

基于Logistic回归分析的胃癌周围神经侵犯独立危险因素分析以及诊断预测模型建立

李恺鹏*, 周海军, 白铁成#

延安大学附属医院胃肠外科, 陕西 延安
Email: mingliqinmian@163.com, #btch6849@163.com

收稿日期: 2021年6月5日; 录用日期: 2021年6月28日; 发布日期: 2021年7月6日

摘要

目的: 探讨胃癌周围神经侵犯的独立危险因素, 同时建立诊断预测模型。方法: 收集自2017年01月至2020年12月在延安大学附属医院行胃癌根治术的543例胃癌患者临床病理资料, 根据术后病检结果将胃癌患者分为周围神经侵犯阴性组(275例)和周围神经侵犯阳性组(268例)两组。对纳入本研究的临床病理指标进行单因素Logistic回归分析, 得到具有统计学意义的指标。将这些指标进行多因素Logistic回归分析, 继而得出胃癌周围神经侵犯的独立危险因素, 此外应用Hosmer-Lemeshow拟合优度检验拟合效果。建立胃癌周围神经侵犯的诊断预测模型, 同时应用ROC曲线和单因素Logistic回归分析验证该模型的诊断价值。结果: 单因素Logistic回归分析结果表明体重、BMI、淋巴细胞、单核细胞、红细胞、血红蛋白、血小板、NLR、PLR、LMR、白蛋白、CEA、CA19-9、CA72-4、肿瘤最大直径、肿瘤分化程度、肿瘤组织类型、肿瘤浸润深度、淋巴结转移以及癌结节是具有统计学意义的指标。多因素Logistic回归分析结果提示肿瘤最大直径($P = 0.010$, OR: 1.226, 95% CI: 1.049~1.433)、肿瘤分化程度($P < 0.001$, OR: 3.000, 95% CI: 1.660~5.423)、肿瘤浸润深度($P < 0.001$, OR: 6.323, 95% CI: 2.766~14.453)、淋巴结转移($P < 0.001$, OR: 42.884, 95% CI: 11.470~160.338)以及癌结节($P < 0.001$, OR: 17.454, 95% CI: 6.759~45.071)是胃癌周围神经侵犯的独立危险因素。此外应用Hosmer-Lemeshow拟合优度检验得知该五项临床病理指标拟合效果较好($\chi^2 = 7.581$, $P = 0.475$)。根据独立危险因素可以建立胃癌周围神经侵犯的诊断预测模型为: $P = e^x / (1 + e^x)$, $x = -4.118 + 0.204 \times \text{肿瘤最大直径} + 1.099 \times \text{肿瘤分化程度} + 1.844 \times \text{肿瘤浸润深度} + 3.759 \times \text{淋巴结转移} + 2.860 \times \text{癌结节}$ 。ROC曲线的曲线下面积为0.944, 渐近95% CI为0.926~0.961。预测模型的诊断临界值为0.5122, 该临界值对应的敏感度为0.836, 特异性为0.935。此外该诊断模型的预测正确总体百分比87.1%以及单因素Logistic回归分析结果均提示该模型预测准确率较高。结论: 肿瘤最大直径、肿瘤分化程度、肿瘤浸润深度、淋巴结转移以及癌结节是胃癌周围神经侵犯的独立危险因素。本研究建立的胃癌周围神经侵犯诊断预测模型其敏感度和特异性均较高, 且预测准确率较高, 提示该预测模型的诊断价值良好, 具有较好的实践应用价值。

关键词

胃癌, 周围神经侵犯, 独立危险因素, 诊断预测模型, Logistic回归分析

*第一作者。
#通讯作者。

Analysis of Independent Risk Factors and Establishment of Diagnostic Prediction Model for Perineural Invasion in Gastric Cancer Based on Logistic Regression Analysis

Kaipeng Li*, Haijun Zhou, Tiecheng Bai#

Department of Gastrointestinal Surgery, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi
Email: mingliqinmian@163.com, #btch6849@163.com

