

胃癌淋巴结转移率分期及其生存预测价值的研究现状

满孝丽¹, 李小宝²

¹延安大学附属医院, 陕西 延安

²延安大学附属医院胃肠疝外科, 陕西 延安

Email: manxiaolifc@163.com

收稿日期: 2021年8月17日; 录用日期: 2021年9月9日; 发布日期: 2021年9月22日

摘要

淋巴结转移是影响胃癌患者预后的重要因素之一, 准确判断胃癌淋巴结转移状态对评估患者预后至关重要。pN分期作为临床最常用的淋巴结分期系统, 由于存在阶段性分期偏倚, 在一定程度上影响患者术后辅助治疗及预后评估。为解决这一问题, 国内外学者提出用淋巴结转移率来评价胃癌患者的预后, 但概念的混乱和淋巴结转移率分期临界值的不一致对其在临床推广应用产生一定影响。目前, 淋巴结转移率分期及其对患者生存预测的价值仍是研究的一大热点。

关键词

胃癌, 淋巴结转移率, 淋巴结转移率分期, 生存预测价值

Research Status of Lymph Node Metastasis Rate Stage and Predictive Value of Survival in Gastric Cancer

Xiaoli Man¹, Xiaobao Li²

¹Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Gastrointestinal Hernia Surgery, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Email: manxiaolifc@163.com

Received: Aug. 17th, 2021; accepted: Sep. 9th, 2021; published: Sep. 22nd, 2021

Abstract

Lymph node metastasis is one of the important factors affecting the prognosis of gastric cancer patients. It is very important to accurately determine the status of lymph node metastasis in gastric cancer patients. pN staging is the most commonly used lymph node staging system in clinic. Due to stage bias, it affects postoperative adjuvant therapy and prognosis assessment to some extent. In order to solve this problem, domestic and foreign scholars proposed to use lymph node metastasis rate to evaluate the prognosis of gastric cancer patients, but the confusion of concepts and the inconsistent staging threshold of lymph node metastasis rate have a certain impact on its clinical application. At present, lymph node metastasis rate and stage and its value in predicting patient survival are still a hot research area.

Keywords

Gastric Cancer, Metastatic Lymph Node Ratio, Lymph Node Metastatic Ratio Stage, Predictive Value of Survival

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

胃癌是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一,在我国消化道恶性肿瘤中居第二位[1]。中国每年新发胃癌病例约占全球总病例的40%,且多数发现时已为进展期,5年生存率低于50% [2],严重影响患者术后生存质量。为此国内外学者开始寻求独立于TNM分型的因素,来指导术后辅助治疗及评估患者预后。近年来,在大量研究中淋巴结转移率(metastatic lymph node ratio, MLNR,即发生转移的阳性淋巴结与检出淋巴结总数的比值)均被认为是胃癌预后的重要独立因素[3]。与传统的淋巴结转移数量分期相比,淋巴结转移率分期(rN分期)评估胃癌预后的均一性和适用性均明显优于淋巴结转移数量分期,二者的准确性相当,并且淋巴结转移率分期有利于纠正淋巴结转移数量分期产生的阶段性偏倚。本文就淋巴结转移率(rN)分期及其生存预测研究现状进行综述。

2. 胃癌淋巴结转移率分期(rN分期)简介

肿瘤分期是评价肿瘤生物学行为的最重要指标之一,是根据原发肿瘤数量以及在个体内扩散程度来描述肿瘤的严重程度和侵及范围的过程[4]。当前,世界上常用的胃癌分期方法有三种,即JGCA (Japanese Gastric Cancer Association, 日本胃癌学会)的“胃癌处理规约”、UICC (International Union for Cancer Control, 国际抗癌联盟)/AJCC (American Joint Committee on Cancer, 美国癌症联合会)的TNM分期以及TRM分期系统[5]。目前,中国胃癌分期标准主要参照第8版AJCC/UICC的TNM分期,其N分期按照区域阳性淋巴结的枚数来划分。在之前的淋巴结取材定为15枚,但在第15版日本《胃癌处理规约》[6]中规定:N的确定推荐取材16枚以上的淋巴结,即使不足16枚仍要进行N的分类,但是在手术中往往是不足15或是16枚的,有限的淋巴结切除可能提供不恰当的分期,易出现分期偏倚现象[7]。有研究表明[8],仅行胃淋巴结清扫(D1)的患者N分期的准确性会受到影响,造成N分期偏倚,这种偏倚可达10%~15%,由于pN是影响胃癌预后的重要因子,pN的不同对于疗效及预后的评估也不同。

