



· 论 著 ·

# 探索淋巴结外侵犯对胃癌患者生存预后的影响 (附2 386例报告)

丁平安, 杨沛刚, 田 园, 郭子阳, 郭洪海, 刘 洋, 张志栋, 王 冬, 李 勇, 赵 群

河北医科大学第四医院外三科, 河北 石家庄 050011

**[摘要]** 背景与目的: 在第8版胃癌TNM分期中, 淋巴结外侵犯被列为独立疾病登记变量之一, 其阳性患者具有更高的疾病相关病死率和复发率, 与不良预后密切相关。探讨淋巴结外侵犯 (extracapsular lymph node involvement, EC-LNI) 与胃癌临床病理学特征之间的关系, 分析其对胃癌患者生存预后的影响。方法: 回顾性分析河北医科大学第四医院外三科自2012年1月1日—2015年1月1日行根治性手术治疗的2 386例胃癌患者, 分析EC-LNI与临床病理学特征的关系及其对胃癌患者生存预后的影响。结果: 2 386例胃癌患者中EC-LNI (+) 333例 (13.96%), EC-LNI (-) 2 053例 (86.04%)。单因素分析结果显示, 肿瘤直径、组织学类型、Borrmann分型、浸润深度pT分期、肿瘤pTNM分期、Lauren分型、脉管瘤栓、神经受侵、Ki-67增殖指数、血清肿瘤标志物癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原 (carbohydrate, CA) 19-9及CA72-4表达情况均与EC-LNI状态有关 (均 $P<0.05$ ); 多因素分析结果显示, 肿瘤直径大小 ( $P=0.010$ )、组织学类型 ( $P=0.016$ )、肿瘤浸润深度pT分期 ( $P=0.011$ )、肿瘤pTNM分期 ( $P=0.003$ )、Borrmann分型 ( $P=0.032$ )、脉管瘤栓浸润 ( $P=0.022$ ) 均是发生EC-LNI的独立危险因素。2 386例胃癌患者中共有2 273例 (95.26%) 获得完整随访资料, 全组患者5年总生存率 (overall survival, OS) 为49.32%, 5年无病生存率 (disease-free survival, DFS) 为44.61%。其中EC-LNI (+) 者5年OS为27.86%, 5年DFS为25.39%, 而EC-LNI (-) 者5年OS、DFS分别为52.87%、47.79%, 两组患者的5年OS、DFS差异均有统计学意义 ( $P$ 均 $<0.001$ )。单因素分析显示, EC-LNI数目 ( $P=0.001$ ) 与胃癌患者预后有关, 同时年龄、病灶部位、肿瘤直径、组织学类型、Borrmann分型、肿瘤浸润深度pT分期、淋巴结转移pN分期、肿瘤pTNM分期、Lauren分型、脉管瘤栓有无、Ki-67阳性比例、术后是否化疗也均与预后相关 (均 $P<0.05$ )。多因素分析显示, 肿瘤组织学类型 ( $P=0.013$ )、浸润深度pT分期 ( $P=0.020$ )、淋巴结转移pN分期 ( $P=0.019$ )、肿瘤pTNM分期 ( $P=0.001$ )、脉管瘤栓有无 ( $P=0.031$ ) 和EC-LNI数目 ( $P=0.001$ ) 是影响患者预后的独立危险因素, 而术后辅助化疗 ( $P=0.003$ ) 是患者预后的保护性因素。结论: EC-LNI与胃癌患者的肿瘤分期及预后密切相关, 有无EC-LNI和EC-LNI数目均是影响胃癌患者预后的危险因素。

**[关键词]** 胃肿瘤; 淋巴结外侵犯; 预后; 危险因素

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.12.009

中图分类号: R735.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2020)12-1017-09

**Effect of extranodal invasion on survival and prognosis of gastric cancer patients: a report of 2 386 cases** DING Pingan, YANG Peigang, TIAN Yuan, GUO Ziyang, GUO Honghai, LIU Yang, ZHANG Zhidong, WANG Dong, LI Yong, ZHAO Qun (The Third Department of Surgery, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China)

Correspondence to: ZHAO Qun E-mail: zhaqun@hebm.u.edu.cn

**[Abstract]** **Background and purpose:** In the 8th edition of the TNM staging of gastric cancer, extranodal invasion is listed as one of the independent disease registration variables. The positive patients have a higher disease-related mortality and recurrence rate, which is closely related to the poor prognosis. This study explored the relationship between extracapsular lymph node involvement (EC-LNI) and clinicopathological features of gastric cancer, and analyzed its impact on the survival prognosis of gastric cancer patients. **Methods:** A retrospective study of 2 386 patients with gastric cancer who underwent radical surgery from Jan. 1,

