

· 论著 ·

胃癌根治术后肺转移的危险因素分析

吕为良*

永城市人民医院普外科二病区 (河南 商丘 476600)

【摘要】目的 分析胃癌根治术后肺转移的危险因素。**方法** 纳入2016年1月至2020年4月在我院收治的胃癌根治术后发生肺转移患者46例(转移组)与术后未发生肺转移125例患者(未转移组),收集患者年龄、发病部位、肿瘤直径、术前TNM分期、病理学类型、浸润深度(T分期)、N分期、术前肿瘤标志物水平、淋巴结清扫程度、术后辅助化疗及其周期、辅助放疗等临床资料,并进行分析。**结果** 单因素组间比较结果显示,胃癌根治术后肺转移与患者年龄、发病部位、肿瘤直径、TNM分期、浸润深度、N分期均有关($P<0.05$),而与性别、病理学类型、术前血清肿瘤标志物、淋巴结清扫程度、术后辅助化疗及周期、辅助放疗无关($P>0.05$); Logistic回归分析结果显示发病部位、浸润深度、N分期为影响胃癌根治术后肺转移的高风险因素($P<0.05$)。**结论** 近端1/3处胃癌、浸润深度 T_3+T_4 期及 N_{2-3} 期为影响胃癌根治术后发生肺转移的独立危险因素,值得临床重点关注。

【关键词】 胃癌; 肺转移; 年龄; 原发部位; 浸润深度; 淋巴转移

【中图分类号】 R735.2

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2021.05.029

Analysis of Risk Factors for Lung Metastasis after Radical Resection of Gastric Cancer

LYU Wei-liang*

Second Ward of General Surgery, Yongcheng People's Hospital, Shangqiu 476600, Henan Province, China

Abstract: Objective Analysis of risk factors for lung metastasis after radical resection of gastric cancer. **Methods** To enroll 46 patients (metastasis group) with lung metastasis after radical gastric cancer who were admitted to our hospital from January 2016 to April 2020. After 125 patients without lung metastasis (non-metastasis group), the patient's age, location of onset, tumor diameter, preoperative TNM stage, pathological type, depth of invasion (T stage), N stage, preoperative tumor marker level, Clinical data such as the degree of lymph node dissection, postoperative adjuvant chemotherapy and its cycle, adjuvant radiotherapy and other clinical data were analyzed. **Results** A univariate comparison between the metastatic group and the non-metastatic group showed that lung metastasis after radical gastric cancer surgery was related to the patient's age and incidence Location, tumor diameter, TNM stage, depth of invasion, N stage are all related ($P<0.05$), but not related to gender, pathological type, preoperative serum tumor markers, degree of lymph node dissection, postoperative adjuvant chemotherapy and cycle, adjuvant radiotherapy ($P>0.05$); Logistic regression analysis showed that the location, depth of invasion, and N stage were high-risk factors for lung metastasis after radical resection of gastric cancer ($P<0.05$). **Conclusion** proximal 1/3 of gastric cancer, depth of invasion T_3+T_4 stage and N_{2-3} stage are independent risk factors that affect the occurrence of lung metastasis after radical gastric cancer surgery, which deserves clinical attention.

Keywords: Gastric Cancer; Lung Metastasis; Age; Primary Site; Depth of Invasion; Lymphatic Metastasis

我国年新发胃癌病例约48万,占癌症总量的10.8%,位列前三^[1]。胃癌根治术是目前早期胃癌治愈的唯一手段,使胃癌患者病死率明显下降^[2]。但文献报道显示,胃癌根治术后发生肺转移概率为1.3%~3.8%,约占所有转移病例的40%^[3-4]。胃癌术后肺癌转移患者预后差,3年生存率不足4%^[5],而肺转移的临床特征不显著,且尚缺乏肺转移诊断的特异性指标,易延误治疗时间。但目前胃癌根治术患者术后发生肺转移危险因素的研究报道较少。为此,本研究分析胃癌根治术后发生肺转移的危险因素,以期能为术后肺转移的防治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2016年1月至2020年4月在我院收治的胃癌根治术后发生肺转移患者46例的病例资料,设为转移组。纳入标准:术前经胃镜活检病理、术后病理检查证实为胃癌;术前TNM分期 I~III;经CT、PET-CT等检查排除肺转移。排除标准:合并其他恶性肿瘤;胃癌复发者;术前