Received: Jun. 5th, 2021; accepted: Jun. 28th, 2021; published: Jul. 6th, 2021

Abstract

Objective: To explore the independent risk factors of perineural invasion in gastric cancer, and to establish the diagnostic prediction model. **Methods:** The clinicopathological data of 543 patients with gastric cancer who underwent radical gastrectomy in the Yan'an University Affiliated Hospital from January 2017 to December 2020 were collected. According to the postoperative pathological examination results, the gastric cancer patients were divided into two groups: the perineural invasion negative group (275 cases) and the perineural invasion positive group (268 cases). Univariate Logistic regression analysis was performed on the clinicopathological indicators included in this study, and statistically significant indicators were obtained. Multivariate Logistic regression analysis was performed on these indicators to determine the independent risk factors for perineural invasion in gastric cancer. In addition, Hosmer-Lemeshow goodness of fit was used to test the fitting effect. The diagnostic prediction model for perineural invasion in gastric cancer was established, and the diagnostic value of the model was verified by ROC curve and univariate Logistic regression analysis. **Results:** Univariate Logistic regression analysis showed that body weight, BMI, lymphocytes, monocytes, erythrocytes, hemoglobin, platelet, NLR, PLR, LMR, albumin, CEA, CA19-9, CA72-4, maximum tumor diameter, degree of tumor differentiation, tumor tissue type, depth of tumor invasion, lymph node metastasis and tumor deposit were statistically significant indicators. Multivariate Logistic regression analysis showed that maximum tumor diameter ($P = 0.010$, OR: 1.226, 95% CI: 1.049~1.433), degree of tumor differentiation ($P < 0.001$, OR: 3.000, 95% CI: 1.660~5.423), depth of tumor invasion ($P < 0.001$, OR: 6.323, 95% CI: 2.766~14.453), lymph node metastasis ($P < 0.001$, OR: 42.884, 95% CI: 11.470~160.338) and tumor deposit ($P < 0.001$, OR: 17.454, 95% CI: 6.759~45.071) were independent risk factors for perineural invasion in gastric cancer. Hosmer-Lemeshow goodness of fit test showed that the five clinicopathological indicators had good fitting effect ($\chi^2 = 7.581$, $P = 0.475$). According to the independent risk factors, the diagnostic prediction model for perineural invasion in gastric cancer could be established as follows: $P = e^x / (1 + e^x)$, $x = -4.118 + 0.204 \times \text{maximum tumor diameter} + 1.099 \times \text{degree of tumor differentiation} + 1.844 \times \text{depth of tumor invasion} + 3.759 \times \text{lymph node metastasis} + 2.860 \times \text{tumor deposit}$. The area under the ROC curve was 0.944, and the asymptotic 95% CI was 0.926~0.961. The diagnostic cut-off value of the predictive model was 0.5122, which corresponded to a sensitivity of 0.836 and a specificity of 0.935. In addition, the prediction accuracy of this diagnostic model was 87.1% and the results of univariate Logistic regression analysis indicated that the prediction accuracy of this diagnostic model was high. **Conclusion:** Maximum tumor diameter, degree of tu-

mor differentiation, depth of tumor invasion, lymph node metastasis and tumor deposit are independent risk factors for perineural invasion in gastric cancer. The diagnostic prediction model for perineural invasion in gastric cancer established in this study has high sensitivity and specificity, and high prediction accuracy, suggesting that the prediction model has good diagnostic value and good practical application value.

Keywords

Gastric Cancer, Perineural Invasion; Independent Risk Factors, Diagnostic Prediction Model, Logistic Regression Analysis

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胃癌是一个全球性的健康问题,每年全世界新确诊病例数超过100万,尽管在过去的50年里,胃癌的发病率和死亡率均有所下降,但胃癌仍然是癌症相关的第三大死因[1]。同时我国胃癌发病例数和死亡例数分别约占全球的42.6%和45.0%,疾病负担严重,是癌症防治的重点[2]。周围神经侵犯是指癌细胞扩散到神经周围空间的过程,它被认为是一种更具有侵袭性的肿瘤表型的重要预测指标,并预示着前列腺癌、膀胱癌以及胰腺癌等许多癌症的不良预后[3][4]。周围神经侵犯是胃癌转移的重要途径之一,也是导致胃癌根治术后局部复发和癌痛的重要原因;同时胃癌的不良预后与淋巴结转移和血行转移密切相关,部分是由周围神经侵犯引起的;此外在胃癌的发生发展进程中,神经、血管和淋巴管等因素共同构成肿瘤微环境,对肿瘤细胞的各种生物学特性发挥决定性作用[5]。虽然目前有关胃癌周围神经侵犯危险因素的研究已有报道,但是很少有学者对其构建诊断预测模型,因此亟待进一步探索。本研究通过回顾性分析延安大学附属医院收治并行手术治疗的543例胃癌患者临床病理资料,探讨影响胃癌周围神经侵犯的独立危险因素,进而建立胃癌周围神经侵犯的诊断预测模型,以期为今后胃癌周围神经侵犯的预防、诊断和治疗策略的研究提供新的参考依据。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

