

胃癌根治术后放疗适应证的相关因素分析

罗居东^{1,2}, 王建华¹, 卢绪菁¹, 汤华¹, 章青², 傅深²

Pathological Relative Risk Analysis for Postoperative Radiation in Gastric Cancer after Radical Gastrectomy

LUO Ju-dong^{1,2}, WANG Jian-hua¹, LU Xu-jing¹, TANG Hua¹, ZHANG Qing², FU Shen²

1. Department of Radiation Oncology, Changzhou Tumor Hospital, Soochow University, Changzhou 213001, China; 2. Department of Radiation Oncology, Shanghai Sixth Hospital, Shanghai Jiaotong University

Corresponding Author: WANG Jian-hua, E-mail: zhlijiang@126.com

Abstract: Objective To study the pathological relative risk factors of postoperative radiation in gastric cancer after radical gastrectomy for clinic. **Methods** From Feb 2004 to Jan 2006, a total of 110 patients with newly diagnosed stomach carcinoma were enrolled in this study. All patients underwent gastrectomy with D1/D2 lymph node dissection and had complete postoperative pathologic analysis. Pathologically, all patients were confirmed with R0 disease. Univariate analysis was applied on the pathologic information and multivariate analysis was applied based on the univariate analysis. **Results** (1) Univariate analysis revealed that tumor diameter, histology, vascular invasion, lymphatic vessel invasion and neural invasion were correlated with T/N classification. Multivariate analysis revealed that vascular invasion and lymphatic vessel invasion were associated with T classification and lymphatic vessel invasion was associated with N classification. (2) For T and N classifications, lymphatic vessel invasion was strongly relevant factor. **Conclusion** For T and N classifications, lymphatic vessel invasion was strongly relevant factor. For patients with pathologically confirmed lymphatic vessel invasion, postoperative adjuvant radiotherapy is recommended.

Key words: Gastric cancer; Radiotherapy; TNM stage; Lymphatic vessel invasion

摘要:目的 分析胃癌根治术后放疗适应证的相关性因素,用以指导临床。**方法** 选取我院 2004 年 2 月—2006 年 1 月间 110 例临床病理学资料齐全的胃癌根治性切除的患者。所有患者均为初诊,术前经胃镜取材病理组织确诊并排除远处转移,采用 D1 或 D2 淋巴结清扫术,术后病理证实残端阴性。先后行单因素分析和多因素分析。**结果** (1) 单因素分析表明,胃癌 T 分期、淋巴结转移与肿瘤直径、分化程度、血管侵犯、淋巴管侵犯、神经侵犯具有相关性($P < 0.05$);多因素分析表明,T 分期与血管侵犯、淋巴管侵犯有关;淋巴结转移与淋巴管侵犯密切相关。(2) 淋巴管侵犯为 T 分期、淋巴结转移的强烈相关因素。**结论** 淋巴管侵犯为 T 分期、淋巴结转移的强烈相关因素,可根据淋巴管侵犯预测 T 分期及是否发生淋巴结转移,对于临床病理发生淋巴结侵犯的患者,建议行术后辅助放疗。

关键词: 胃癌;放射疗法;TNM 分期;淋巴管侵犯

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-8578(2011)04-0427-04

0 引言

在最常见的恶性肿瘤中,胃癌排名第四^[1]。手术仍然是治疗该疾病的最佳方案。然而,胃癌的手术范围及价值,辅助放射治疗的意义曾经受到相当大的国际争议^[2],研究证实,进展期胃癌根治术后复发率高达 50%~70%^[3]。INT0116^[4] 以及韩国

Kim 等^[5] 的研究,使我们对于 R0 胃癌术后放疗的适应证有了参考标准:分期为 T3,4 或任何 T,N+,均需要行术后辅助放射治疗。但国内外对于该放疗适应证与哪些临床病理学因素相关却鲜有报道,我们对此进行了初步的探讨。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2004 年 2 月—2006 年 1 月在上海六院外科行手术治疗的胃癌患者共计 300 余名,对其临床病理资料进行回顾性整理分析,选取临床病理学资料齐全、术前均未经过放化疗、采用 D1 或 D2 淋巴结清扫,