**基金项目:** 河北卫健委县级公立医院适宜卫生技术推广入库项目 (2019024); 政府资助临床医学优秀人才培养项目 (2019012); 河北省高等学校科学技术研究项目 (ZD2019139)。

**通信作者:** 赵 群 E-mail: zhaqun@hebm.u.edu.cn

2012 to Jan. 1, 2015 in the Department of External Medicine of the Fourth Hospital of Hebei Medical University was analyzed. The relationship between EC-LNI and clinicopathological characteristics and its effect on the survival of gastric cancer patients were analyzed. **Results:** Among the 2 386 gastric cancer patients, 333 (13.96%) were EC-LNI (+), and 2 053 (86.04%) were EC-LNI (-). Univariate analysis showed that tumor diameter, histological type, Borrmann classification, depth of invasion pT stage, tumor pTNM stage, Lauren classification, vascular tumor thrombus, nerve invasion, Ki-67 positive ratio and the expressions of serum tumor markers [carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate (CA)19 -9 and CA72-4] were related to the status of EC-LNI (both  $P<0.05$ ). The results of multivariate analysis showed that the tumor diameter ( $P=0.010$ ), histological type ( $P=0.016$ ), tumor infiltration depth pT staging ( $P=0.011$ ), tumor pTNM staging ( $P=0.003$ ), Borrmann type ( $P=0.032$ ) and vascular tumor thrombus ( $P=0.022$ ) were all independent risk factors for EC-LNI. Complete follow-up data were received from 2 273 (95.26%) of the 2 386 gastric cancer patients. The 5-year overall survival (OS) rate of the group was 49.32%, and the 5-year disease-free survival (DFS) rate was 44.61%. Among them, the EC-LNI (+) 5-year OS rate was 27.86%, the 5-year DFS rate was 25.39%, and the EC-LNI (-) 5-year OS and DFS rates were 52.87% and 47.79%, respectively. There were statistically significant differences in the 5-year OS rates and DFS rates between the two groups of patients (both  $P<0.001$ ). Univariate analysis showed that the number of EC-LNI ( $P=0.000$ ) was related to the prognosis of gastric cancer patients, and mean age, lesion location, tumor diameter, histological type, Borrmann classification, tumor invasion depth pT stage, lymph node metastasis pN stage, tumor pTNM stage, Lauren classification, presence or absence of vascular tumor thrombus, positive rate of Ki-67 and postoperative chemotherapy were also related to prognosis (all  $P<0.05$ ). Multivariate analysis showed that tumor histology type ( $P=0.013$ ), depth of invasion pT stage ( $P=0.020$ ), lymph node metastasis pN stage ( $P=0.019$ ), tumor pTNM stage ( $P=0.001$ ), presence or absence of vascular tumor thrombus ( $P=0.031$ ) and the number of EC-LNI ( $P=0.001$ ) were independent risk factors that affected the prognosis of patients, and postoperative adjuvant chemotherapy ( $P=0.003$ ) was a protective factor for patient's prognosis. **Conclusion:** EC-LNI is closely related to the tumor stage and prognosis of patients with gastric cancer. The presence or absence of EC-LNI and the number of EC-LNI are risk factors that affect the prognosis of gastric cancer patients.

[Key words] Gastric cancer; Extracapsular lymph node involvement; Prognosis; Risk factors

世界范围内胃癌的发病率位列恶性肿瘤第5位, 死亡率居第2位<sup>[1]</sup>, 而胃癌的精准分期是判断预后和指导治疗的重要依据<sup>[2-4]</sup>。在国际抗癌联盟 (Union for International Cancer Control, UICC) 及美国癌症联合会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 提出的第8版胃癌TNM分期系统中, 除了将肿瘤浸润深度、阳性淋巴结数目和远处转移情况作为疾病登记变量外, 还推荐将对癌结节及淋巴结外侵犯 (extracapsular lymph node involvement, EC-LNI) 同样进行记录<sup>[5-7]</sup>。近年来EC-LNI在胃癌中的作用也逐渐被重视, 然而EC-LNI在胃癌病理学分期和评估预后中的价值少有研究。为此, 本研究回顾性分析胃癌手术患者的临床病理学资料, 探讨EC-LNI在胃癌患者中的预后价值, 为EC-LNI阳性胃癌患者的治疗策略选择提供依据。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般材料

收集河北医科大学第四医院外三科自2012年

1月1日—2015年1月1日行根治性手术治疗的2 386例胃癌患者, 病例纳入标准: ①术前经胃镜活检病理学检查确诊为腺癌; ②能够耐受胃大部或全胃切除的手术治疗; ③可获得完整的临床病理学资料; ④术前未接受过新辅助化疗及任何抗肿瘤治疗。排除标准: ①多灶性胃癌和残胃癌; ②同时存在远处转移的患者; ③肉眼或镜下切缘癌细胞残留 (R1/R2切除); ④同时合并其他肿瘤病史患者。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 治疗方法

全组患者均接受胃癌根治术且均为R0切除, 术后辅助治疗按TNM分期进行筛选, 其中T<sub>1</sub>期高危患者及T<sub>2</sub>期以上患者进行以氟尿嘧啶类为主的辅助化疗, 化疗方案包括: XELOX (奥沙利铂+卡培他滨)、SOX (奥沙利铂+替吉奥)、单药替吉奥或单药卡培他滨。

#### 1.2.2 临床病理学资料

收集患者的性别、年龄、术前血清肿瘤标志物癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)、

糖类抗原 (carbohydrate, CA) 19-9、CA72-4、Borrmann分型等, 以及患者术后病理学资料, 包括肿瘤大小、病灶位置、肿瘤分化程度、浸润深度、淋巴结转移、脉管浸润、神经浸润、Lauren分型、pTNM分期情况及Ki-67增殖指数等。

### 1.2.3 随访

所有患者治疗后均给予随访, 随访时间截至2020年1月1日。随访工作主要通过电话、门诊复查、住院检查等方式进行。医院检查包括全腹与胸部CT、胃镜及肿瘤标志物检查等。

### 1.3 EC-LNI的判定标准<sup>[8]</sup>

在胃周转移的淋巴结中, 癌组织突破淋巴结包膜, 并侵犯周围脂肪组织, 但仍具有可识别的淋巴结结构。所有EC-LNI阳性患者的病理学诊断均由2名病理科医师阅片后予以证实。

### 1.4 统计学处理

数据利用SPSS 21.0统计软件进行分析, 计数资料采用 $\chi^2$ 检验, 计量资料采用 $t$ 检验, 独立危险因素的分析采用二元logistic回归。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线, 单因素生存分析采用log-rank检验, 多因素生存分析采用Cox回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 EC-LNI与胃癌患者临床病理学特征的关系