收集自2017年01月至2020年12月在延安大学附属医院行手术治疗的543例胃癌患者临床病理资料,根据术后病检结果将胃癌患者分为周围神经侵犯阴性组(275例)和周围神经侵犯阳性组(268例)两组。纳入标准:①接受标准的胃癌根治术,同时术后病检确诊为胃癌;②无术前放化疗史;③具有完整的临床病理资料。排除标准:①既往因胃癌接受过内镜下治疗后追加手术者;②术前接受过放化疗者;③临床病理资料不完全者。本研究已通过延安大学附属医院伦理委员会审批,所有患者及家属均已签署知情同意书。

2.2. 研究指标

本研究列入下述临床病理指标:①患者一般资料,包括性别、年龄、身高、体重以及体质指数(body mass index, BMI);②患者术前血常规相关指标,包括白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、红细

胞、血红蛋白、血小板、中性粒细胞 - 淋巴细胞比率(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)、血小板 - 淋巴细胞比率(platelet-lymphocyte ratio, PLR)以及淋巴细胞 - 单核细胞比率(lymphocyte-monocyte ratio, LMR); ③ 患者术前肝功能相关指标, 包括白蛋白和白球比; ④ 患者术前消化道肿瘤系列相关指标, 包括癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原 19-9 (carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)以及糖类抗原 72-4 (carbohydrate antigen 72-4, CA72-4); ⑤ 患者 ABO 血型; ⑥ 患者术后病检相关指标, 包括肿瘤最大直径、肿瘤位置(贲门胃底区、胃体区、胃窦幽门区)、肿瘤分化程度(高分化 + 中分化、低分化)、肿瘤组织类型(腺癌、非腺癌)、肿瘤浸润深度($T_1 + T_2 + T_3 + T_4$)、有无淋巴结转移以及有无癌结节。

2.3. 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计分析。对纳入本研究的临床病理指标进行单因素 Logistic 回归分析, 得到相应的 P 值、优势比(odds ratio, OR)以及 95% 置信区间(confidence interval, CI), 进而得到具有统计学意义的指标。将这些指标进行多因素 Logistic 回归分析, 继而得出胃癌周围神经侵犯的独立危险因素, 此外应用 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验拟合效果。根据独立危险因素可以建立胃癌周围神经侵犯的诊断预测模型, 同时应用受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线和单因素 Logistic 回归分析验证该模型的诊断价值。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 543 例胃癌患者周围神经侵犯的单因素 Logistic 回归分析

543 例胃癌患者周围神经侵犯的单因素 Logistic 回归分析结果见表 1。体重、BMI、淋巴细胞、单核细胞、红细胞、血红蛋白、血小板、NLR、PLR、LMR、白蛋白、CEA、CA19-9、CA72-4、肿瘤最大直径、肿瘤分化程度、肿瘤组织类型、肿瘤浸润深度、淋巴结转移以及癌结节是具有统计学意义的临床病理指标, 而性别、年龄、身高、白细胞、中性粒细胞、白球比、ABO 血型以及肿瘤位置在统计学上无明显差异, 与胃癌周围神经侵犯无关。

Table 1. The results of univariate Logistic regression analysis of perineural invasion in gastric cancer

表 1. 胃癌周围神经侵犯的单因素 Logistic 回归分析结果

指标	回归系数	标准误	Wald 值	自由度	P 值	OR	OR 的 95% CI
性别	0.381	0.216	3.116	1	0.078	1.464	0.959~2.235
年龄	0.012	0.009	1.958	1	0.162	1.012	0.995~1.030
身高	-0.001	0.012	0.006	1	0.941	0.999	0.976~1.023
体重	-0.021	0.008	6.743	1	0.009	0.979	0.964~0.995
BMI	-0.083	0.027	9.803	1	0.002	0.920	0.873~0.969
白细胞	0.047	0.038	1.600	1	0.206	1.049	0.974~1.129
中性粒细胞	0.066	0.040	2.762	1	0.097	1.068	0.988~1.155
淋巴细胞	-0.360	0.145	6.199	1	0.013	0.698	0.526~0.926
单核细胞	1.788	0.555	10.373	1	0.001	5.976	2.013~17.737
红细胞	-0.491	0.109	20.425	1	<0.001	0.612	0.495~0.757
血红蛋白	-0.012	0.003	18.120	1	<0.001	0.988	0.982~0.993
血小板	0.004	0.001	15.108	1	<0.001	1.004	1.002~1.006
NLR	0.105	0.035	8.731	1	0.003	1.110	1.036~1.190
PLR	0.004	0.001	15.680	1	<0.001	1.004	1.002~1.005

