

基于淋巴结比率改良 TNM 分期预测模型在胃癌中的应用价值

黄泽平^{1*}, 沈渭奇², 田琦民², 曾祥挺^{1,2}, 李梅¹, 汪文杰¹, 陈康¹, 姚亚东¹

1. 兰州大学第二医院 普通外科三病区(胃肠外科), 甘肃 兰州 730030

2. 兰州大学第二临床医学院, 甘肃 兰州 730030

【摘要】 目的 评估基于淋巴结比率(LNR)所建立的新的 rAJCC TNM 分期预测模型(rAJCC 分期系统)在临床中的应用价值。方法 收集兰州大学第二医院诊断为非转移性胃癌并进行了 D2 淋巴结清扫术的患者数据, 分别利用 AJCC 及 rAJCC 分期系统对患者进行分期并比较, 评估 rAJCC 的 rN 分期与第八版 AJCC 分期的每个 N 分期对患者预后的影响。结果 以 LNR 截点重新定义 AJCC N 分期, rN₀、rN₁、rN₂、rN_{3a} 和 rN_{3b} 对应的 5 年 OS 率分别为 71.9%、56.6%、52.3%、34.3% 和 33.1% (log-rank 检验 $P < 0.01$), 而 rAJCC rN 分期各期患者的 5 年 OS 率分别为 84.6% (r I A 期)、77.4% (r I B 期)、43.8% (r II A 期)、71.1% (r II B 期)、37.4% (r III A 期)、56.3% (r III B 期) 和 27.4% (r III C 期) (log-rank 检验 $P < 0.001$), rAJCC 分期系统的判别能力和预后同质性同比均优于第八版 AJCC 分期。结论 基于 LNR 的新的 rAJCC TNM 分期预测模型在胃癌患者的分期及对患者的预后预测能力上具有一定优势, 对胃癌患者的临床管理具有指导意义。

【关键词】 胃癌; 淋巴结比率; 淋巴结分期; 总生存期; 预后

Application study of a modified TNM stage prediction model based on the lymph node ratio in gastric cancer

Huang Zeping^{*}, Shen Weiqi², Tian Qimin², Zeng Xiangting¹, Li Mei¹, Wang Wenjie¹, Chen Kang¹, Yao Yadong¹

1. Department of General Surgery, Lan Zhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, Gansu, China;

2. The second Clinical Medical College, Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu, China

*Corresponding author: Huang Zeping, E-mail: Ldyy_huangzp@lzu.edu.cn

【Abstract】 **Objective** Evaluate the application value in the clinical practice of the new rAJCC TNM prediction model (rAJCC staging system). **Method** Collect the data from the patients diagnosed with non-metastatic gastric cancer in the Second Hospital of Lanzhou University after D2 lymph node dissection. Patients were staged and compared by the AJCC and rAJCC staging systems respectively. Assess the prognostic impact of each N stage in the new rAJCC stage and the eighth edition AJCC. **Result** According to the LNR cut-off point, the rAJCC staging rate was 71.9%, 56.6%, 52.3%, 34.3%, and 33.1% (log), and the corresponding 5-year OS rates of rN₀, rN₁, rN₂, rN_{3a}, and rN_{3b} were 71.9%, 56.6%, 52.3%, 34.3%, and 33.1%, respectively. -rank test $P < 0.01$). Based on rN staging, the 5-year OS rates of patients in each stage of rAJCC are 84.6% (r I A stage), 77.4% (r I B stage), 43.8% (r II A stage), 71.1% (r II B stage), 37.4% (r III A stage), 56.3% (r III B stage) and 27.4% (r III C stage) (log-rank test $P < 0.001$). The distinguishing ability and prognostic homogeneity of rAJCC staging are better than those of the eighth edition of AJCC staging. **Conclusion** The rAJCC TNM prediction model based on LNR performs well in the prognosis prediction and evaluation of gastric cancer patients and is instructive for the clinical management of gastric cancer patients.

