

DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2020.10.16

早期胃癌淋巴结转移预测模型的建立及验证*

金菲, 钱香, 倪芳, 潘世扬(南京医科大学第一附属医院检验学部, 南京 210029)

摘要:目的 探讨早期胃癌(EGC)淋巴结转移危险因素并构建预测模型。方法 回顾分析南京医科大学第一附属医院 2017 年 1 月至 2019 年 6 月 172 例行胃癌切除的 EGC 患者临床资料, 随机分为预测组和验证组, Logistic 回归分析用于确定与淋巴结转移相关的变量, ROC 曲线判断预测模型的准确度, 并用验证组验证预测模型。结果 172 例 EGC 患者淋巴结转移率为 18.60%(32/172)。肿瘤大小、浸润深度、分化程度和脉管癌栓与淋巴结转移有关($P < 0.05$), 但是浸润深度($OR = 8.975, 95\% CI: 1.653 \sim 48.712, P = 0.011$)和脉管癌栓($OR = 17.178, 95\% CI: 2.336 \sim 126.304, P = 0.005$)是 EGC 淋巴结转移的独立危险因素。预测组预测淋巴结转移的 ROC 曲线下面积(AUC^{ROC})是 0.864。结论 建立和验证了预测 EGC 淋巴结转移的预测模型, 该模型可以帮助临床预测术前是否发生淋巴结转移。

关键词:早期胃癌; 淋巴结转移; 预测模型

中图分类号: R446

文献标志码: A

根据 2015 年中国癌症报告, 我国胃癌的发病率和死亡率分别排在所有恶性肿瘤第 2 位, 80% 胃癌患者在确诊时已是进展期, 5 年生存率不到 30%^[1-2]。早期胃癌(early gastric cancer, EGC)被定义为病变局限于黏膜层和(或)黏膜下层, 不论大小或淋巴结转移状态^[3]。而 EGC 患者通常预后较好, 5 年生存率可以达到 90%^[4], 存在淋巴结转移的 EGC, 提示可能预后不良。目前对于没有淋巴结转移的 EGC, 保留功能或器官以提高术后生活质量已成为 EGC 患者治疗的重点。因此, 是否存在淋巴结转移是 EGC 治疗关注的重点。本研究就南京医科大学第一附属医院 EGC 患者临床病理因素进行分析, 探讨淋巴结转移的危险因素, 旨在为临床 EGC 患者选择治疗方案提供参考。

1 对象和方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2017 年 1 月至 2018 年 12 月南京医科大学第一附属医院 112 例因 EGC 行根治性胃外科手术患者的病历资料, 拟建立预测模型。回顾性分析 2019 年 1 月至 6 月 60 例 EGC 患者的病历资料, 拟验证预测模型。共纳入 172 例 EGC 患者, 其中男 114 例, 占 66.28%, 女 58 例, 占 33.72%, 男女比例 1.97:1。纳入标准:(1)年龄 18~80 岁;(2)临床病历资料齐全;(3)术前未接受过放疗。排除标准:(1)中晚期胃癌;(2)合并其他系统疾病;(3)胃癌复发患者。该研究通过南京医科大学第一附属医院医学伦理学委员会批准(批准文

号:2019-SR-231)。

1.2 方法 人口统计学特征包括性别和年龄, 临床病理特征包括肿瘤大小、浸润深度、肿瘤位置、有无严重溃疡、淋巴浸润、分化类型以及是否存在脉管浸润, 实验室指标包括 CEA、CA19-9 和 Hb, 收集上述资料。因临床指南^[5]规范行内镜下黏膜剥除术要求肿瘤 ≤ 2 cm, 故肿瘤大小以 2 cm 为界。参照美国癌症联合委员会(AJCC)第 8 版对所有患者进行 TNM 分期。肿瘤位置根据《日本胃癌分类》(第 2 版)^[6], 按照胃大弯和胃小弯进行三等分, 分为上 1/3、中 1/3 和下 1/3。

1.3 统计学分析 用 SPSS 21.0 统计软件进行。连续变量用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 计数资料用率表示。分类变量的比较采用卡方检验或 Fisher's 精确检验。采用 Mann-Whitney U 检验对 2 组连续变量进行比较。采用单变量 Logistic 回归分析, 评估预测队列中各变量对 EGC 淋巴结转移预测的意义。将单变量 Logistic 回归分析中 $P < 0.05$ 的所有变量纳入多变量 Logistic 回归分析, 评价淋巴结转移的独立危险因素, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。基于预测组 Logistic 回归构建模型, 并用验证组验证。绘制 ROC 曲线并计算 ROC 曲线下面积(AUC^{ROC}), 通过最大约登指数确定最佳截点计算预测组和验证组的敏感性和特异性。