Continued

LMR	-0.202	0.045	19.939	1	<0.001	0.817	0.748~0.893
白蛋白	-0.067	0.019	12.748	1	<0.001	0.935	0.901~0.970
白球比	-0.089	0.316	0.079	1	0.779	0.915	0.493~1.700
CEA	0.011	0.004	7.470	1	0.006	1.011	1.003~1.020
CA19-9	0.004	0.001	18.996	1	<0.001	1.004	1.002~1.006
CA72-4	0.025	0.007	13.577	1	<0.001	1.025	1.012~1.038
ABO 血型	-	-	4.418	3	0.220	-	-
A 型	0.000	-	-	-	-	1.000	-
AB 型	-0.158	0.356	0.198	1	0.656	0.854	0.425~1.714
B 型	-0.465	0.232	4.038	1	0.044	0.628	0.399~0.989
O 型	-0.118	0.216	0.301	1	0.583	0.889	0.582~1.356
肿瘤最大直径	0.532	0.059	82.536	1	<0.001	1.702	1.518~1.909
肿瘤位置	-	-	2.011	2	0.366	-	-
贲门胃底区	0.000	-	-	-	-	1.000	-
胃体区	0.131	0.229	0.329	1	0.566	1.140	0.728~1.786
胃窦幽门区	-0.166	0.202	0.674	1	0.412	0.847	0.570~1.259
肿瘤分化程度	1.818	0.190	91.796	1	<0.001	6.158	4.246~8.931
肿瘤组织类型	0.578	0.251	5.314	1	0.021	1.782	1.090~2.912
肿瘤浸润深度	2.939	0.285	106.473	1	<0.001	18.900	10.814~33.031
淋巴结转移	4.994	0.594	70.690	1	<0.001	147.556	46.062~472.684
癌结节	4.354	0.432	101.654	1	<0.001	77.772	33.362~181.297

3.2. 543 例胃癌患者周围神经侵犯的多因素 Logistic 回归分析

将单因素 Logistic 回归分析结果中具有统计学意义的临床病理指标进行多因素 Logistic 回归分析, 结果见表 2。结果提示, 红细胞、血红蛋白、CA19-9、CA72-4、肿瘤最大直径、肿瘤分化程度、肿瘤浸润深度、淋巴结转移以及癌结节是具有统计学意义的临床病理指标, 而体重、BMI、淋巴细胞、单核细胞、血小板、NLR、PLR、LMR、白蛋白、CEA 以及肿瘤组织类型在统计学上无明显差异, 与胃癌周围神经侵犯无关。经筛选后再次进行多因素 Logistic 回归分析可知, 肿瘤最大直径($P = 0.010$, OR: 1.226, 95% CI: 1.049~1.433)、肿瘤分化程度($P < 0.001$, OR: 3.000, 95% CI: 1.660~5.423)、肿瘤浸润深度($P < 0.001$, OR: 6.323, 95% CI: 2.766~14.453)、淋巴结转移($P < 0.001$, OR: 42.884, 95% CI: 11.470~160.338)以及癌结节($P < 0.001$, OR: 17.454, 95% CI: 6.759~45.071)是胃癌周围神经侵犯的独立危险因素, 结果见表 3。此外应用 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验得知该五项临床病理指标拟合效果较好($\chi^2 = 7.581$, $P = 0.475$)。

Table 2. The results of multivariate Logistic regression analysis of perineural invasion in gastric cancer

表 2. 胃癌周围神经侵犯的多因素 Logistic 回归分析结果

指标	回归系数	标准误	Wald 值	自由度	P 值	OR	OR 的 95% CI
体重	0.048	0.035	1.803	1	0.179	1.049	0.978~1.124
BMI	-0.168	0.111	2.282	1	0.131	0.845	0.679~1.051
淋巴细胞	-0.810	0.723	1.256	1	0.262	0.445	0.108~1.834
单核细胞	1.170	2.277	0.264	1	0.607	3.222	0.037~279.358

