.
- 荆晓岳,王建国,周兵,等.10年豫北地区胃癌临床流行病学特征. *中国普外基础与临床杂志*, 2010, 17(1): 29-33.
- 王力,梁寒,王晓娜,等.早期胃癌淋巴结转移规律及影响因素. *中华胃肠外科杂志*, 2013, 16(2): 147-150.
- 邹振玉,沈笛,杜晓辉,等.早期胃癌淋巴结转移相关因素和淋巴结清扫范围的探讨. *中华普通外科杂志*, 2016, 31(6): 456-459.
- 徐静,项锋钢,王宁.胃癌微淋巴管的增殖状态及分布特点. *青岛大学医学院学报*, 2007, 43(6): 473-476.
- 戴冬秋,张春东.早期胃癌的外科治疗策略. *医学与哲学*, 2016, 37(4): 8-11.
- 刘岚,王云霞,郭建强.内镜黏膜下剥离术和内镜下黏膜切除术治疗早期胃癌的 Meta 分析. *中国老年学杂志*, 2015, 35(7): 1804-1808.
- 彭志华.早期胃癌行内镜黏膜下剥离术的有效性与可行性分析. *现代中西医结合杂志*, 2015, 27(24): 2986-2988.
- 李忠武.早期胃癌规范化诊治流程及预后因素. *临床与病理杂志*, 2015, 35(6): 928-932.
- Lian J, Chen S, Zhang Y, *et al*. A meta-analysis of endoscopic submucosal dissection and EMR for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc*, 2012, 76(4): 763-770.
- 所剑,王大广,刘泽锋.早期胃癌诊断和治疗. *中国实用外科杂志*, 2011, 31(8): 717-719.
- 谢洪虎,吕成余,陈维,等.958例胃癌临床病理资料分析. *中国普外基础与临床杂志*, 2011, 18(2): 153-158.
- Fujii M, Egashira Y, Akutagawa H, *et al*. Pathological factors related to lymph node metastasis of submucosally invasive gastric cancer: criteria for additional gastrectomy after endoscopic resection. *Gastric Cancer*, 2013, 16(4): 521-530.
- An JY, Baik YH, Choi MG, *et al*. Predictive factors for lymph node metastasis in early gastric cancer with submucosal invasion: analysis of a single institutional experience. *Ann Surg*, 2007, 246(5): 749-753.
- 范晓飞,戈之铮,高云杰,等.早期胃癌淋巴结转移规律及内镜切除指征的探讨. *中华消化内镜杂志*, 2013, 30(11): 626-630.
- 娄乔,练晶晶,曾晓清,等.早期胃癌 473 例淋巴结转移与临床病理特征相关性分析. *中华消化杂志*, 2015, 35(1): 19-21.
- 蒋楠,邓靖宇,刘勇,等.淋巴结转移阴性的低分化和未分化胃腺癌的预后因素分析. *中华消化外科杂志*, 2014, 13(8): 629-632.
- Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010(ver. 3). *Gastric Cancer*, 2011, 14(2): 113-123.

收稿日期: 2018-03-17 修回日期: 2018-05-16

本文编辑: 蒲素清