按照入组标准共纳入2 386例胃癌患者, 其中存在EC-LNI者333例 (13.96%), 无EC-LNI者2 053例 (86.04%)。单因素分析显示, 淋巴结外侵犯与肿瘤直径、组织学类型、Borrmann分型、浸润深度pT分期、肿瘤pTNM分期、Lauren分型、脉管瘤栓、神经受侵、Ki-67阳性率、血清肿瘤标志物CEA、CA19-9及CA72-4有关, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 而与患者性别、年龄、肿瘤部位不相关 ( $P > 0.05$ , 表1)。logistic多因素回归分析结果显示, 肿瘤直径大小 ( $P = 0.010$ )、组织学类型 ( $P = 0.016$ )、肿瘤浸润深度pT分期 ( $P = 0.011$ )、肿瘤pTNM分期 ( $P = 0.003$ )、Borrmann分型 ( $P = 0.032$ )、脉管瘤栓浸润 ( $P = 0.022$ ) 是形成EC-LNI的独立危险因素 (表2)。

表1 EC-LNI与胃癌患者临床病理学特征单因素分析

Tab. 1 EC-LNI and single factor analysis of clinicopathological characteristics of patients with gastric cancer

Characteristic	EC-LNI		$\chi^2$	<i>P</i> value
	Positive	Negative		
Gender			1.006	0.316
Male	189	1 225		
Female	144	828		
Age/year			0.444	0.505
<60	155	996		
≥60	178	1 057		
Tumor site			0.476	0.924
Cardia	95	552		
Stomach body	47	291		
Antrum	138	863		
Full stomach	53	347		
Tumor diameter <i>D</i> /cm			5.769	0.016
<5	118	871		
≥5	215	1 182		
Differentiation level			10.209	0.001
High-medium	108	856		
Low	225	1 197		
Borrmann type			6.826	0.009
I - II	100	769		
III - IV	233	1 284		
pT stage			134.349	0.000
T <sub>1</sub> -T <sub>3</sub>	40	938		
T <sub>4a</sub> -T <sub>4b</sub>	293	1 115		
pTNM stage			73.014	0.000
I B - II B	49	798		
III A - III C	284	1 255		
Lauren type			13.580	0.000
Gut	67	615		
Diffuse/hybrid	266	1 438		
Vascular tumor thrombus			17.290	0.000
Yes	237	1 215		
No	96	838		
Nerve invasion			17.756	0.000
Yes	229	1 099		
No	104	848		
Ki-67 positive rate			13.722	0.000
<50%	130	1 026		
≥50%	203	1 027		
CEA $\rho_B$ /(ng·mL <sup>-1</sup> )			16.200	0.000
≤5	123	1 002		
>5	210	1 051		
CA19-9 $z_B$ /(U·mL <sup>-1</sup> )			7.097	0.008
≤30	142	1 037		
>30	191	1 016		
CA72-4 $z_B$ /(U·mL <sup>-1</sup> )			6.785	0.009
≤6.9	135	990		
>6.9	198	1 063		

表 2 影响EC-LNI形成的logistic多因素分析

Tab. 2 Logistic multi-factor analysis of the formation of EC-LNI

Characteristic	$\beta$	SE	HR	P value	95% CI
Tumor diameter ( $\geq 5$ cm/ $< 5$ cm)	1.321	0.731	5.728	0.010	1.318-9.741
Differentiation level (low/high-medium)	1.215	0.576	6.241	0.016	1.183-8.472
Borrmann type (III-IV/ I - II)	0.989	0.720	4.315	0.032	1.210-9.223
pT stage ( $T_{4a}$ - $T_{4b}$ / $T_1$ - $T_3$ )	1.369	0.693	5.492	0.011	2.131-10.432
pTNM stage (III A-III B/ I B- II B)	1.546	0.628	5.221	0.003	2.624-11.373
Lauren type (diffuse, hybrid/gut)	0.709	0.582	3.429	0.076	1.434-7.324
Vascular tumor thrombus (yes/no)	1.123	0.423	4.429	0.022	2.148-9.149
Nerve invasion (yes/no)	0.943	0.793	2.124	0.073	1.369-7.241
Ki-67 positive rate ( $\geq 50\%$ / $< 50\%$ )	0.879	0.698	3.145	0.081	1.469-8.389
CEA ( $> 5$ / $\leq 5$ )	0.721	0.436	6.721	0.073	1.437-7.173
CA19-9 ( $> 30$ / $\leq 30$ )	0.644	0.311	3.511	0.084	1.257-8.531
CA72-4 ( $> 6.9$ / $\leq 6.9$ )	0.857	0.561	5.221	0.077	1.543-7.756

## 2.2 EC-LNI对胃癌患者总生存率 (overall survival, OS) 和无病生存率 (disease-free survival, DFS) 的影响

全组患者共有2 273例 (95.26%) 获得完整随访资料, 其中存在EC-LNI者323例 (14.21%), 无EC-LNI者1 950例 (85.79%)。全组患者中位随访71 (18~92) 个月, 随访期内1 259例 (55.39%) 复发转移, 1 152例 (50.68%) 死亡。2 273例胃癌患者5年OS、DFS分别为49.32%、44.61%, 其中存在EC-LNI者5年OS为27.86%, 5年DFS为25.39%, 而无EC-LNI者5年OS、DFS分别为52.87%、47.79%, 两组5年OS、DFS差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ , 图1A、B)。将存在EC-LNI患者按侵犯数目分为1~2个 (175例)、3~4个 (96例) 和5个及以上 (52例) 3组, 其5年OS分别为36.00%、22.92%和9.62%, 差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ , 图2A); 5年DFS分别为33.14%、20.83%和7.69%, 差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ , 图5A)。对肿瘤浸润深度pT分期进行亚组分析显示, pT<sub>2</sub>~pT<sub>4b</sub>期EC-LNI (+) 胃癌患者5年OS、DFS各组之间差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 图2B、图5B)。进一步分析发现, EC-LNI (+) 的pT<sub>2</sub>~pT<sub>3</sub>期胃癌患者与EC-LNI (-) 的pT<sub>4a</sub>期胃癌患者的5年OS、DFS接近 (43.75% vs 42.03%、42.86% vs 42.03%; 43.75% vs 40.80%、41.07% vs 40.80%;  $P > 0.05$ ; 图3A、B, 图6A、B); 同时EC-LNI (+) 的pT<sub>4a</sub>~pT<sub>4b</sub>期胃癌患者与EC-LNI (-) 的pT<sub>4b</sub>期相比较, 二者5年OS、DFS之