收稿日期:2009-09-07;修回日期:2010-03-19

作者单位:1. 213001 江苏常州,苏州大学附属常州肿瘤医院放疗科;2. 上海交通大学附属第六人民医院肿瘤放疗科

通信作者:王建华, E-mail: zhlijiang@126.com

作者简介:罗居东(1980-),男,博士,住院医师,主要从事肿瘤放疗的研究

且无远处转移的 R0 患者 110 名进行研究,见表 1。

表 1 临床病理学资料

Table 1 Clinical Pathological Information

Variable	n	Variable	n
Gender		T stage	
Male	66	T1	18
Female	44	T2	14
Age		T3	42
≥60 years	62	T4	36
<60 years	48	N status	
Tumor size		N0	50
≥4cm	42	N1	34
<4cm	68	N2	15
Tumor location ^a		N3	11
Upper 1/3	24	Blood Invasion	
Middle 1/3	26	+	49
Lower 1/3	60	-	61
Histology ^b		LVI ^c	
differentiated	32	+	80
undifferentiated	78	-	30
		Nerve invasion	
		+	83
		-	27

a. 上 1/3:贲门癌、胃食管结合部肿瘤;中 1/3:胃体癌;下 1/3:胃窦、幽门癌。b. 乳头状腺癌和管状腺癌为分化好组;印戒细胞癌、黏液腺癌或未分化癌为分化差组。c. LVI(lymphatic vessel invasion):淋巴管侵犯

1.2 统计学方法

应用 χ^2 检验对 2×2 列表进行相关性分析,对不符合要求的指标采用连续性校正 (correction of continuity) 或 Fishers 确切概率法 (Fishers exact method);对有统计学意义的变量再进行 logistic 多因素分析。

2 结果

2.1 以 T、N 分期分组的两组患者,其性别及年龄无明显统计学差异,具有可比性。

2.2 单因素分析表明,胃癌 T 分期、N 分期与肿瘤直径、分化程度、血管侵犯,淋巴管侵犯、神经侵犯具有相关性;采用多因素分析发现,T 分期与血管侵犯、淋巴管侵犯有关;N 分期与淋巴管侵犯密切相关,见表 2。

3 讨论

既往多项研究证实,胃癌肿块直径的大小是胃癌患者独立的预后因素^[6-8]。Kunisaki 等^[6]认为肿瘤直径>10cm 为独立性预后因素,Abe 等^[8]对 175 例手术切除的胃癌患者进行回顾性分析发现,肿瘤

表 2 T、N 分期的临床病理学相关性分析

Table 2 Pathological relative risk analysis

Items	T				N			
	T1,2	T3,4	χ^2	P	N0	N+	χ^2	P
Gender								
Male	17	49	0.889	0.346	31	35	3.819	0.051
Female	15	29			29	15		
Age								
≥60 years	20	42	0.691	0.406	32	30	2.173	0.140
<60 years	12	36			18	30		
Tumor Size								
≥4cm	6	36	7.219	0.007	12	30	7.811	0.005
<4cm	26	42			38	30		
Tumor location								
Upper 1/3	4	20	2.927	0.231	10	14	0.180	0.914
Middle 1/3	10	16			12	14		
Lower 1/3	18	42			28	32		
Histology								
differentiated	16	16	9.564	0.002	21	11	7.405	0.007
undifferentiated	16	62			29	49		
Blood Invasion								
+	1	48	31.343	0.000	11	38	18.862	0.000
-	31	30			39	22		
LVI								
+	10	70	39.142	0.000	20	60	-	0.000
-	22	8			30	0		
Neural invasion								
+	12	71	35.101	0.000	27	56	22.782	0.000
-	20	7			23	4		

直径 $>2\text{cm}$ 是淋巴结转移的独立危险因素和独立的预后因素。北京市肿瘤研究所的资料显示^[9],肿瘤直径 $>4\text{cm}$ 比 $<4\text{cm}$ 者预后差,而 $>4\text{cm}$ 和 $<4\text{cm}$ 的各组之间无明显差异,认为直径 4cm 是判断预后指标之一。本研究中,18.8%的 T1,2 患者肿瘤直径 $\geq 4\text{cm}$,而 46.2%的 T3,4 患者肿瘤直径 $\geq 4\text{cm}$,说明随着肿瘤直径增大,分期呈上升趋势。而对肿瘤直径与 T 分期的相关性检验表明,肿瘤的直径与 T 分期具有明显的相关性($P=0.007$)。24%的 N0 患者肿瘤直径 $\geq 4\text{cm}$,而 50%的 N+ 患者肿瘤直径 $\geq 4\text{cm}$,说明随着肿瘤增大,肿瘤的分期呈上升趋势,直径越大,其转移率也越高。对肿瘤直径与 N 分期的相关性检验表明,肿瘤直径与 N 分期具有相关性($P=0.005$)。