【Key words】 Gastric cancer; Lymph node ratio; Lymph node staging; Overall survival; Prognosis

基金项目: 兰州市科技计划项目(2020-ZD-88), 兰州大学第二医院“萃英学子科研培育计划”(CYXZ2020-16), 兰州大学第二医院萃英科技创新计划(CY2019-BJ06), 甘肃省高等学校创新基金项目(2020B-048), 甘肃省自然科学基金项目(21JR11RA126)

* 通信作者: 黄泽平, E-mail: Ldyy_huangzp@lzu.edu.cn

胃癌在全球恶性肿瘤中发病率居第5位,死亡率居第4位。2020年,胃癌发病率和死亡率在中国恶性肿瘤中均排在第三,其新发病例达48万,约占全国癌症病例的10.5%^[1]。胃癌在我国的发病率和死亡率较高,临床上难以完全治愈,只有对早期胃癌患者进行根治性手术切除才能有效控制病情^[2],但对进展期胃癌患者,手术治疗效果欠佳且易预后不良^[3-4]。因此,临床当中需要有准确的胃癌分期系统对患者的预后预测和临床治疗进行指导。

当前,胃癌最常用的临床和预后分期预测模型是美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)提出的第八版肿瘤淋巴结转移分期(tumor node metastasis classification, TNM)系统^[5]。然而,AJCC分期中的淋巴结N分期仅依据评估淋巴结数量对患者进行分期,未能考虑到清扫淋巴结总数对预后结果的影响,其结果易被手术医生的技术、病理医生的读片经验及其他不可避免的情况干扰,导致临床中有10%~25%的胃癌患者在分期中被错误的“升级或降级”^[6]。为了解决这个问题,我们引入了淋巴结比率对AJCC N分期进行改良。淋巴结比率(lymph node ratio, LNR)是转移性区域淋巴结数目(peripijeral lymph node, PLN)与所检查的总淋巴结计数(examined lymph node, ELN)之比,其与包括胃癌在内的多种肿瘤的预后相关^[7-8],是一种简单可重复的预后预测指标^[9]。

在前期研究中,我们利用美国监测、流行病学和最终结果(Surveillance, Epidemiology, and End Results SEER)数据库对胃癌患者数据进行建模,基于LNR对AJCC分期中的N分期进行改良,建立了改良后新的rAJCC TNM分期预测模型(rAJCC分期系统)并取得了一定成果^[10-11]。本研究旨在利用兰州大学第二医院诊断为非转移性胃癌并进行D2淋巴结清扫术的患者数据,进一步评价rAJCC TNM预测模型在胃癌患者的预后预测和临床治疗当中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本次研究收集了2012年12月至2014年7月在兰州大学第二医院诊断为非转移性胃癌并进行D2淋巴结清扫术的患者信息,统计了患者的年龄、性别、诊断时间、肿瘤部位、肿瘤分期等临床病理和人口学信息,并对所研究患者进行

了随访。研究对象入组标准为:病理诊断为IA~III C期胃腺癌;行胃癌R0切除术;随访数据齐全。排除标准为:术后90 d内死亡者;残存肉眼或镜下可见肿瘤者;进行过新辅助化疗者。

1.2 统计学方法 本研究使用描述性统计方法总结患者的临床特征,等级数据以四分位数形式展示,主要研究终点为总生存期(overall survival, OS),即患者从确诊胃癌时起存活的总时间,并采用Kalpan-Meier法比较各组的OS率(OS率以百分比和95%CI展示)。统计分析软件采用SPSS 20.0及SAS 9.3。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.3 数据分析 结合前系列研究^[12],我们通过递归分割法确定了LNR截点,确立了基于LNR的rN分期,并用相应的rN分期取代第八版AJCC分期中的N分期建立了改良后的rAJCC分期系统。我们使用改良后的rAJCC分期系统将纳入研究的患者重新分组、比较第八版AJCC分期系统和改良后的rAJCC分期系统在判别和预后同质性方面的效能差异,并利用一致性指数(concordance index, C-指数)及Akaike信息准则(akaike information criterion, AIC)量化两个分期系统的判别能力:C-指数越高或AIC值越低,则分期系统的判别能力越强。同时,我们采用卡方检验对两种分期系统的预后同质性进行评价(似然比值越大,分期系统的预后同质性越好),并采用分层生存分析评估rAJCC分期中的rN分期与第八版AJCC的每个N分期对预后的影响(纳入亚组病例数 > 20)。