接受放化疗;病历资料不完整。另选取同期于我院接受胃癌根治术未发生肺转移125例患者,设为未转移组,该组纳排标准同转移组,术后随访时间为3~5年,中位随访时间42个月。其中转移组男27例,女19例,年龄35~89岁,平均年龄(67.50±5.27)岁,平均手术时间(204.34±19.89)min,平均术中出血量(185.20±16.94)mL;未转移组男73例,女52例,年龄32~86岁,平均年龄(67.27±5.80)岁,平均手术时间(202.46±18.65)min,平均术中出血量(192.43±15.27)mL。两组患者性别、年龄、手术时间及术中出血量等资料的差异无统计学意义($P>0.05$),具可比性。

1.2 研究方法 所有患者均按《腹腔镜胃癌手术指南》^[6]进行手术,参照《胃癌治疗指南》^[7]行淋巴结清扫;收集两组患者临床资料,包括年龄、发病部位、肿瘤直径、术前TNM分期、病理学类型、浸润深度(T分期)、N分期、术前肿瘤标志物水平、淋巴结清扫程度、术后辅助化疗及其周期、辅助放疗。

【第一作者】 吕为良,男,副主任医师,主要研究方向:普外科疾病诊治。E-mail: 126280151@qq.com

【通讯作者】 吕为良

1.3 统计学方法 采用SPSS 22.0进行分析, 计量数据用($\bar{x} \pm s$)描述, 组间比较为独立样本t检验。计数资料采用[n(%)]表示, 采用 χ^2 检验, 等级资料采用非参数检验(秩和检验)。危险因素分析采用Logistic回归分析, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 转移组患者临床特征 转移组46例患者中, 15例(32.61%)患者临床表现咳嗽、胸闷或胸痛等, 其余均无明显症状。经血清肿瘤标志物水平异常或胸部X线片检查发现:

肺转移部位: 双肺转移22例(47.83%)、左肺14例(30.43%)、右肺10例(21.74%)。肺转移时间: 在术后第1年内发生24例(52.17%)、术后第2年发生8例(17.39%), 术后第3~5年发生14例(30.43%)。

2.2 胃癌根治术后肺转移危险因素分析 转移组与未转移组进行单因素组间比较结果显示, 胃癌根治术后肺转移与患者年龄、发病部位、肿瘤直径、TNM分期、浸润深度、N分期均有关($P < 0.05$), 而与性别、病理学类型、术前血清肿瘤标志物、淋巴结清扫程度、术后辅助化疗及周期、辅助放疗无关($P > 0.05$), 见表1。

表1 胃癌根治术后肺转移单因素分析结果[n(%)]

临床参数		转移组(n=46)	未转移组(n=125)	χ^2/Z	P
性别(例)	男	27(58.70)	73(58.40)	0.761	0.250
	女	19(41.30)	52(41.60)		
年龄(岁)	≥60	29(63.04)	47(37.60)	5.294	0.016
	<60	17(36.96)	78(62.40)		
发病部位	近端1/3处	26(56.52)	23(18.40)	5.347	0.024
	中端1/3处	11(23.91)	49(39.20)		
	远端1/3处	9(19.57)	53(42.40)		
肿瘤直径(mm)	<49	17(36.96)	74(59.20)	7.167	<0.001
	≥49	29(63.04)	51(40.80)		
TNM分期(AJCC第7版)	I期	0	10(8.00)	4.953	0.017
	II期	10(21.74)	50(40.00)		
	III期	36(78.26)	65(52.00)		
病理学类型	普通腺癌	41(89.13)	113(90.40)	1.561	0.339
	黏液腺癌	3(6.52)	7(5.60)		
	印戒细胞癌	2(4.35)	5(4.00)		
浸润深度	T _{1b} +T ₂	3(6.52)	27(21.60)	4.076	0.018
	T ₃ +T ₄	43(93.48)	98(78.40)		
N分期	N ₀₋₁	13(28.26)	79(63.20)	5.841	0.010
	N ₂₋₃	33(71.74)	46(36.80)		
术前血清肿瘤标志物	正常	12(26.09)	60(48.00)	1.320	0.169
	异常	34(73.91)	65(52.00)		
淋巴结清扫程度	D2清扫	20(43.48)	55(44.00)	0.094	0.548
	<D2清扫	26(56.52)	70(56.00)		
术后辅助化疗	SOX方案	31(67.39)	93(74.40)	1.008	0.319
	XELOX方案	15(32.61)	32(25.60)		
辅助化疗周期数	≤4	12(26.09)	34(27.20)	2.374	0.097
	>4	34(73.91)	91(72.80)		
辅助放疗	是	1(2.17)	5(4.00)	0.331	0.565
	否	45(97.83)	120(96.00)		