在这种情况下国内外学者开始进行胃癌淋巴结转移率分期的研究, 并探讨其应用于评估患者预后的可行性。在 2002 年, Inoue 等首次提出用淋巴结转移阳性比率(metastatic lymph nodes ratio, MLR), 即淋巴结转移阳性数占检出淋巴结总数的百分率来预测胃癌患者的预后, 可以克服 pN 分期偏倚的问题。后“metastatic lymph node ratio”引入我国后先后翻译为淋巴结转移度(缩写为 rN, 其中 rN 表示淋巴结转移率分级)、淋巴结转移率(缩写为 MLR, 在其中 rN 表示淋巴结转移度分期)。近年来, 文献中较多采用了 rN 分期的概念。rN 与早年应用的淋巴结转移度(lymph node ratio, LNR)在研究内容上基本一致。多数学者认为, rN 作为一个评价淋巴结转移的量化分级指标, 与 pN 分期相比在诸多方面更具有潜在优势, 是一种新的淋巴结转移分期方法[9]。

3. 胃癌淋巴结转移率分期(rN 分期)的研究现状及临床应用优势

耿宏志等[10]在一项包含 635 例胃癌患者的研究中, 将 rN 分期定为 rN0 无淋巴结转移, rN1 淋巴结转移率小于 30%, rN2 淋巴结转移率大于等于 30%, 小于 60%, rN3 淋巴结转移率大于等于 60%, 来比较 rN 分期和 pN 分期对胃癌患者预后判断的准确性, 测得淋巴结转移的 ROC 曲线显示对评估进展期胃癌淋巴结转移分期的诊断价值上, rN 分期和 pN 分期基本一致, 在评估胃癌预后的均一性和适用性上 rN 分期显著优于 pN 分期。从而证实, rN 分期更有优越性, 有助于完善胃癌的分期体系, 并且能够减少国际抗癌联盟(UICC)所提倡的 pN 分期体系产生的分期偏倚的风险因素。

马志坚等[11]等通过分析 rN、淋巴结转移数目与淋巴结获取数目的相关性, 将纳入组内的胃癌患者分为淋巴结检出数目 < 15 枚组和淋巴结检出数目 \geq 15 枚组, 最终得出结论: 当淋巴结检出数目 < 15 枚时, rN 分期对预后的预测更为准确。rN 由于受淋巴结检出数目的影响较小, 有助于减少“分期偏倚”。并且中国医科大学附属第一医院在一项 2159 例胃癌根治性切除术后患者的总体生存率研究中发现, 当检出的淋巴结数量不足时, rN 分期可能比传统的 N 分期在判断胃癌患者的预后中更具有优越性[12]。

有研究表明[13], rN 分期是评价 III 胃癌患者根治术后辅助化疗疗效的一个恰当因素。对于高淋巴结转移率患者, 辅助化疗患者中位 OS 明显长于无化疗组, 进一步说明 rN 分期在筛查最需要系统治疗的转移高危患者中具有重要价值, rN 分期可考虑作为筛选优势化疗人群的指标之一。

4. 胃癌淋巴结转移率分期(rN 分期)临床应用的局限性

淋巴结转移的状态及以淋巴结转移数量划定的分期是反映胃癌疾病进展的重要指标之一[14]。但还有很多因素限制了 rN 分期在临床上的推广应用。首先, 国内外对于 rN 分期没有统一的概念。最初被提出时命名为“淋巴结转移阳性比率(MLR)”, 后国内学者在翻译时翻译为“淋巴结转移率”和“淋巴结转移度”, 虽在本质上相同, 但在期刊上书写不同, 限制了其使用。

再者, 最新版《日本胃癌处理规约》[6]中, 规定 N 的确定取材为 16 枚淋巴结, rN 分期在 >16 枚淋巴结和 \leq 16 枚淋巴结中所发挥的评估预后价值, 目前尚未见相关研究报道。