2 结果

2.1 统计结果 本次研究最终共纳入665例患者数据,其基本临床特征及数据见表1。按照第八版AJCC分期标准, T_3 和 T_4 期胃癌(68.1%,453/665)占大多数,淋巴结阳性率65%(442/665)。大部分患者送检淋巴结数目大于15枚(63.3%,421/665),中位LNR值为0.2(四位分位数间距0~0.5)。纳入患者的5年OS率为65.7%(95%CI 63.1%~73.5%)。

根据前期研究所得LNR截点0.03、0.08、0.3和0.7^[12],我们将rN分期分为以下五组:rN₀(LNR < 0.03)、rN₁(0.03 $< LNR < 0.08$)、rN₂(0.08 $< LNR < 0.3$)、rN_{3a}(0.3 $< LNR < 0.75$)和rN_{3b}(LNR > 0.75),然后以rN分期取代对应的第八版AJCC N分期,获得改良后的rAJCC分期系统:r I A期、r I B期、

表1 兰州大学第二医院胃癌患者基线特征

| 变量名 | 病例[例(%)] |
|-----------------|-----------|
| 年龄 | |
| <60岁 | 407(61.2) |
| ≥60岁 | 258(38.8) |
| 性别 | |
| 男 | 509(76.5) |
| 女 | 156(23.5) |
| 肿瘤部位 | |
| 近1/3 | 91(13.7) |
| 中1/3 | 333(50.1) |
| 远1/3 | 240(36.1) |
| 不明 | 1(0.2) |
| 肿瘤分级 | |
| 1~2 | 410(61.7) |
| 3~4 | 254(38.2) |
| 不明 | 1(0.2) |
| 脉管侵犯 | |
| 无 | 192(28.9) |
| 有 | 473(71.1) |
| 神经侵犯 | |
| 无 | 297(44.7) |
| 有 | 367(55.2) |
| 不明 | 1(0.2) |
| pT分期 | |
| T ₁ | 71(10.7) |
| T ₂ | 104(15.6) |
| T ₃ | 37(5.6) |
| T _{4a} | 286(43.0) |
| T _{4b} | 167(25.1) |
| pN分期 | |
| N ₀ | 233(35.0) |
| N ₁ | 103(15.5) |
| N ₂ | 123(18.5) |
| N _{3a} | 148(22.3) |
| N _{3b} | 58(8.7) |
| pTNM分期 | |
| I A | 54(8.1) |
| I B | 72(10.8) |
| II A | 28(4.2) |
| II B | 94(14.1) |
| III B | 169(25.4) |
| III A | 152(22.9) |
| III C | 96(14.4) |
| 送检淋巴结数目 | |
| <15枚 | 244(36.7) |
| ≥15枚 | 421(63.3) |

r II A期、r II B期、r III A期、r III B期和r III C期。

2.2 不同淋巴结分期的预后预测效能 第八版AJCC N分期的预后预测效能见图1。其中5个N分期(N₀~N_{3b})的5年OS率分别为72.3%、50.0%、45.3%、36.2%和36.7%(log-rank检验P<0.001,图1A)。

根据LNR截点重新定义rN分期^[12],可得到5个rN分期。其中rN0期、rN1期、rN2期、rN3a期和rN3b期分别有234(35.2%)、36(5.4%)、151(22.7%)、167(25.1%)和77(11.6%)例患者。其对应的5年OS率分别为71.9%、56.6%、52.3%、34.3%和33.1%(log-rank检验P<0.01,图1B)。

对rN分期和第八版AJCC N分期的判别能力进行比较,可以发现rN分期的C-指数(0.619,95%CI 0.602~0.636),在数值上优于第八版AJCC N分期(0.610,95%CI 0.590~0.633)。并且在AIC(3181.3比3158.7)和似然比卡方检验(52.3比47.5)方面,rN分期同样优于第八版AJCC N分期。

2.3 两个分期系统预后预测效能比较 将兰州大学第二医院数据库中的患者按改良的分期进行重新分组,共可得r I A期54例(8.1%)、r I B期69例(10.4%)、r II A期21例(3.2%)、r II B期94例(14.1%)、r III A期166例(25.0%)、r III B期141例(21.2%)和r III C期120例(18.0%)。