Continued

红细胞	-1.100	0.472	5.439	1	0.020	0.333	0.132~0.839
血红蛋白	0.048	0.015	10.935	1	0.001	1.049	1.020~1.079
血小板	0.002	0.004	0.350	1	0.554	1.002	0.995~1.009
NLR	-0.125	0.106	1.405	1	0.236	0.882	0.717~1.085
PLR	0.000	0.004	0.000	1	0.997	1.000	0.993~1.007
LMR	-0.081	0.170	0.224	1	0.636	0.923	0.661~1.288
白蛋白	-0.066	0.043	2.361	1	0.124	0.936	0.860~1.018
CEA	-0.013	0.011	1.476	1	0.224	0.987	0.996~1.008
CA19-9	0.003	0.001	7.588	1	0.006	1.003	1.001~1.004
CA72-4	-0.024	0.007	10.635	1	0.001	0.976	0.962~0.990
肿瘤最大直径	0.311	0.108	8.244	1	0.004	1.365	1.104~1.688
肿瘤分化程度	1.182	0.359	10.841	1	0.001	3.261	1.613~6.590
肿瘤组织类型	0.852	0.470	3.293	1	0.070	2.345	0.934~5.887
肿瘤浸润深度	1.668	0.460	13.119	1	<0.001	5.300	2.150~13.069
淋巴结转移	4.765	0.834	32.655	1	<0.001	117.304	22.886~601.246
癌结节	3.384	0.590	32.865	1	<0.001	29.494	9.274~93.802
常量	-1.809	1.908	0.899	1	0.343	0.164	-

Table 3. The results of multivariate Logistic regression analysis of five clinicopathological indicators
表 3. 五项临床病理指标的多因素 Logistic 回归分析结果

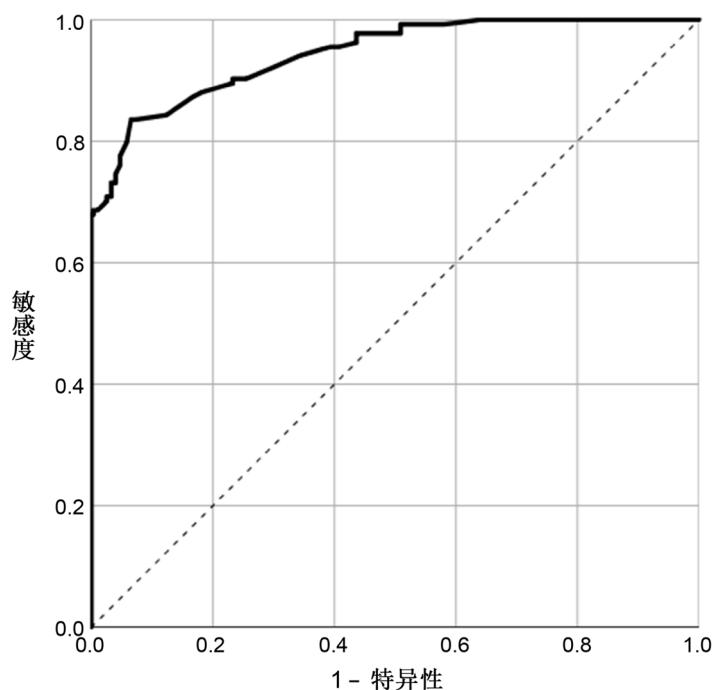
指标	回归系数	标准误	Wald 值	自由度	P 值	OR	OR 的 95% CI
肿瘤最大直径	0.204	0.080	6.573	1	0.010	1.226	1.049~1.433
肿瘤分化程度	1.099	0.302	13.238	1	<0.001	3.000	1.660~5.423
肿瘤浸润深度	1.844	0.422	19.112	1	<0.001	6.323	2.766~14.453
淋巴结转移	3.759	0.673	31.202	1	<0.001	42.884	11.470~160.338
癌结节	2.860	0.484	34.901	1	<0.001	17.454	6.759~45.071
常量	-4.118	0.482	73.001	1	<0.001	0.016	-