本研究中,50%的 T1,2 患者属于组织学分化差,而这在 T3,4 患者的发生率为 79.5%,说明肿瘤的组织学分化越差,肿瘤分期较高的概率越大。对组织学分化与 T 分期的相关性检验表明,组织学分化与 T 分期具有明显的相关性($P=0.002$)。42%的 N1,2 患者属于组织学分化差,而这在 N3,4 患者的发生率为 81.7%,说明组织学分化越差,其淋巴结的概率大。对组织学分化与 N 分期的相关性检验表明,组织学分化与 N 分期具有明显的相关性($P=0.007$)。

T1,2 患者发生血管侵犯的比例为 3.1%,而 T3,4 患者的发生率为 61.5%。T 分期高的患者,其发生血管侵犯的概率大。对血管侵犯与 T 分期的相关性检验表明,血管侵犯与 T 分期具有明显的相关性($P=0.000$)。N0 患者发生血管侵犯的比例为 22%,而 N+ 患者的发生率为 63.3%。这说明 N 分期高的患者,其发生血管侵犯的概率大。对血管侵犯与 N 分期的相关性检验表明,血管侵犯与 N 分期具有明显的相关性($P=0.000$)。

T1,2 患者发生神经侵犯的比例为 37.5%,而 T3,4 患者的发生率为 91%。T 分期高的患者,其发生神经侵犯的概率大。对神经侵犯与 T 分期的相关性分析表明,神经侵犯与 T 分期具有明显的相关性($P=0.000$)。N0 患者发生神经侵犯的比例为 54%,而 N+ 患者的发生率为 93.3%。发生淋巴结转移的患者,其发生神经侵犯的概率大。对神经侵犯与 N 分期的相关性分析表明,具有明显的相关性($P=0.000$)。

多因素分析表明,淋巴管侵犯(LVI)同时为 T 分期和淋巴结转移的强烈相关因素。目前国内外研究胃癌淋巴管侵犯的文献较少,对于 LVI 引入胃癌放疗相关性鲜有研究。

本研究中,T1,2 患者发生 LVI 的比例为 31.3%,而 T3,4 患者的发生率为 89.7%。T 分期高的患者,其发生 LVI 的概率大。对 LVI 与 T 分期的相关性检验表明,LVI 与 T 分期具有明显的相关性($P=0.000$)。N0 患者发生 LVI 的比例为 40%,而 N+ 患者的发生率为 100%。N 分期高的患者,其发生 LVI 的概率大。对 LVI 与 N 分期的相关性检验表明,LVI 与 N 分期具有明显的相关性, ($P=0.000$)。

淋巴结转移是通过淋巴管实现的,这已经在多种肿瘤中得到确认,当前的一些研究^[10-12,15]认为淋巴管的生成促进了淋巴转移。Kikuchi 等^[13]研究发现,LVI 为胃癌的独立预后因素;LVI 阳性组的 5 年生存率为 13.9%,阴性组为 55.9%;LVI 同 T 分期具有相关性($P=0.001$),与 N 分期具有相关性($P<0.001$)。Sako 等^[14]研究证实,在胃癌淋巴结转移的众多相关因素中,LVI 是最重要的危险因素。

笔者研究的所有患者中,发生 LVI 的人数是 80 (72.7%),发生淋巴结转移的患者人数是 60 (54.5%),所有淋巴结转移的患者均发生了 LVI。32 名 T1,2 患者中,有 10 名(31%)发生 LVI;78 名 T3,4 的患者则有 70 名(89.7%)发生 LVI。50 名没有发生淋巴结转移的患者中,有 20 名(40%)患者发生 LVI;所有淋巴结阳性的患者均发生了 LVI。发生 LVI 的 80 名患者中,有 60 名(75%)的患者发生淋巴结转移,有 70 名(87.5%)患者的 T 分期为 T3,4,这也从一个侧面说明 LVI 与淋巴结转移和 T 分期的相关性及其一致性,且 LVI 对淋巴结转移和 T3,4 有较强的预测意义。笔者针对日本胃癌 N 分期的相关性因素的研究中发现,N 分期亦与组织分化程度、血管侵犯、神经侵犯等具有相关性,但对于 N+ 进行组内分析,没有发现统计学差异。本研究表明,患者先发生 LVI,由 LVI 介导发生淋巴结转移;发生 LVI 不一定发生淋巴结转移,但 LVI 是淋巴结转移发生的强烈相关因素;发生 N 转移,一定会有 LVI 的发生;LVI 同 T 分期具有相关性,发生 LVI 的患者,高 T 分期的概率大。