分别采用第八版AJCC分期系统和rAJCC分期系统对患者进行分期,患者5年OS率见表2。两种分期系统的预后预测效能见图2(log-rank检验P<0.001)。

比较二者的判别能力,第八版AJCC分期系统的C-指数为0.631(95%CI 0.607~0.648),rAJCC分期系统的C-指数为0.643(95%CI 0.626~0.660),因此可以认为rAJCC分期系统的判别能力优于第八版AJCC分期系统。同时根据AIC(3161.2比3166.8)和似然比卡方检验(76.4比70.8),可以认为rAJCC分期系统同样优于第八版AJCC分期系统。

3 讨论

准确的分期对判断胃癌患者预后和制定治疗

表2 第八版AJCC分期和改良后rAJCC分期的5年总生存率对比

| 项目 | pTNM分期 | | | | | | |
|-----------------|--------|------|------|------|-------|-------|-------|
| | I A | I B | II A | II B | III A | III B | III C |
| AJCC 5年总生存率(%) | 84.6 | 76.2 | 51.8 | 69.1 | 37.6 | 52 | 28.5 |
| rAJCC 5年总生存率(%) | 84.6 | 77.4 | 43.8 | 71.1 | 37.4 | 56.3 | 27.4 |

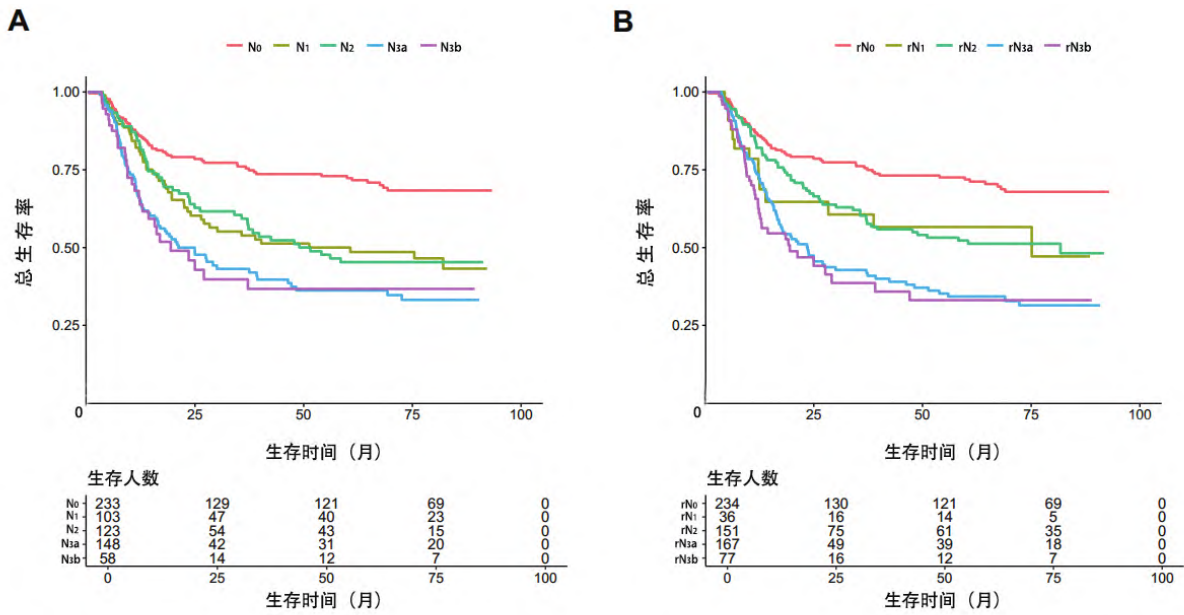


图1 兰州大学第二医院胃癌患者总生存曲线

注:A,AJCC 8版N分期;B,rN分期。

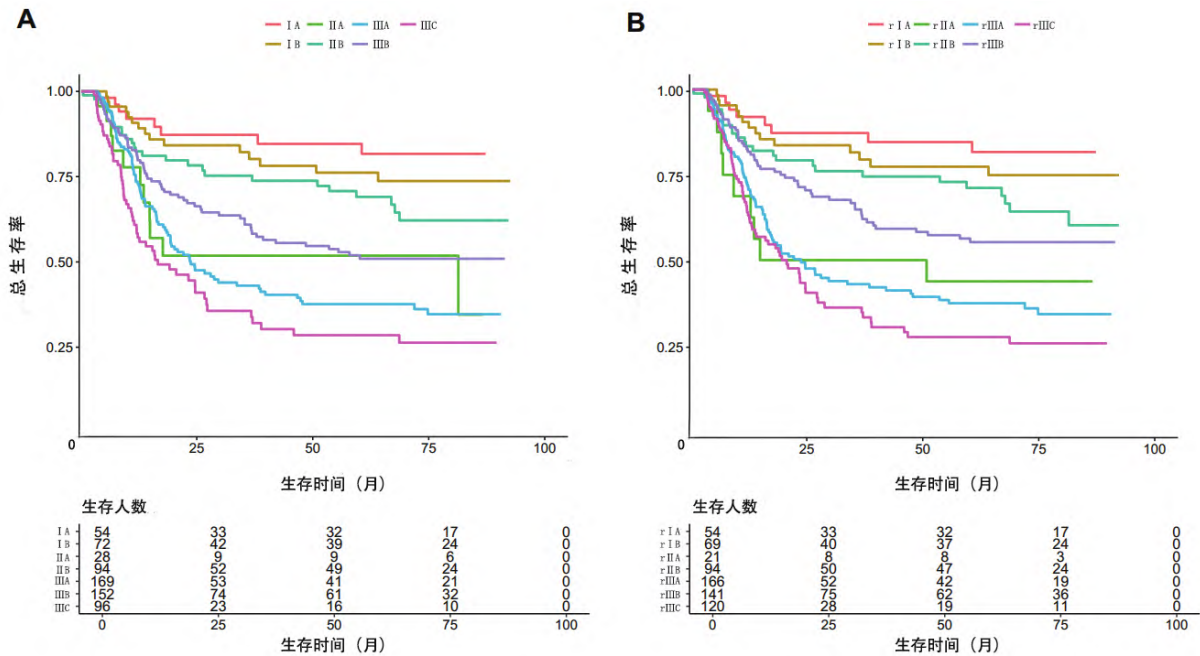


图2 兰州大学第二医院胃癌患者总生存曲线

注:A,AJCC 8版分期;B,rAJCC分期。