间差异也均无统计学意义 (26.51% vs 26.47%, 17.65% vs 26.47%; 24.10% vs 23.53%, 14.12% vs 23.53%;  $P < 0.05$ ; 图4、图7)。同时对pN分期进行分层分析显示, pN<sub>1</sub>~pN<sub>3b</sub>期EC-LNI (+) 胃癌患者5年OS、DFS各组之间差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 图2C、图5C)。

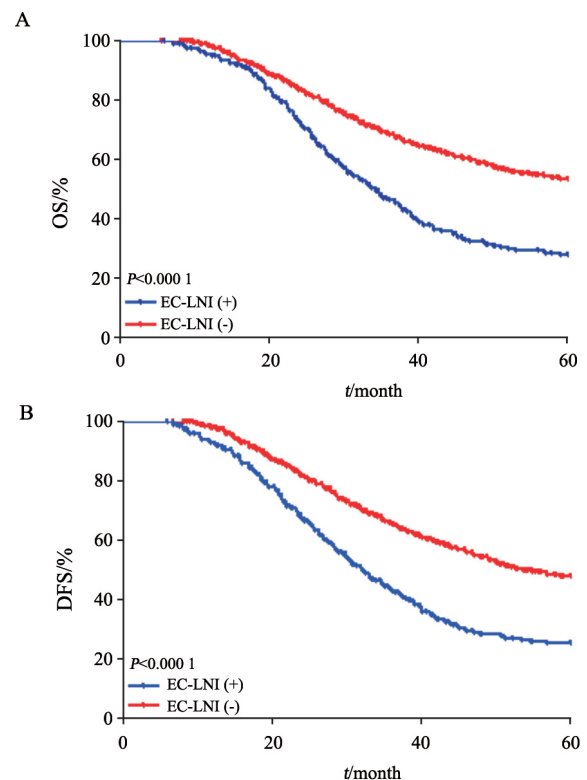


图 1 EC-LNI阳性组与EC-LNI阴性组胃癌患者的生存曲线  
Fig. 1 Survival curves of gastric cancer patients in EC-LNI positive group and EC-LNI negative group

A: 5-year OS; B: 5-year DFS

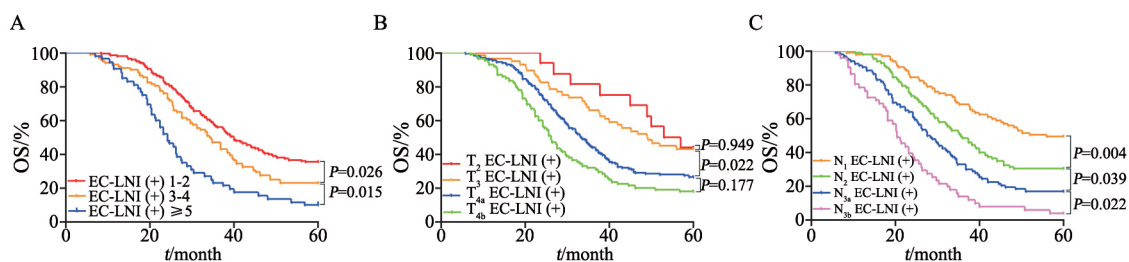


图2 EC-LNI阳性胃癌患者的5年OS曲线

Fig. 2 5-year OS curve of EC-LNI positive gastric cancer patients

A: Patients with different numbers of EC-LNI; B: Patients with different pT stages; C: Patients with different pN stages

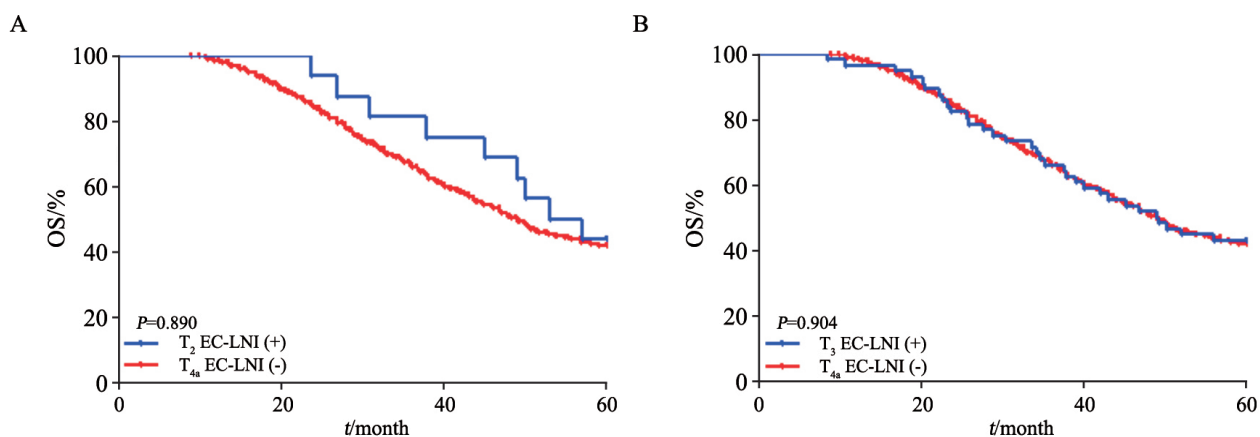


图3 EC-LNI阳性组与EC-LNI阴性组胃癌患者的5年OS曲线

Fig. 3 5-year OS curves of gastric cancer patients of T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> and T<sub>4a</sub> subgroups in EC-LNI positive group and EC-LNI negative group