2 结果

2.1 EGC 患者临床特征 EGC 患者发生淋巴结转

* 基金项目:江苏省医学重点实验室(ZDXKB2016005)。

作者简介:金菲, 1987 年生, 女, 硕士研究生, 研究方向为临床检验诊断学。

通信作者:潘世扬, 主任医师, 研究员, 博士研究生导师, E-mail: sypan@njmu.edu.cn。

率为 18.60% (32/172), 局限在黏膜层 EGC 淋巴结转移率为 6.98% (6/86), 累及黏膜下层的 EGC 淋巴结转移率为 30.23% (26/86), 黏膜下层淋巴结转移率是黏膜层的 4.33 倍。预测组和验证组淋巴结转移率分别为 16.07% (18/112) 和 23.33% (14/60), 预测组和验证组的临床病理参数和实验室指标除 Hb 外差异均无统计学意义 (P 均 >0.05), 见表 1。

表 1 预测组和验证组参数比较

临床参数	预测组	验证组	χ^2 值	P
年龄(岁)	63(58,72)	61.5(55,69)	—	0.360
性别			1.625	0.202
男	78(69.64%)	36(60.00%)		
女	34(30.36%)	24(40.00%)		
血红蛋白(g/L)	138(130,145)	133.5(119,143)	—	0.016
CEA(ng/mL)	2.13(1.53,3.36)	2.15(1.60,2.90)	—	0.868
CA19-9(U/mL)	8.30(5.67,14.43)	8.55(4.98,12.90)	—	0.447
肿瘤大小(cm)			1.602	0.206
≤2	54(48.21%)	35(58.33%)		
>2	58(51.79%)	25(41.67%)		
浸润深度			0.410	0.522
黏膜层	58(51.79%)	28(46.67%)		
黏膜下层	54(48.21%)	32(53.33%)		
分化程度			0.050	0.823
未分化	54(48.21%)	30(50.00%)		
分化	58(51.79%)	30(50.00%)		
肿瘤位置			3.344	0.188
上部	42(37.50%)	20(33.33%)		
中部	40(35.71%)	16(26.67%)		
下部	30(26.79%)	24(40.00%)		
Lauren 分型			2.497	0.287
肠型	75(66.96%)	37(61.67%)		
弥漫型	18(16.07%)	7(11.67%)		
混合型	19(16.97%)	16(26.66%)		
有无溃疡			0.161	0.689
无	34(30.36%)	20(33.33%)		
有	78(69.64%)	40(66.67%)		
脉管癌栓			0.367	0.545
是	27(24.11%)	17(28.33%)		
否	85(75.89%)	43(71.67%)		

2.2 EGC 患者淋巴结转移单变量和多变量 Logistic 分析 Logistic 单因素分析发现肿瘤大小、浸润深度、分化程度和脉管癌栓与淋巴结转移有关 ($P < 0.05$), 见表 2。但多因素分析发现, 浸润深度 ($OR = 8.975, 95\% CI: 1.653 \sim 48.712, P = 0.011$) 和脉管癌栓 ($OR = 17.178, 95\% CI: 2.336 \sim 126.304, P = 0.005$) 是淋巴结转移的独立危险因素。

2.3 EGC 淋巴结转移预测模型建立及评估 预测组经过二元 Logistic 分析得出联合预测模型为: $Logit(P) = -10.078 + 1.503 \times \text{年龄} + 0.064 \times \text{肿瘤大小} + 2.194 \times \text{浸润深度} + 0.516 \times \text{分化程度} + 2.844 \times \text{脉管癌栓}$ 即可预测淋巴结转移概率。根据预测概率制作 ROC 曲

线, 预测组和验证组 AUC^{ROC} 分别为 0.864 和 0.963, 根据最大约登指数得到预测组的敏感性和特异性为 66.67% 和 93.62%, 验证组的敏感性和特异性为 85.71% 和 95.24%。

表 2 预测组 EGC 患者的临床参数单变量 Logistic 分析结果

临床参数	单因素分析	
	$OR(95\% CI)$	P
年龄	0.626(0.444~3.848)	0.626
性别	0.655(0.504~2.973)	0.655
Hb	0.996(0.965~1.027)	0.782
CEA	0.807(0.545~1.194)	0.283
CA19-9	1.024(0.977~1.024)	0.323
肿瘤大小	3.529(1.215~10.253)	0.020
浸润深度	10.800(2.348~49.666)	0.002
分化程度	4.725(1.446~15.439)	0.010
肿瘤位置		
上部 vs 下部	0.563(0.158~2.004)	0.375
中部 vs 下部	0.409(0.116~1.439)	0.164
Lauren 分型		
肠型 vs 混合型	0.556(0.149~2.074)	0.382
弥漫型 vs 混合型	0.429(0.066~2.765)	0.373
有无溃疡	1.179(0.402~3.453)	0.765
脉管癌栓	11.429(3.682~35.471)	<0.001