2.3 胃癌根治术后肺转移危险因素的Logistic回归分析 以胃癌根治术后肺转移为因变量(否=0, 是=1), 以上述单因素分析中有统计学差异的临床参数为多因素分析自变量, 各自

变量赋值见表2, 进行Logistic回归分析结果显示发病部位、浸润深度、N分期为影响胃癌根治术后肺转移的高风险因素($P < 0.05$), 见表3。

表2 多因素Logistic分析各自变量赋值情况

变量名	赋值情况
年龄	<60岁=0, ≥60岁=1
发病部位	近端1/3处=0, 中端1/3处=1, 远端1/3处=2
肿瘤直径	<49mm=0, ≥49mm=1
TNM分期	I期=0, II期=1, III期=2
浸润深度	T _{1b} +T ₂ =0, T ₃ +T ₄ =1
N分期	N ₀₋₁ =0, N ₂₋₃ =1

表3 胃癌根治术后肺转移危险因素的Logistic回归分析

因素	回归系数	标准误	Wald值	P	OR	95%置信区间	
						上限	下限
年龄	0.916	0.380	1.253	0.130	0.735	0.613	1.082
发病部位	1.762	0.312	4.573	0.015	4.523	2.563	2.571
肿瘤直径	0.624	0.574	1.342	0.428	0.576	0.175	0.573
TNM分期	0.652	0.248	0.575	0.543	0.375	0.143	1.935
浸润深度	1.505	0.325	2.351	0.025	1.227	1.260	1.305
N分期	2.234	0.805	7.524	0.013	8.342	0.253	0.751

本研究中转移组在术后第1、2、3~5年内肺转移发生率依次为52.17%、17.39%、30.43%，且67.39%患者发生肺转移时无明显症状，与文献报道结果一致^[12]。提示胃癌根治术后1~2年内应加强肺转移早期监控，严格随访和定期复查，结合胸部X线片和血清肿瘤标志物及时进行筛查。本研究分析发现，60岁以上胃癌患者较低于60岁患者术后肺转移发生风险显著增高，而Logistic回归分析发现年龄并非影响胃癌根治术后肺转移的独立危险因素，与相关文献报道结果一致^[13]。但刘丹等^[14]认为年龄为胃癌根治术后肺转移的唯一独立预测因子。胃癌发病人群趋于老年化，老年人群机体免疫功能降低，肺功能下降，加之长期的癌症高能量消耗，易使患者术后机体恢复慢，导致术后肺转移病例增多；同时，年龄为非小细胞肺癌发病的高风险因素，而转移性肺癌和原发肺癌鉴别困难，也可能是造成转移组患者年龄趋于高龄化的原因之一。本研究结果显示，发病部位、浸润深度、N分期为影响胃癌根治术后肺转移的高风险因素，与研究报道结果一致^[15]。胃体不同部位发病率存在较大差异，其中贲门癌发病率高，而随着年龄增大，胃底黏膜腺体逐渐萎缩，食管胃交界向上移行，导致进食后排空时间延长，残留胃癌细胞易侵入食管下段黏膜下静脉丛，再经体循环、肺循环定植于肺部。同时，本研究发现胃癌间质浸润深度T₃+T₄是术后发生肺癌转移的高风险因素，与文献报道相符^[16]。研究认为，随着肿瘤间质浸润深度增加，胃癌根治术中病灶组织清除难度越大，且浸润越深，胃癌组织中缺氧诱导因子1 α 等基因表达增强，更有利于胃癌细胞侵袭和转移^[17]。同时，肿瘤组织浸润过程中易侵犯神经鞘或神经束，而神经鞘、血管及淋巴管相互连接形成通路，胃癌细胞易渗入该通路扩散至肺部^[18]。这个也提

3 讨论

我国为胃癌高发国家，胃癌根治术作为早期胃癌治疗的主要手段，能改善患者预后，但术后复发转移是影响患者预后的主要因素^[8]。研究发现，胃癌转移方式主要有直接浸润邻近部位、血行转移及淋巴转移等方式，由于肺部为血液系统和淋巴系统的聚集处，胃癌细胞易侵入血管或淋巴管系统而转移至肺部，使肺部成为胃癌的主要转移器官^[9-10]。但肺转移癌早期症状不典型，且缺乏有效的治疗手段，胃癌肺转移患者的中位生存时间仅7个月^[11]。因此，明确影响胃癌根治术后肺转移影响因素对预后评估具有重要意义。