A: EC-LNI (+) T<sub>2</sub> patients and EC-LNI (-) T<sub>4a</sub> patients; B: EC-LNI (+) T<sub>3</sub> patients and EC-LNI (-) T<sub>4a</sub> patients

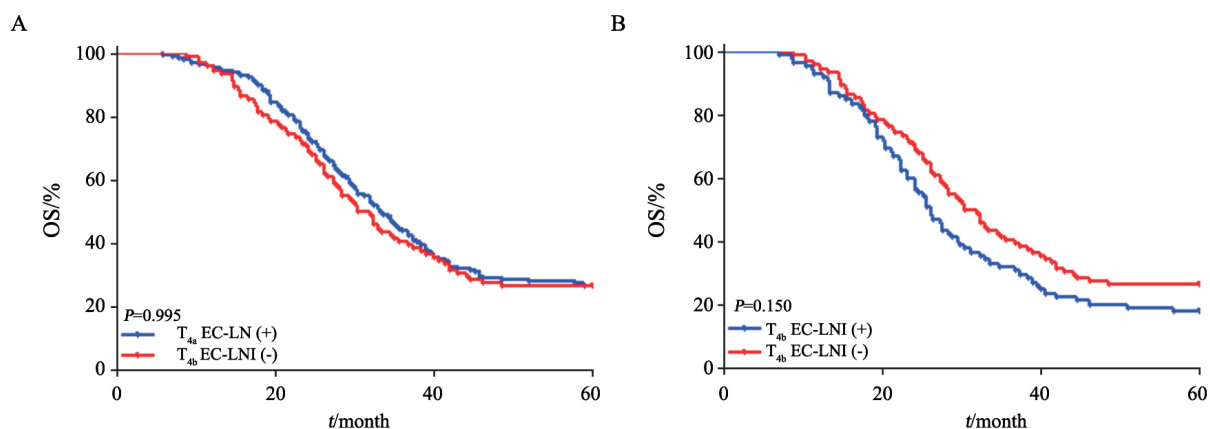


图4 EC-LNI阳性组与EC-LNI阴性组胃癌患者的5年OS曲线

Fig. 4 5-year OS curves of gastric cancer patients of T<sub>4a</sub> and T<sub>4b</sub> subgroups in EC-LNI positive group and EC-LNI negative group

A: EC-LNI (+) T<sub>4a</sub> patients and EC-LNI (-) T<sub>4b</sub> patients; B: EC-LNI (+) T<sub>4b</sub> patients and EC-LNI (-) T<sub>4b</sub> patients

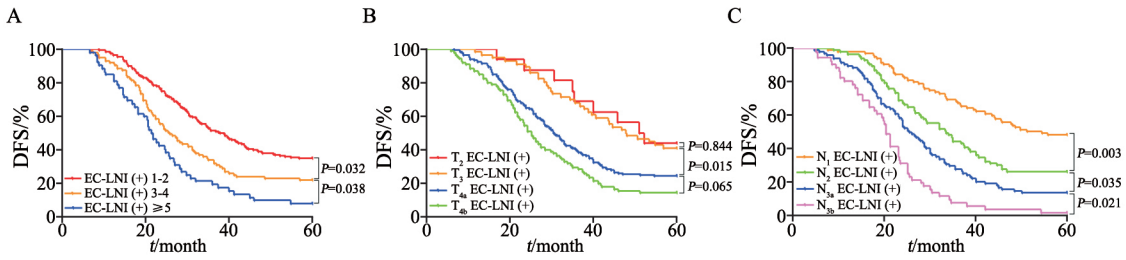


图5 EC-LNI阳性胃癌患者的5年DFS曲线

Fig. 5 5-year DFS curves of EC-LNI positive gastric cancer patients

A: Patients with different numbers of EC-LNI; B: Patients with different pT stages; C: Patients with different pN stages

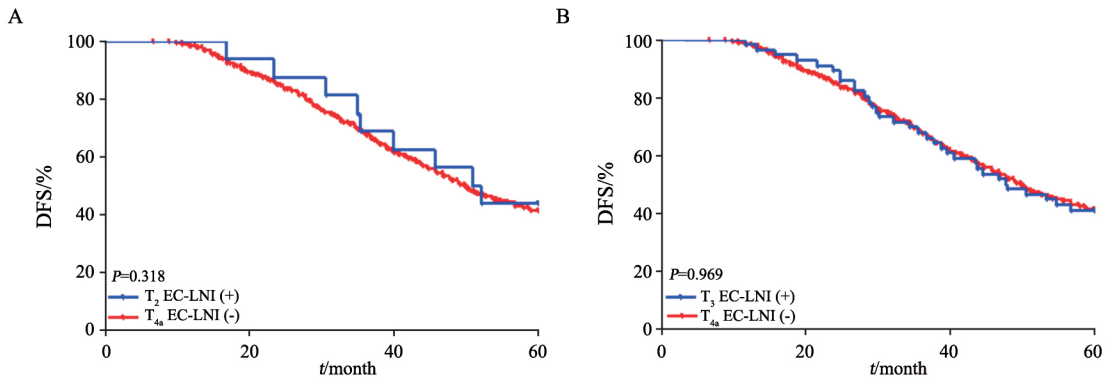


图6 EC-LNI阳性组与EC-LNI阴性组胃癌患者的5年DFS曲线

Fig. 6 5-year DFS curves of gastric cancer patients of T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> and T<sub>4a</sub> subgroups in EC-LNI positive group and EC-LNI negative group