计划及随访至关重要。现有研究成果表明,在胃癌AJCC分期中当送检淋巴结数目(ELN)超过15枚时,第八版AJCC分期系统的预后预测效果要优于第七版,但是,当ELN少于15枚时,其预后预测效果并无明显差异^[13]。因此,对于检出淋巴结少于15枚的患者,我们需要寻找一个新的预测指标来更好地指导其临床治疗方案及预测预后管理,而

相关研究也提示LNR作为一个独立的预后因素,可以有效地减少对患者的错误分期^[14-15]。

本研究评价了基于LNR改良后的rAJCC TNM分期预测模型(rAJCC分期系统)对胃癌患者的预后预测效能及其在临床中的应用价值。研究结果显示,就判别能力和预后同质性方面而言,基于LNR的rAJCC分期系统要优于第八版AJCC分期

系统,其中 rAJCC 分期系统的判别能力仅略好于第八版 AJCC 分期系统,但预后同质性远优于第八版 AJCC 分期系统。与第八版 AJCC 分期系统相比,rAJCC 分期系统在预后准确性方面的优势主要源于 LNR 的额外预后价值,因为它同时反映了 PLN 和 ELN 总数,而在患者的预后预测管理中,PLN 及 ELN 均为胃癌患者重要的独立预后因素。在本次研究中,有 36.7%(244/665)的患者在 D2 淋巴结切除术中检出的淋巴结总数少于 15 枚,其 ELN 总数不充分可能导致对其错误的临床分期,而应用 LNR 则可以提高行手术治疗的胃癌患者的分期准确性,从而提供更个体化的术后治疗方案以提高患者的生存率。

过去有研究采用可结合各种预后因素信息的预后预测列线图(Nomogram)为患者选择合适的辅助治疗手段来降低过度治疗的可能性^[16],但操作相对复杂,不便使用。而 rAJCC TNM 分期预测模型不仅具有列线图的优点,且其与第八版 AJCC TNM 分期一样具备操作简洁方便的优势,在实际操作中可以改善患者预后表现评估效果而不会增加操作复杂性,因此在临床上具有可行性,可避免预后良好的患者进行过度治疗,也可指导临床为生存机会较低的患者提供更具可行性的治疗方案。