其次, 以 rN 分期对胃癌预后影响的研究参差不齐, 大多数研究证实该比值越高, 预后越差, 但采用的截点值不同, 根据 rN 分期测得的生存预后在一定程度上也有偏倚[15]。针对 rN 分期阈值的划分标准, 国内外文献尚未达成共识。来自不同实验室的调查人员采用了不同的 rN 截止时间。目前比较权威的有: Saito 等[16]按淋巴结转移率的大小将 rN 分为 0、1%~5%、6%~10%、11%~20%、21%~30% 和 >30% 6 组。Kodera 等[17]将 rN 分为 0、1%~19%、20%~60% 和 >60% 4 组, 徐大志等[18]在研究阳性淋巴结转移率与传统分期相比在胃癌预后判断上的价值时将淋巴结转移率分类如下: rN0 0.0%, rN1 1%~9%, rN2 10%~25%, rN3 > 25%; 肖隆斌[19]等则将其分类为: MLR0 = 0, $0 < \text{MLR1} \leq 30\%$, $30\% < \text{MLR2} \leq 50\%$, $\text{MLR3} > 50\%$ 。因此, 尚需要更多国内外学者多中心协作通过病理学和患者生存预后分析, 进一步来界定

最好的分期截点值, 明确 rN 分期划分的标准是当前亟需解决的问题。

5. 淋巴结转移率分期(rN 分期)对胃癌患者生存预测的价值

研究淋巴结转移率分期的同时, 其对于患者术后生存的预测价值也进一步被发现。国外学者研究发现[20]淋巴结转移率对于预测胃癌术后患者的长期预后是有作用的, 且特别适用于胃癌 III 期患者。并且表明亚阶段特异性生存率很大程度上取决于收获的淋巴结数目, 在收获 40 个或更多淋巴结时可达到最高的生存率。我国学者也指出[21]: 研究淋巴结转移率分期在预测 T3 期胃癌患者预后中的应用价值时发现, 在淋巴结清扫范围及数量足够的情况下, rN 评估 T3 期胃癌患者预后的准确性与 pN 相当, 在评估 T3N3 期胃癌预后方面, rN 分期比 pN 分期更为准确、客观。rN 分期的分期模式不仅可以反映肿瘤特征(淋巴结转移数量), 而且可以反映治疗方法(淋巴结清除程度), 故其在理论上对预测预后更加合理。

6. 总结

淋巴结转移是进展期胃癌的一个重要生物学特性, 也是影响胃癌患者预后的重要因素[22]。随着对淋巴结转移率分期的深入研究及临床推广应用, 淋巴结转移率分期(转移淋巴结个数/切除淋巴结个数)系统的简便性、易重复性及可降低期别转移现象等潜在优势, 对于增加淋巴结分期的科学性、准确性将起到积极的作用。且淋巴结转移率分期对胃癌生存预测的能力可能优于 pN 分期。因此, 淋巴结转移率或可作为指导胃癌根治术后辅助治疗策略制定及生存预测的一种重要参考指标, 根据淋巴结转移率的高低值来评估患者复发风险也将更好指导胃癌患者术后生活及治疗。

参考文献

- [1] 陈孝平, 汪建平. 第八版外科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [2] 王锦姝, 王瑞康, 张鑫众, 王巍, 刘刚. 腹腔镜进展期胃癌根治术淋巴结检出数目的影响因素分析[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2021, 28(6): 732-736.
- [3] Baiocchi, G.L., Kodera, Y., Marrelli, D., et al. (2014) Follow-Up after Gastrectomy for Cancer: Results of an International Web Round Table. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 11966-11971. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i34.11966>
- [4] 张恒, 何文玢, 何军, 焦增涛, 刘红岩. 医学知识增强的肿瘤分期多任务学习模型[J/OL]. 智能系统学报, 1-10. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/23.1538.tp.20210330.1322.002.html>, 2021-07-17.
- [5] 饶鸿艳. 淋巴结转移率与胃癌根治术后患者预后的关系[D]: [硕士学位论文]. 福州: 福建医科大学, 2016.
- [6] 胡祥, 张驰. 第 15 版日本《胃癌处理规约》拔萃[J]. 中国实用外科杂志, 2018, 38(5): 520-528.
- [7] 刘文奇, 杜江. 胃癌切除术后淋巴结转移率与 TNM 分期系统对患者预后的影响比较[J]. 山西医药杂志, 2020, 49(22): 3119-3122.
- [8] Siewert, J.R., Btcher, K., Stein, H.J., et al. (1998) Relevant Prognostic Factors in Gastric Cancer: Ten-Year Results of the German Gastric Cancer Study. *Annals of Surgery*, **228**, 449-461. <https://doi.org/10.1097/0000658-199810000-00002>
- [9] 李晨, 杜晓辉, 陈凛. 胃癌淋巴结转移率分期的研究现状[J]. 解放军医学院学报, 2014, 35(6): 634-636.
- [10] 耿宏智. 影响进展期胃癌淋巴结转移率和转移数量分期的病理因素[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2013.
- [11] 马志坚, 王科深, 任彦先, 焦作义. 淋巴结转移率对胃癌患者的预后价值[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2020, 27(11): 1352-1356.
- [12] Sun, Z., Zhu, G.L., Lu, C., et al. (2009) The Impact of N-Ratio in Minimizing Stage Migration Phenomenon in Gastric Cancer Patients with Insufficient Number or Level of Lymph Node Retrieved: Results from a Chinese Mono-Institutional Study in 2 159 Patients. *Annals of Oncology*, **20**, 897-905. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn707>
- [13] 吴海滨, 张华秦, 谢辉, 刘勇. 淋巴结转移率与III期胃癌患者 D2 根治术后生存率和化疗获益的关系研究[J]. 中国消化内科杂志 2019, 27(5): 357-360+366.