对于发生 LVI 的患者,建议更彻底的清扫淋巴结,消除潜在转移灶。对于未经淋巴结清扫及清扫不彻底的患者,若病理证实发生了 LVI,表示患者潜在淋巴结转移的可能性非常大,应强烈建议患者行术后辅助放疗。即使是淋巴结清扫彻底的患者,病理证实 pN0,当 LVI 发生时,仍建议患者行术后辅助放疗,因为手术医生直视下不可能看到微转移,很难做到真正的彻底切除。

参考文献:

[1] Kamanagar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents; defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(14): 2137-2150.

[2] Valentini V, Cellini F. Radiotherapy in gastric cancer: a systematic review of literature and new perspectives[J]. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 2007, 7(10): 1379-1393.

[3] 朱正纲. 胃癌术后复发的有关问题及综合治疗[J]. *中国实用外科杂志*, 2005, 25(3): 181-183.

[4] Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345: 725-730.

[5] Kim S, Lim DH, Lee J, et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 63(5): 1279-1285.

[6] Kunisaki C, Makino H, Takagawa R, et al. Tumor diameter as a prognostic factor in patients with gastric cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(7): 1959-1967.

[7] Shiraiishi N, Sato K, Yasuda K, et al. Multivariate prognostic study on large gastric cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2007, 96(1): 14-18.

[8] Abe N, Watanabe T, Sugiyama M, et al. Endoscopic treatment or surgery for undifferentiated early gastric cancer? [J]. *Am J Surg*, 2004, 188(2): 181-184.

[9] 游朕, 刘彤, 孙会群, 等. 胃癌周围淋巴结转移及预后的相关因素分析[J]. *牡丹江学院学报*, 2008, 29: 9-11.

[10] Cheong O, Oh ST, Kim BS, et al. Large metastatic lymph node size, especially more than 2 cm; independent predictor of poor prognosis in node-positive gastric carcinoma[J]. *World J Surg*, 2008, 32(2): 262-266.

[11] Y Nakamura, H Yasuoka, M Tsujimoto, et al. Importance of lymph vessels in gastric cancer; a prognostic indicator in general and a predictor for lymph node metastasis in early stage cancer[J]. *J Clin Pathol*, 2006, 59(1): 77-82.

[12] Dicken BJ, Graham K, Hamilton, SM, et al. Lymphovascular invasion is associated with poor survival in gastric cancer; an application of gene-expression and tissue array techniques[J]. *Ann Surg*, 2006, 243: 64-73.

[13] Kikuchi Y, Tsuchiya A, Ando Y, et al. Immunohistochemical detection of lymph node microinvolvement in node-negative gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 1999, 2(3): 173-178.

[14] Sako A, Kitayama J, Ishikawa M, et al. Impact of immunohistochemically identified lymphatic invasion on nodal metastasis in early gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2006, 9(4): 295-302.

[15] 孙薇, 周晓军, 马恒辉, 等. 胃腺癌组织中微淋巴管密度的检测及其临床病理意义[J]. *肿瘤防治研究*, 2008, 35(7): 512-514.

[编辑: 安 凤; 校对: 杨 卉]

• 简讯 •

中国癌症研究英文杂志(SCI 收录)
开通在线投审稿系统

中国癌症研究英文杂志(Chinese Journal of Cancer Research)(ISSN1000-9604, CN11-2591/R)是中国科协主管、中国抗癌协会主办、北京大学临床肿瘤学院(北京市肿瘤防治研究所暨北京肿瘤医院)承办的全英文肿瘤学期刊。本刊被国内外各主要数据库收录,是中国科技核心期刊。2008 年被 SCI 和 JCR(期刊引证报告)收录,并与世界著名出版公司 Springer 合作出版。

为方便作者投稿,并使投、审稿过程进一步规范化,本刊现已开通使用界面友好的在线投审稿系统 ScholarOne Manuscripts。

投稿请登录 <http://mc03.manuscriptcentral.com/cjcr>,或登录本刊网站 <http://www.cjcrbj.com> 点击 online submission 导航栏登录到作者中心上传稿件。

《中国癌症研究英文杂志》编辑部