本研究的局限性在于:由于各种原因如技术的差距、外科医生的经验不足或标本淋巴结过小所导致的检查淋巴结数量减少会对 ELN 总数产生影响。准确的 PLN 数据与 ELN 总数挂钩,当 ELN 较低时,PLN 也会随之变化,导致 LNR 数值出现波动,影响对患者预后情况的判断。

综上所述,我们通过收集兰州大学第二医院的胃癌患者临床数据,评价了基于 LNR 改良后的 rAJCC TNM 分期预测模型在临床当中的应用价值,证实其在胃癌患者的分期判别及患者的预后预测能力上具有优越性,对胃癌患者的临床管理具有指导意义。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics 2020 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249.
- [2] MOCAN L. Surgical Management of Gastric Cancer: A Systematic Review [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(12): 2557.
- [3] DEGIULI M, SASAKO M, PONTI A, et al. Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer [J]. *Br J Surg*, 2014, 101(2): 23–31.
- [4] 朱晓峰, 黄海鹏, 熊文俊, 等. 胃癌 D2 根治术后大出血的临床分析[J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2020, 12(1): 26–30.
- [5] JOHNSTON FM, BECKMAN M. Updates on Management of Gastric Cancer [J]. *Curr Oncol Rep*, 2019, 21(8): 67.
- [6] PEDRAZZANI C, SIVINS A, ANCANS G, et al. Ratio between metastatic and examined lymph nodes (N ratio) may have low clinical utility in gastric cancer patients treated by limited lymphadenectomy: results from a single-center experience of 526 patients [J]. *World Journal of Surgery*, 2010, 34(1): 85–91.
- [7] 周志豪, 王志雄, 黄嘉华, 等. D2+淋巴结清扫术在进展期下 1/3 胃癌的预后价值 [J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2021, 13(3): 199–202, 236.
- [8] ELSHAER M, GRAVANTE G, KOSMIN M, et al. A systematic review of the prognostic value of lymph node ratio, number of positive nodes and total nodes examined in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Ann R Coll Surg Engl*, 2017, 99(2): 101–106.
- [9] JIN ML, GONG Y, PEI YC, et al. Modified lymph node ratio improves the prognostic predictive ability for breast cancer patients compared with other lymph node staging systems [J]. *Breast*, 2020, 49: 93–100.
- [10] HUANG ZP, CHEN Y, ZHANG W, et al. Modified Gastric Cancer AJCC Staging with a Classification Based on the Ratio of Regional Lymph Node Involvement: A Population-Based Cohort Study [J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(5): 1480–1487.
- [11] HUANG ZP, ZHANG WJ, WANG ZX, et al. Prognostic Performance of Three Lymph Node Staging Systems in Patients After D2 Lymphadenectomy for Gastric Cancer [J]. *International Surgery*, 2020.
- [12] 黄泽平. 基于淋巴结比率的胃癌预后模型构建及免疫检查点 VTCN1 在胃癌靶向治疗和癌变中的作用及机制研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2021.
- [13] ZHU J, XUE Z, ZHANG S, et al. Integrated analysis of the prognostic role of the lymph node ratio in node-positive gastric cancer: A meta-analysis [J]. *Int J Surg*, 2018, 57: 76–83.
- [14] SORAN A, OZMEN T, SALAMAT A, et al. Lymph Node Ratio (LNR): Predicting Prognosis after Neoadjuvant Chemotherapy (NAC) in Breast Cancer Patients [J]. *Eur J Breast Health*, 2019, 15(4): 249–255.
- [15] SHETIHWY M, EALAFY AF, ELDAMSHETY O, et al. The Prognostic Significance of Lymph Node Status and Lymph Node Ratio (LNR) on Survival of Right Colon Cancer Patients: a Tertiary Center Experience [J]. *J Gastrointest Cancer*, 2021, 52(3): 1010–1015.
- [16] YUAN SQ, WU WJ, QIU MZ, et al. Development and Validation of a Nomogram to Predict the Benefit of Adjuvant Radiotherapy for Patients with Resected Gastric Cancer [J]. *J Cancer*, 2017, 8(17): 3498–3505.