3.3. 诊断预测模型建立及其诊断价值分析

对肿瘤分化程度、肿瘤浸润深度、淋巴结转移以及癌结节四项分类变量进行赋值,结果见表 4。依据表 3 和表 4 结果,可以建立胃癌周围神经侵犯的诊断预测模型为: $P = e^x / (1 + e^x)$, $x = -4.118 + 0.204 \times$ 肿瘤最大直径 $+ 1.099 \times$ 肿瘤分化程度 $+ 1.844 \times$ 肿瘤浸润深度 $+ 3.759 \times$ 淋巴结转移 $+ 2.860 \times$ 癌结节。其中 e 为自然常数,约为 2.71828。将 543 例胃癌患者根据诊断预测模型依次计算出其对应的 P 值,同时应用 ROC 曲线验证该模型的诊断价值(见图 1)。曲线下面积为 0.944,渐近 95% CI 为 0.926~0.961。依据 ROC 曲线检验结果变量的敏感度和特异性,计算得出约登指数最大值为 0.770,其对应的预测模型诊断临界值为 0.5122,该临界值对应的敏感度为 0.836,特异性为 0.935。此外将 543 例胃癌患者周围神经侵犯预测结果进行二分类并赋值,即预测值大于或等于 0.5122 判断为周围神经侵犯阳性并赋值为 1,小于 0.5122 判断为周围神经侵犯阴性并赋值为 0,同时选用单因素 Logistic 回归分析检验该诊断模型的预测准确率,结果见表 5、表 6。该诊断模型的预测正确总体百分比 87.1% 以及单因素 Logistic 回归分析结果均提示该模型预测准确率较高。

Table 4. The assignment results of four classification variables**表 4.** 四项分类变量的赋值结果

指标	赋值
肿瘤分化程度	0 = 高分化 + 中分化; 1 = 低分化
肿瘤浸润深度	0 = T ₁ + T ₂ ; 1 = T ₃ + T ₄
淋巴结转移	0 = 无淋巴结转移; 1 = 有淋巴结转移
癌结节	0 = 无癌结节; 1 = 有癌结节

**Figure 1.** The ROC curve of the diagnostic prediction model for perineural invasion in gastric cancer**图 1.** 胃癌周围神经侵犯诊断预测模型的 ROC 曲线**Table 5.** The classification table of the diagnostic prediction model for perineural invasion in gastric cancer**表 5.** 胃癌周围神经侵犯诊断预测模型分类表

		预测		正确百分比
		周围神经侵犯阴性	周围神经侵犯阳性	
实测	周围神经侵犯阴性	259	16	94.2
	周围神经侵犯阳性	54	214	79.9
总体百分比				87.1

Table 6. The results of univariate Logistic regression analysis of the diagnostic prediction model for perineural invasion in gastric cancer**表 6.** 胃癌周围神经侵犯诊断预测模型单因素 Logistic 回归分析结果

指标	回归系数	标准误	Wald 值	自由度	P 值	OR	OR 的 95% CI
诊断预测模型	4.161	0.299	193.360	1	<0.001	64.150	35.684~115.325
常量	-1.568	0.150	109.839	1	<0.001	0.208	-

4. 讨论

周围神经侵犯是肿瘤侵犯神经并伴有肿瘤微环境改变的过程,已在不同类型的肿瘤中检测到,既往研究报道胃癌周围神经侵犯的发生率在 6.8%至 75.6%之间[3] [6]。本研究纳入的 543 例胃癌患者其周围神经侵犯发生率为 49.36% (268/543)。随着近年来国内外研究的不断深入,越来越多的证据揭示了周围神经侵犯是癌细胞局部扩散的一个重要途径,代表着肿瘤具有侵袭性的生物学行为[7] [8]。Deng 等[9]的研究指出,周围神经侵犯是影响胃癌患者根治性切除术后总生存期和无病生存期的独立预后因素。此外 Chen 等[10]的研究也阐述了类似的观点。因此建立诊断预测模型对胃癌周围神经侵犯的发生风险进行评估,从而提早采取及时有效的干预措施以改善患者预后,就显得尤为必要。