A: EC-LNI (+) T<sub>2</sub> patients and EC-LNI (-) T<sub>4a</sub> patients; B: EC-LNI (+) T<sub>3</sub> patients and EC-LNI (-) T<sub>4a</sub> patients

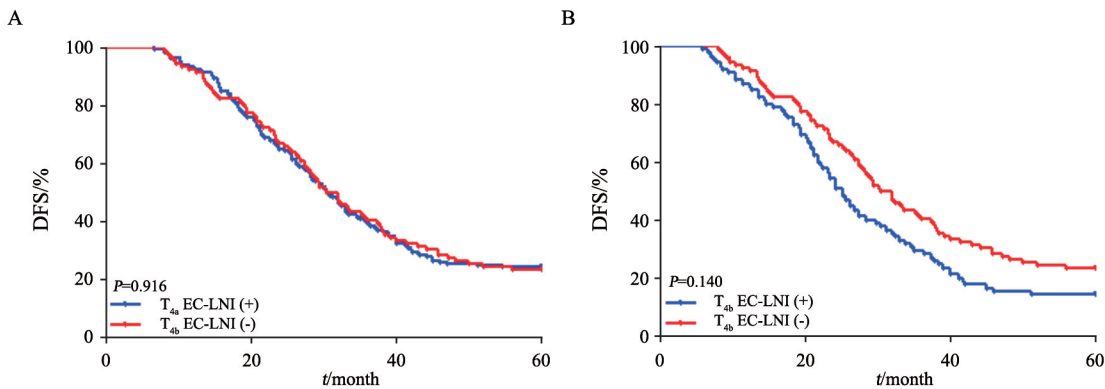


图7 EC-LNI阳性组与EC-LNI阴性组胃癌患者的5年DFS曲线

Fig. 7 5-year DFS curves of gastric cancer patients of T<sub>4a</sub> and T<sub>4b</sub> subgroups in EC-LNI positive group and EC-LNI negative group

A: EC-LNI (+) T<sub>4a</sub> patients and EC-LNI (-) T<sub>4b</sub> patients; B: EC-LNI (+) T<sub>4b</sub> patients and EC-LNI (-) T<sub>4b</sub> patients

### 2.3 影响EC-LNI阳性胃癌患者生存预后危险因素分析

单因素分析显示, EC-LNI数目 ( $P=0.001$ ) 与胃癌患者预后有关, 同时年龄、肿瘤部位、肿瘤直径大小、组织学类型、Borrmann分型、肿瘤浸润深度pT分期、有无淋巴结转移、肿瘤pTNM分期、Lauren分型、脉管瘤栓及神经受侵有无、Ki-67阳性率、血清中肿瘤标志物CEA、CA19-9、CA72-4

值表达情况以及术后是否化疗也均与预后相关 ( $P<0.05$ , 表3)。Cox多因素分析显示, 肿瘤组织学类型 ( $P=0.013$ )、浸润深度pT分期 ( $P=0.020$ )、淋巴结转移pN分期 ( $P=0.019$ )、肿瘤pTNM分期 ( $P=0.001$ )、脉管瘤栓有无 ( $P=0.031$ ) 和EC-LNI数目 ( $P=0.001$ ) 是影响患者预后的独立危险因素, 而术后辅助化疗 ( $P=0.003$ ) 是患者预后的保护性因素 (表4)。

表3 影响323例EC-LNI阳性胃癌患者预后的单因素分析

Tab. 3 Single factor analysis of the prognosis of 323 patients with EC-LNI positive gastric cancer

Characteristic	Case <i>n</i>	5-year survival rate/%	$\chi^2$	<i>P</i> value
Gender			0.188	0.664
Male	184	28.80		
Female	139	26.62		
Age/year			4.791	0.029
<60	150	22.00		
≥60	173	32.95		
Tumor site			9.954	0.019
Cardia	92	32.61		
Stomach body	45	26.67		
Antrum	136	31.62		
Full stomach	50	10.00		
Tumor diameter <i>D</i> /cm			5.753	0.016
<5	114	35.96		
≥5	209	23.44		
Differentiation level			4.886	0.027
High-medium	103	36.28		
Low	220	23.71		
Borrmann type			5.397	0.020
I - II	95	36.84		
III - IV	228	24.12		
pT stage			11.469	0.001
T <sub>1</sub> -T <sub>3</sub>	37	51.35		
T <sub>4a</sub> -T <sub>4b</sub>	286	24.83		
pN stage			12.025	0.001
N <sub>1</sub> -N <sub>2</sub>	28	46.00		
N <sub>3a</sub> -N <sub>3b</sub>	295	22.71		
pTNM stage			10.634	0.001
I B- II B	46	47.83		
III A- III C	277	24.55		
Lauren type			4.980	0.026
Gut	64	39.06		
Diffuse/hybrid	259	25.10		
Vascular tumor thrombus			7.079	0.008
Yes	232	23.71		
No	91	38.46		
Nerve invasion			6.964	0.008
Yes	222	23.42		
No	101	37.62		
Ki-67 positive rate			5.118	0.024
<50%	126	34.92		
≥50%	197	23.35		
CEA $\rho_B$ /(ng·mL <sup>-1</sup> )			5.175	0.023
≤5	119	35.29		
>5	204	23.53		
CA19-9 $\rho_B$ /(U·mL <sup>-1</sup> )			4.913	0.027
≤30	137	34.31		
>30	186	23.12		
CA72-4 $\rho_B$ /(U·mL <sup>-1</sup> )			4.614	0.032
≤6.9	131	34.35		
>6.9	192	23.44		
Adjuvant chemotherapy			4.114	0.043
Yes	296	29.39		
No	27	11.11		
EC-LNI			14.853	0.001
1-2	175	35.43		
3-4	96	22.92		
≥5	52	9.62		