3 讨论

EGC 发生淋巴结转移的独立危险因素包括肿瘤大小、浸润深度、大体分型及分化程度等^[7-8], 但由于各研究样本量不同, 结论不全相同, 且胃癌的发生、发展是遗传因素和环境因素等多因素作用的结果^[9]。本研究结果显示, EGC 患者发生淋巴结转移率为 18.60%, 与国内报道基本一致^[10], 但是略高于国外报道(约 10%)^[11], 可能与种族差异有关, 也有可能随着内镜下治疗的普及, 越来越多符合内镜治疗适应症的患者接受了治疗。二元 Logistic 回归分析显示, 浸润深度 ($OR = 8.975, 95\% CI: 1.653 \sim 48.712, P = 0.011$) 和脉管癌栓 ($OR = 17.178, P = 0.005, 95\% CI: 2.336 \sim 126.304$) 是 EGC 患者淋巴结转移的独立危险因素。局限在黏膜层 EGC 淋巴结转移率为 6.98% (6/86), 累及黏膜下层的 EGC 淋巴结转移率为 30.23% (26/86), 累及黏膜下层的肿瘤发生淋巴结转移率是黏膜层的 4.33 倍, 与报道基本一致^[12]。肿瘤浸润越深越增大淋巴结转移的风险, 可能是浸润较深者肿瘤侵袭性强, 癌细胞极易侵入黏膜下层淋巴管发生转移^[13]。Li 等^[14]的一项包括 EGC 和进展期胃癌在内的研究显示, 胃癌浸润越深越容易发生脉管癌栓, 胃壁的黏膜下层含有丰富的脉管系统, 当肿瘤细胞侵及黏膜下层时, 癌细胞侵入脉管系统形成癌栓。脉管癌栓与淋巴结转移有着密

切的关系。本研究也证实了脉管癌栓是胃癌淋巴结转移的高度危险因素。张殿彩等^[15]研究发现脉管癌栓的形成与肿瘤组织分化程度、淋巴结转移数目有关,分化程度越低、淋巴结转移数目越多,形成脉管癌栓的风险越高。

值得注意的是,对于肿瘤大小和肿瘤分化程度是否是影响 EGC 淋巴结转移的独立危险因素,尚无确切定论^[11-12]。本研究发现,肿瘤大小和分化程度与淋巴结转移有关,但都不是 EGC 患者淋巴结转移的独立危险因素。但本研究样本量偏少,还有待于增加样本量以进一步验证。

4 参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, *et al.* Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] 廖专,孙涛,吴浩,等.中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见(2014年4月·长沙)[J].胃肠病学,2014,19(7):408-427.
- [3] Wang Z, Ma L, Zhang XM, *et al.* Risk of lymph Node metastases from early gastric cancer in relation to depth of invasion: Experience in a single institution[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(13): 5371-5375.
- [4] Sun K, Chen S, Ye J, *et al.* Endoscopic resection versus surgery for early gastric cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Digestive Endoscopy, 2016, 28(5): 513-525.
- [5] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014(ver.4)[J].Gastric Cancer, 2017, 20(1): 1-19.
- [6] Hermanek P. The second English edition of the Japanese Classification of Gastric Carcinoma. A Western commentary[J]. Gastric Cancer, 1999, 2(1): 79-82.
- [7] Pelz J, Merkel S, Horbach T, *et al.* Determination of nodal status and treatment in early gastric cancer[J]. Ejsso, 2004, 30(9): 935-941.
- [8] 高源,彭贵勇.早期胃癌淋巴结转移规律的临床病理因素研究[J].中华消化内镜杂志,2020,31(4):257-261.
- [9] 王倩,张小珍,王姣,等.中国人群 ERCC5 基因多态性与胃癌易感相关性研究的荟萃分析[J].临床检验杂志,2016,34(11):869-875.
- [10] 张文静,吴克俭,谭宁平.早期胃癌淋巴结转移的危险因素及预后分析[J].中国中西医结合消化杂志,2020,28(5):331-337.
- [11] Kim SM, Lee H, Min B, *et al.* A prediction model for lymph node metastasis in early-stage gastric cancer: Toward tailored lymphadenectomy[J]. J Surg Oncol, 2019, 120(4): 670-675.
- [12] 李华,刘登湘,霍志斌,等.未分化型早期胃癌淋巴结转移的危险因素与内镜下治疗的探讨[J].中国研究型医院,2017,4(6):28-32.
- [13] Akashi Y, Noguchi T, Nagai K, *et al.* Cytoarchitecture of the lamina muscularis mucosae and distribution of the lymphatic vessels in the human stomach[J]. Med Mol Morphol, 2011, 44(1): 39-45.
- [14] Li P, He HQ, Zhu CM, *et al.* The prognostic significance of lymphovascular invasion in patients with resectable gastric cancer: a large retrospective study from Southern China[J]. BMC Cancer, 2015, (15): 370.
- [15] 张殿彩,李强,杨力,等.影响 1260 例胃癌脉管癌栓形成的临床病理因素分析[J].中华消化外科杂志,2017,16(3):269-274.

(收稿日期:2020-08-27)

(本文编辑:王海燕)