Del Rio 等[11]的研究提出,在胃癌患者中,肿瘤大小可以提示肿瘤的恶性程度;同时肿瘤大小是一个重要的生存预测指标,与总生存期显著相关;此外肿瘤大小与浸润深度和淋巴结转移有关,应作为独立的预后因素。同时 Zhao 等[12]的研究表明,肿瘤大小是淋巴结阴性胃癌患者的独立预后因素,考虑肿瘤大小的影响可以提高淋巴结阴性胃癌患者预后预测的准确性。本研究的结果与上述一致,多因素 Logistic 回归分析结果提示肿瘤最大直径($P = 0.010$, OR: 1.226, 95% CI: 1.049~1.433)是胃癌周围神经侵犯的独立危险因素,反映出肿瘤大小在胃癌周围神经侵犯的发生发展进程中发挥着重要作用。Feng 等[13]的研究发现胃癌的分化程度与年龄、性别、肿瘤位置、肿瘤大小、肿瘤深度、淋巴结转移以及肿瘤分期显著相关。此外崔伟豪等[14]的研究显示,肿瘤分化程度是发生胃癌脉管癌栓的独立影响因素。本研究的结果表明肿瘤分化程度($P < 0.001$, OR: 3.000, 95% CI: 1.660~5.423)是胃癌周围神经侵犯的独立危险因素,低分化的胃癌患者发生周围神经侵犯的可能性显著高于高分化和中分化的胃癌患者。术前判断肿瘤浸润深度对于确定胃癌患者最佳治疗方法至关重要,对于黏膜内癌和黏膜下浸润较浅的胃癌,内镜黏膜下剥离术通常可以达到根治性切除,而对于浸润较深的胃癌则需要手术切除[15]。本研究的结果说明肿瘤浸润深度($P < 0.001$, OR: 6.323, 95% CI: 2.766~14.453)是胃癌周围神经侵犯的独立危险因素,肿瘤浆膜浸润($T_3 + T_4$)的胃癌患者发生周围神经侵犯的可能性显著高于肿瘤浸润深度为 $T_1 + T_2$ 的胃癌患者。除了肿瘤浸润深度,可见于胃癌病程各个阶段的淋巴结转移也是影响患者预后的重要因素之一[16] [17]。本研究的结果显示胃癌患者存在淋巴结转移时,可以导致周围神经侵犯的发生率显著上升($P < 0.001$, OR: 42.884, 95% CI: 11.470~160.338),这提示临床医生在面对胃癌患者时,要关注淋巴结转移对其发生周围神经侵犯的影响。癌结节来源于肿瘤的直接播散、淋巴结转移、脉管侵犯或神经侵犯等,随着肿瘤进展,原有结构被破坏,继而形成癌结节[18]。Tan 等[19]的研究指出,癌结节的存在显著降低了胃癌患者的总生存期和肿瘤特异性生存期。本研究的结果证实了有癌结节的胃癌患者发生周围神经侵犯的可能性显著高于无癌结节的胃癌患者($P < 0.001$, OR: 17.454, 95% CI: 6.759~45.071)。此外鉴于 TNM 分期系统对胃癌患者的生存结局以及后续治疗具有重要的指导意义,Aurello 等[20]建议胃癌传统的 TNM 分期系统应当纳入周围神经侵犯这项指标,以更准确地对胃癌患者进行病情评估和预后预测,有助于患者选择更广泛的手术方式和进一步的辅助治疗,从而在一定程度上提高患者生存率。本研究的结果也支持这项见解。

5. 结论

综上所述,本研究的结果表明,肿瘤最大直径、肿瘤分化程度、肿瘤浸润深度、淋巴结转移以及癌结节是胃癌周围神经侵犯的独立危险因素。根据独立危险因素可以建立胃癌周围神经侵犯的诊断预测模型为: $P = e^x / (1 + e^x)$, $x = -4.118 + 0.204 \times \text{肿瘤最大直径} + 1.099 \times \text{肿瘤分化程度} + 1.844 \times \text{肿瘤浸润深度} + 3.759 \times \text{淋巴结转移} + 2.860 \times \text{癌结节}$ 。本研究建立的胃癌周围神经侵犯诊断预测模型其敏感度(0.836)和特异性(0.935)均较高,且预测准确率(87.1%)也较高,提示该预测模型的诊断价值良好,具有较好的实践应用价值,可以为胃癌患者个体化和综合治疗方案的制定提供基础,有助于延长胃癌患者的生