- [14] 尹杰, 蔡军, 张军, 郑智, 刘钊, 张忠涛. 早期胃癌淋巴结转移相关危险因素研究[J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36(1): 111-114+118.
- [15] 朱志, 杜雨薇, 刘福团, 高鹏, 王振宁. 淋巴结转移在胃癌预后中的评价[J]. 腹部外科, 2021, 34(3): 179-183+188.
- [16] Saito, H., Fukumoto, Y., Osaki, T., *et al.* (2008) Prognostic Significance of the Ratio between Metastatic and Dissected Lymph Nodes (n Ratio) in Patients with Advanced Gastric Cancer. *Journal of Surgical Oncology*, **97**, 132-135. <https://doi.org/10.1002/jso.20929>
- [17] Kodera, Y., Yamamura, Y., Shimizu, Y., *et al.* (1998) Lymph Node Status Assessment for Gastric Carcinoma: Is the Number of Metastatic Lymph Nodes Really Practical as a Parameter for N Categories in the TNM Classification? Tumor Node Metastasis. *Journal of Surgical Oncology*, **69**, 15-20. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9098\(199809\)69:1<15::AID-JSO4>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9098(199809)69:1<15::AID-JSO4>3.0.CO;2-N)
- [18] 徐大志, 詹友庆, 李威, 周志伟, 陈映波, 孙晓卫, 陈功, 关远祥, 李元方. 阳性淋巴结转移率在胃癌 D2 术后的临床意义[C]//中国抗癌协会、中华医学会肿瘤学分会. 第五届中国肿瘤学术大会暨第七届海峡两岸肿瘤学术会议、国际肿瘤细胞与基因治疗学会会议、第二届中日肿瘤介入治疗学术会议论文集. 2008: 611-612.
- [19] 肖隆斌, 杨世斌, 许峰峰, 黎文峰, 吴文辉, 李明哲. 淋巴结转移率对胃癌根治术后患者预后的评估价值[J]. 中华胃肠外科杂志, 2013(1): 56-59.
- [20] Kano, K., Yamada, T., Yamamoto, K., Komori, K., Watanabe, H., Hara, K., Shimoda, Y., Maezawa, Y., Fujikawa, H., Aoyama, T., Tamagawa, H., Yamamoto, N., Cho, H., Shiozawa, M., Yukawa, N., Yoshikawa, T., Morinaga, S., Rino, Y., Masuda, M., Ogata, T. and Oshima, T. (2020) Association between Lymph Node Ratio and Survival in Patients with Pathological Stage II/III Gastric Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, **27**, 423. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-08616-1>
- [21] 李良, 谢家存, 王志斌, 梁恒坡, 吴广银. 淋巴结转移率对III期胃癌术后辅助放疗疗效的评估作用[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2021, 41(5): 346-352.
- [22] Serrato, M. and Marian, A.J. (1995) A Variant of Human Paraoxonase/Arylesterase (HUMPONA) Gene Is a Risk Factor for Coronary Artery Disease. *Journal of Clinical Investigation*, **96**, 3005-3008. <https://doi.org/10.1172/JCI118373>