表 4 影响323例EC-LNI阳性胃癌患者预后的Cox回归多因素分析

Tab. 4 Cox regression multivariate analysis of the prognosis of 323 patients with EC-LNI positive gastric cancer

Characterisitic	$\beta$	SE	Wald	P value	95% CI
Age/year (< 60/ $\geq$ 60)	0.733	0.634	6.447	0.079	2.436-8.023
Tumor site (full /no-full stomach)	0.736	0.752	7.283	0.085	3.169-11.238
Tumor diameter d/cm ( $\geq$ 5/<5)	0.823	0.567	6.625	0.052	1.251-7.124
Differentiation level (low/high-medium)	1.418	0.487	6.321	0.013	2.457-9.126
Borrmann type (III-IV/ I - II)	0.783	0.636	5.142	0.067	1.626-6.654
T stage (T <sub>4a</sub> -T <sub>4b</sub> /T <sub>2</sub> -T <sub>3</sub> )	1.310	0.548	6.231	0.020	2.737-9.136
N stage (N <sub>3a</sub> -N <sub>3b</sub> /N <sub>1</sub> -N <sub>2</sub> )	1.322	0.642	4.858	0.019	3.234-10.853
pTNM stage (III A-III C/ I B- II B)	2.034	0.887	7.022	0.001	2.334-11.793
Lauren type (diffuse-hybrid/gut)	0.654	0.485	6.342	0.073	1.474-8.251
Vascular tumor thrombus (yes/no)	1.232	0.432	5.468	0.031	2.643-10.531
Nerve invasion (yes/no)	0.764	0.342	4.252	0.065	2.341-9.524
Number of EC-LNI [ $\geq$ 5/(1-4)]	2.422	0.793	7.782	0.001	3.423-11.325
Ki-67 positive rate ( $\geq$ 50%/< 50%)	0.673	0.866	6.267	0.081	2.154-7.232
Adjuvant chemotherapy (no/yes)	1.445	0.636	7.824	0.003	3.182-11.132
CEA $\rho_B$ /(ng·mL <sup>-1</sup> ) (> 5/ $\leq$ 5)	0.646	0.557	5.158	0.072	2.473-8.156
CA19-9 $z_B$ /(U·mL <sup>-1</sup> ) (> 30/ $\leq$ 30)	0.756	0.763	6.358	0.061	2.145-9.531
CA72-4 $z_B$ /(U·mL <sup>-1</sup> ) (> 6.9/ $\leq$ 6.9)	0.847	0.626	4.168	0.077	1.353-7.453

### 3 讨 论

在第8版AJCC/UICC胃癌TNM分期中, EC-LNI与癌结节一同被列为疾病登记变量, 但两者对胃癌临床分期的影响以及如何具体实际指导临床工作, 新版分期系统并未给出答案<sup>[9]</sup>。在既往研究中, 癌结节定义为在胃周淋巴结引流区域内, 与胃周脂肪组织相邻, 独立存在的肿瘤结节, 并且无可识别的淋巴结、淋巴管、神经或血管的结构<sup>[10]</sup>; 而EC-LNI是一个与癌结节截然不同的概念, 两者之间最大的不同就是镜下是否存在完整可识别淋巴结结构。本研究中所有患者标本均由本中心2名病理科医师进行阅片后证实, 发现EC-LNI发生率为13.96%, 这与既往报道一致<sup>[11]</sup>。EC-LNI的成因尚未完全明确, 其发生可能与淋巴结中癌细胞增殖并直接突破被膜侵入周围软组织或癌细胞直接转移至淋巴结外软组织中所致有关<sup>[12]</sup>。本研究发现发生EC-LNI相关的危险因素包括肿瘤直径、Borrmann分型、浸润深度pT分期、肿瘤pTNM分期、Lauren分型、脉管瘤栓、神经受侵、Ki-67阳性率、术前血清肿瘤标志物CA19-9、CEA及CA72-4表达情况等, 与既往研究结果一致<sup>[13-14]</sup>。同时还发现, 肿瘤直径

大小、组织学类型、肿瘤浸润深度pT分期、肿瘤pTNM分期、Borrmann分型以及存在脉管瘤栓是形成EC-LNI的独立危险因素。

EC-LNI在胃癌中较为常见, 同时可能是影响患者预后的重要因素。虽然在最新版的胃癌TNM分期中未将淋巴结外侵犯纳入分期系统, 但已有多项研究证实EC-LNI与胃癌患者预后相关。Veronese等<sup>[15]</sup>系统性分析了9项临床研究共纳入3 250例胃癌患者的Meta分析结果显示, EC-LNI阳性患者较阴性患者具有更高的疾病相关病死率和复发率, 是与预后密切相关的危险因素。也有学者<sup>[14]</sup>研究发现, 与没有EC-LNI的患者相比, 具有EC-LNI的患者的3年OS和DFS明显较差, 同时EC-LNI还是影响预后及无病生存期的独立危险因素。本研究发现, EC-LNI阳性患者5年OS及DFS均较阴性患者明显降低, 同时还发现EC-LNI个数也与胃癌患者的预后密切相关, 侵犯个数 $\geq$ 5个是影响胃癌患者预后的独立危险因素, 这提示当发生EC-LNI时, 胃癌细胞生物学行为较差, 存在较强的侵袭性和转移性。因此, 在获取胃癌标本中可能转移的淋巴结时, 尤其是对于被膜受侵犯的淋巴结, 应保留淋巴结周围外软组织, 从而能更保持淋巴结结构的完整性, 才能真实地反映患者淋巴结转移的信息及肿