存时间同时改善其生活质量。本研究采用回顾性研究方法统计分析相关数据, 样本范围仅为延安大学附属医院收治的胃癌患者, 这些因素可能会对研究结果产生一定的影响。

基金项目

陕西省重点研发计划项目(项目编号: 2020SF-237); 延安大学研究生教育创新计划项目(项目编号: YCX2020020)。

参考文献

- [1] Thrift, A.P. and El-Serag, H.B. (2020) Burden of Gastric Cancer. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **18**, 534-542. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.045>
- [2] 左婷婷, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 中国胃癌流行病学现状[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(1): 52-58.
- [3] Yang, K., Dan, Y.Q., Choi, Y.Y., et al. (2021) The Impact of Nerve Involvement on the Prognosis of Gastric Cancer Patients with Curative Gastrectomy: An International Multicenter Analysis. *Disease Markers*, **2021**, Article ID: 8870562. <https://doi.org/10.1155/2021/8870562>
- [4] Wang, K., Zhao, X.H., Liu, J., et al. (2020) Nervous System and Gastric Cancer. *Biochimica et Biophysica Acta—Reviews on Cancer*, **1873**, Article ID: 188313. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2019.188313>
- [5] 夏启俊, 陈凇. 胃癌神经侵袭的细胞与分子机制[J]. 中华胃肠外科杂志, 2015, 18(2): 198-200.
- [6] Tao, Q., Zhu, W., Zhao, X., et al. (2020) Perineural Invasion and Postoperative Adjuvant Chemotherapy Efficacy in Patients with Gastric Cancer. *Frontiers in Oncology*, **10**, 530. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00530>
- [7] Zhao, B., Lv, W., Mei, D., et al. (2020) Perineural Invasion as a Predictive Factor for Survival Outcome in Gastric Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Pathology*, **73**, 544-551. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2019-206372>
- [8] 殷凯, 瞿建国, 陈吉祥, 等. 胃癌神经侵犯的相关临床病理因素: 单中 509 例分析[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(4): 396-400.
- [9] Deng, J., You, Q., Gao, Y., et al. (2014) Prognostic Value of Perineural Invasion in Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*, **9**, e88907. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088907>
- [10] Chen, L., Lin, J., Chen, L.Z., et al. (2020) Perineural Invasion and Postoperative Complications Are Independent Predictors of Early Recurrence and Survival Following Curative Resection of Gastric Cancer. *Cancer Management and Research*, **12**, 7601-7610. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S264582>
- [11] Del Rio, P., Viani, L., Bertocchi, E., et al. (2017) The Prognostic Role of Tumor Size in Patients with Gastric Cancer. *Annali Italiani di Chirurgia*, **88**, 478-484.
- [12] Zhao, L.Y., Chen, X.L., Wang, Y.G., et al. (2016) A New Predictive Model Combined of Tumor Size, Lymph Nodes Count and Lymphovascular Invasion for Survival Prognosis in Patients with Lymph Node-Negative Gastric Cancer. *Oncotarget*, **7**, 72300-72310. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11035>
- [13] Feng, F., Liu, J., Wang, F., et al. (2018) Prognostic Value of Differentiation Status in Gastric Cancer. *BMC Cancer*, **18**, 865. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4780-0>
- [14] 崔伟豪, 胡金晨, 王熙勋, 等. 脉管癌栓等临床病理因素对胃癌预后的相关性分析[J]. 中华内分泌外科杂志, 2020, 14(6): 450-454.
- [15] Nagao, S., Tsuji, Y., Sakaguchi, Y., et al. (2020) Highly Accurate Artificial Intelligence Systems to Predict the Invasion Depth of Gastric Cancer: Efficacy of Conventional White-Light Imaging, Nonmagnifying Narrow-Band Imaging, and Indigo-Carmine Dye Contrast Imaging. *Gastrointestinal Endoscopy*, **92**, 866-873.e1. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2020.06.047>
- [16] Díaz Del Arco, C., Estrada Muñoz, L., Sánchez Pernaute, A., et al. (2021) Which Lymph Node Staging System Better Predicts Prognosis in Patients with Gastric Carcinoma? A Comparative Study between 3 Different Lymph Node Classifications for Resected Gastric Cancer in a Western Tertiary Center. *American Journal of Clinical Oncology*, **44**, 1-9. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000770>
- [17] Bouliaris, K., Rachiotis, G., Diamantis, A., et al. (2017) Lymph Node Ratio as a Prognostic Factor in Gastric Cancer Patients Following D1 Resection. Comparison with the Current TNM Staging System. *European Journal of Surgical Oncology*, **43**, 1350-1356.
- [18] 陈昊, 唐兆庆, 刘凤林. 癌结节的定义及其在胃癌诊疗中的临床意义[J]. 中华胃肠外科杂志, 2019, 22(1): 94-97.

- [19] Tan, J., Yang, B., Xu, Z., *et al.* (2019) Tumor Deposit Indicates Worse Prognosis Than Metastatic Lymph Node in Gastric Cancer: A Propensity Score Matching Study. *Annals of Translational Medicine*, **7**, 671.
<https://doi.org/10.21037/atm.2019.10.33>
- [20] Aurello, P., Berardi, G., Tierno, S.M., *et al.* (2017) Influence of Perineural Invasion in Predicting Overall Survival and Disease-Free Survival In Patients with locally Advanced Gastric Cancer. *American Journal of Surgery*, **213**, 748-753.
<https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2016.05.022>