示对于间质浸润深度胃癌患者应更加严密地制定手术方案，并可通过多靶点阻断转移途径，降低肺转移风险。本研究也发现，N₂₋₃期胃癌患者肺癌转移率明显高于N₀₋₁期患者，但两组术中淋巴清扫程度无明显差异，表明扩大淋巴结清扫范围未能使术后肺转移风险降低。淋巴侵袭是胃癌转移的重要途径，胃癌侵入淋巴系统后可通过诱发全身性炎症反应，释放可溶性因子刺激术后残留胃癌细胞生长^[19]；同时还能引起宿主免疫抑制，而促进残留的胃癌细胞的增殖，增加其迁移和侵袭能力^[20]。

综上所述，近端1/3处胃癌、浸润深度T₃+T₄期及N₂₋₃期为影响胃癌根治术后发生肺转移的独立危险因素，此类患者值得临床重点关注。但本研究因纳入病例较少、病例跨度较大，可能导致分析结果出现偏倚，有待今后多中心、大样本量研究进一步探索。

参考文献

- [1] Wei C, Hong-Da C, Yi-Wen Y, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020 [J]. Chin Med J, 2021, 134 (7): 783-791.
- [2] 徐泽宽, 王林俊, 李博文. 腹腔镜胃癌手术进展及展望 [J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40 (2): 185-190.
- [3] Wakatsuki K, Matsumoto S, Migita K, et al. Risk factors and risk scores for predicting early recurrence after curative gastrectomy in patients with stage III gastric cancer [J]. J Gastrointest Surg, 2019, 24 (8): 1758-1769.
- [4] Hatta W, Gotoda T, Kanno T, et al. Prevalence and risk factors for lymph node metastasis after noncurative endoscopic resection for early gastric cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Gastrointest Endosc, 2020, 91 (6): 742-753.
- [5] 麦提艾力·图尔荪, 张文斌. 胃癌肺转移患者118例预后影响因素分析

- [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26 (15): 55-58.
- [6] 中华医学会外科学分会腹腔镜与内镜外科学组. 腹腔镜胃癌手术操作指南 (2007版) [J]. 中华消化外科杂志, 2007, 6 (6): 476-480.
- [7] Association J G C. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (version. 3) [J]. Gastric Cancer, 2011, 14 (2): 113-123.
- [8] 陈奇, 武惠韬, 孙金秀, 等. 胃癌转移的分子特征分析及预后评估 [J]. 解放军医学院学报, 2019, 40 (8): 745-749.
- [9] 武利萍, 杨文义, 韩大正, 等. 超声胃镜诊断早期胃癌的临床价值研究 [J]. 罕少疾病杂志, 2020, 27 (5): 39-40, 92.
- [10] 艾明喜, 胡仁旺. 胃癌脑转移一例 [J]. 罕少疾病杂志, 2020, 27 (1): 111-112.
- [11] 张凡勇, 方亮, 张娜, 等. 影响胃癌肺转移患者预后的相关因素分析 [J]. 癌症进展, 2018, 16 (4): 458-460, 464.
- [12] 郭跃楠, 张汝鹏, 王维佳, 等. 胃癌肺转移患者生存率的影响因素分析 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2016, 19 (1): 58-61.
- [13] 刘苗, 王英南, 张韶辰, 等. 影响胃癌根治术后早期复发的危险因素分析 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25 (10): 905-910.
- [14] 刘丹, 陆明, 李健, 等. 胃癌根治术后肺转移危险因素分析 [J]. 中国实用外科杂志, 2018, 38 (9): 1055-1059.
- [15] Liu M, Huang F, Dan Z, et al. Heterochromatin protein HP1 γ promotes colorectal cancer progression and is regulated by miR-30a [J]. Cancer Res, 2015, 75 (21): 4593-4604.
- [16] 庞芳宁, 白棕, 杨鹏, 等. 不同部位原发性胃癌临床病理特征对比研究 [J]. 陕西医学杂志, 2020, 49 (5): 116-119.
- [17] 倪小晴, 张佐阳, 吴继锋. HIF-1 α 蛋白在胃癌中的表达及其与Wnt信号通路、上皮-间质转化的关系 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2014, 30 (2): 140-144.
- [18] Lui S A, Tan W B, Tai B C, et al. Predictors of survival outcome following radical gastrectomy for gastric cancer [J]. ANZ J Surg, 2019, 89 (1/2): 84-89.
- [19] 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): 81-84.
- [20] Salvans S, Mayol X, Alonso S, et al. Postoperative peritoneal infection enhances migration and invasion capacities of tumor cells in vitro: an insight into the association between anastomotic leak and recurrence after surgery for colorectal cancer [J]. Ann Surg, 2014, 260 (5): 939-943.

(收稿日期: 2021-05-10)