瘤相关生物学行为,避免因漏诊而影响后续治疗方案制定。

本研究将EC-LNI阳性的患者根据肿瘤浸润深度的不同进行亚组分析时发现,EC-LNI阳性的pT<sub>1</sub>~pT<sub>3</sub>期胃癌患者与EC-LNI阴性的T<sub>4a</sub>期患者的5年OS、DFS接近,但明显优于EC-LNI阳性的pT<sub>4a</sub>~T<sub>4b</sub>期胃癌患者,同时EC-LNI阳性的pT<sub>4a</sub>期患者预后与EC-LNI阴性的T<sub>4b</sub>期胃癌患者之间无差异。这提示我们对于pT<sub>1</sub>~pT<sub>3</sub>期胃癌患者当发生EC-LNI时均应按照pT<sub>4a</sub>期来对待,而pT<sub>4a</sub>期则应上升为pT<sub>4b</sub>期,该类患者临床TNM分期将会上升,后续治疗方案不能单纯仅从pT期考虑,而应将EC-LNI这一高危因素考虑在内。进一步对淋巴结转移不同pN分期进行亚组分析显示,pN<sub>1</sub>~pN<sub>3b</sub>期胃癌患者5年OS、DFS差异均有统计学意义,这说明pN分期对于EC-LNI阳性患者具有较好的区分度,能够很好地辨别出不同pN分期EC-LNI阳性患者的预后。本研究还发现,EC-LNI阳性患者预后与EC-LNI数目密切相关,此外,肿瘤直径大小、组织学类型、肿瘤浸润深度pT分期、淋巴结转移pN分期、肿瘤pTNM分期、脉管瘤栓有无也是影响患者预后的独立危险因素,同时,术后行辅助化疗是其保护性因素,因此对pTNM分期为I期的EC-LNI阳性者,术后进行辅助化疗也是必要的。

综上所述,胃癌中EC-LNI存在与肿瘤浸润深度、淋巴结转移、脉管瘤栓等多种因素相关。同时EC-LNI的状态及侵犯的个数还与患者预后密切相关。

#### [参 考 文 献]

- [1] 朱明华,张珂诚,乔治.胃癌外科诊疗进展[J].国际外科学杂志,2020,47(4):217-221.  
ZHU M H, ZHANG K C, QIAO Z. Advances in the diagnosis and treatment of gastric cancer [J]. Int J Surg, 2020, 47(4): 217-221.
- [2] TORRE L A, SIEGEL R L, WARD E M, et al. Global cancer incidence and mortality rates and trends—an update [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2016, 25(1): 16-27.
- [3] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [4] HU Y F, DENG Z W, LIU H, et al. Staging laparoscopy improves treatment decision-making for advanced gastric cancer [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(5): 1859-1868.

- [5] AMIN M B, EDGE S B, GREENE F, et al. AJCC cancer staging manual [M]. 8th ed. New York: Springer, 2017.
- [6] BRIERLEY J, GOSPODAROWICZ M, WITTEKIND C. UICC TNM classification of malignant tumours [DB/OL]. 8th ed. Wiley Blackwell, 2017.
- [7] 陕飞,李子禹,张连海,等.国际抗癌联盟及美国肿瘤联合会胃癌TNM分期系统(第8版)简介及解读[J].中国实用外科杂志,2017,37(1):15-17.  
SHAN F, LI Z Y, ZHANG L H, et al. Introduction and interpretation of the TNM staging system for gastric cancer (8th edition) of the International Union Against Cancer and the American Cancer Society [J]. Chin J Pract Surg, 2017, 37(1): 15-17.
- [8] PHILIPPE N, TONI L, GERT D H, et al. Can extracapsular lymph node involvement be a tool to fine-tune pN1 for adenocarcinoma of the oesophagus and gastro-oesophageal junction in the Union Internationale contre le Cancer (UICC) TNM 7th edition? [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2014, 45(6): 1001-1010.
- [9] 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.  
CHEN H, TANG Z Q, LIU F L. The definition of cancer nodules and its clinical significance in the diagnosis and treatment of gastric cancer [J]. Chin J Gastrointest Surg, 2019, 22(1): 94-97.
- [10] 刘丽杰,梁月祥,何冬雷.癌结节对胃癌患者生存预后的影响[J].中国肿瘤临床,2019,46(17):891-896.  
LIU L J, LIANG Y X, HE D L. Effects of cancer nodules on survival prognosis of patients with gastric cancer [J]. Chin J Clin Oncol, 2019, 46(17): 891-896.
- [11] ALAKUS H, HÖLSCHER A H, GRASS G, et al. Extracapsular lymph node spread: a new prognostic factor in gastric cancer [J]. Cancer, 2010, 116(2): 309-315.
- [12] 邓靖宇,梁寒.胃癌根治术后规范淋巴结送检的要点及临床意义[J].中华胃肠外科杂志,2018,21(10):1183-1190.  
DENG J Y, LIANG H. The main points and clinical significance of standardizing lymph node delivery after radical gastrectomy [J]. Chin J Gastrointest Surg, 2018, 21(10): 1183-1190.
- [13] TAPIA E O, VILLASECA H M, ARAYA O J C, et al. Compromiso ganglionar extracapsular en pacientes con cáncer gástrico: determinación del valor pronóstico [Prognostic value of extracapsular lymph node involvement among patients with gastric cancer] [J]. Rev Med Chil, 2011, 139(8): 992-997.
- [14] LI B, WONG I Y, CHAN F S, et al. Impact of extracapsular extension of lymph node in adenocarcinoma of the stomach [J]. Ann Surg Oncol, 2020, 27(11): 4225-4232.
- [15] VERONESE N, FASSAN M, WOOD L D, et al. Extranodal extension of nodal metastases is a poor prognostic indicator in gastric cancer: a systematic review and Meta-analysis [J]. J Gastrointest Surg, 2016, 20(10): 1692-1698.

(收稿日期:2020-06-17 修回日期:2020-09-30)