

文章编号 1006-8147(2020)04-0393-04

综述

## 软组织阳性在胃癌研究中的进展

陈力侨 综述, 邓靖宇 审校

(天津医科大学肿瘤医院胃部肿瘤科, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060)

**摘要** 胃癌是危害人类健康的重要疾病之一, 在临床工作中, 胃癌软组织阳性病例较为常见, 在胃癌高发地区尤其是日本, 引起了研究者广泛关注。但目前胃癌软组织阳性对于患者预后预测, 诊治方案的决策, 及其相关危险因素等相关研究还有待深入。近年来随着病理技术的进步, 临床对于胃癌软组织阳性的研究虽有一定进步, 但对其标准定义、具体发生机制及临床治疗的指导意义仍有待进一步明确。本文将从胃癌软组织阳性的定义、发生规律、高危因素、预后及治疗等方面进行综述。

**关键词** 胃; 肿瘤; 软组织; 进展

**中图分类号** R735.2

**文献标志码** A

胃癌是危害人类健康的重要疾病之一, 其中几乎 75% 的病例发生在亚洲, 超过一半的胃癌患者来自中国、日本和韩国。尽管近年来胃癌的发病率和死亡率呈下降趋势, 但仍为仅次于肺癌的第二大癌症特异性死亡原因<sup>[1-2]</sup>。对患者预后进行准确的分期及评估并选择合适的治疗方案是提高患者生存率的重要方法。在胃癌中, 淋巴结转移是最重要的预后因素之一, 日本胃癌学会(Japanese Gastric Cancer Association, JGCA)考虑了淋巴结转移相对于原发肿瘤的位置, 并根据淋巴结转移数量进行分期, 但美国癌症研究会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)的 TNM 分期系统只考虑淋巴结转移的数目, 这两种分类方法都没有考虑到淋巴结转移的组织学特征。近期有学者提出软组织阳性, 即肿瘤细胞出现在原发病灶的邻近脂肪组织中也是其他类型恶性肿瘤的重要预后因素<sup>[3]</sup>。目前软组织阳性的准确定义仍未达成共识, 有的研究中也称为淋巴结外肿瘤沉积或淋巴结转移囊外生长<sup>[4-5]</sup>。软组织阳性的临床意义, 国内相关报道较为少见, 因此, 本文将从胃癌软组织阳性的定义、发生机制、高危因素、预后及治疗等方面进行综述。

### 1 胃癌软组织阳性概述

目前, 软组织阳性潜在的发病机制、对胃癌分期的影响、治疗方案的决策及对患者预后的影响尚未明确。肿瘤 TNM 分期在世界范围内广泛应用, 精准的预后分期是决定最佳治疗方案和对患者进行

预后预测的重要因素之一。有研究报道软组织阳性在某些肿瘤腺癌中存在, 包括胃腺癌、胆管腺癌和胰腺腺癌, 但其预后意义主要在结直肠癌中进行了研究<sup>[6]</sup>。软组织阳性目前已被纳入结直肠癌淋巴结转移的范畴, 根据结直肠癌 TNM 分期系统的第 8 版, 对于没有区域性淋巴结转移的患者, 浆膜下、肠系膜、结肠或直肠周围组织中的软组织阳性被定义为 pN1c 期<sup>[7]</sup>。

对胃癌而言, 软组织阳性在一些研究中被报道为独立的预后因素, 但其对胃癌 TNM 分期系统的影响尚未作出评估<sup>[4]</sup>。许多研究者认为软组织阳性可作为胃切除术后患者总生存期(overall survival, OS)的预测指标, 但其对胃癌患者预后的具体作用尚不清楚。Guo 等<sup>[1]</sup>发现软组织阳性是胃癌患者无病生存期(disease-free survival, DFS)和 OS 降低的一个重要独立预测因子, 因此, 应将软组织阳性纳入胃癌 TNM 分期系统以提高预后评估的准确性。Chen 等<sup>[8]</sup>也曾报道称软组织阳性患者比阴性患者有分期更高的原发性肿瘤和更差的预后, 这表明软组织阳性应被视为 TNM 分期的重要补充。

### 2 胃癌软组织阳性的定义及发病率

**2.1 定义** 软组织阳性是 1935 年首次发现的, 定义为原发肿瘤的癌周脂肪组织中出现的肿瘤细胞簇, 且无淋巴结残留的组织学证据。在不同的研究中, 软组织阳性的具体名称各不相同, 但其定义大多类似, 可以视为同义词。谢伟峰等<sup>[9]</sup>将软组织阳性称为结外转移癌结节, 是在未与区域淋巴结和原发病灶相连续的软组织中出现肿瘤细胞, 其形态与淋巴结相似, 但没有淋巴组织。Liang 等<sup>[4]</sup>称其为结外肿瘤沉积, 是指软组织中与原发病灶不连续且不规

基金项目 国家重点研究开发项目资助(2016YFC1303202, 2017YFC0908300)

作者简介 陈力侨(1997-), 男, 硕士在读, 研究方向: 胃癌的基础及临床; 通信作者: 邓靖宇, E-mail: dengery@126.com。

则的离散肿瘤细胞集合。2017年发布的AJCC胃癌TNM分期中,在“区域淋巴结”部分首次对软组织阳性进行了描述,定义为胃周脂肪组织中独立存在的肿瘤结节,属于胃周淋巴引流区域且无淋巴结、血管或神经结构<sup>[7]</sup>。2017年国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)对此作出的定义也基本一致<sup>[10]</sup>。但有研究认为软组织阳性应被视为原发性肿瘤或浆膜浸润的一种形式,也有研究认为其应被视为淋巴结转移<sup>[11]</sup>。除此之外,还有研究者根据阳性软组织的解剖位置将其分为两组,位于胃周的阳性软组织被定义为胃周软组织阳性;位于主要血管旁的被定义为胃周外软组织阳性,并根据阳性软组织的形态分为单独的结节型、血管周围型、淋巴管型、血管内型(提示起源于淋巴管侵犯)及神经周围型<sup>[12]</sup>。

此外,淋巴结外侵犯是与软组织阳性易混淆的概念,定义为在胃周淋巴结转移灶中癌细胞持续生长突破淋巴结包膜并侵犯周围脂肪组织,但淋巴结结构仍可识别<sup>[13]</sup>。有研究将软组织阳性和淋巴结外侵犯列为同一概念,未明确研究对象是否具有可识别的淋巴结结构<sup>[14]</sup>。但在AJCC第8版胃癌TNM分期中,软组织阳性与淋巴结外侵犯并未合并为同一变量,说明二者对胃癌分期、治疗及预后的影响有一定区别,仍应严格区分。

**2.2 发病率** 既往不同的报道中,胃癌软组织阳性的发病率略有差异,但多集中于10%~28%之间。有报道日本1 023例胃癌患者中有14.3%在术后标本中发现软组织阳性。谢伟峰等<sup>[9]</sup>报道95例胃癌患者中有27.4%的患者为软组织阳性。Liang等<sup>[4]</sup>的研究中,2 344例胃癌患者中645例(27.5%)检测到软组织阳性。但Guo等<sup>[1]</sup>的研究中,961例胃癌患者中,软组织阳性率达36.7%。因此,软组织阳性率的差异可能与不同中心的外科手术清扫、病理检测及诊断标准不同相关。

### 3 胃癌软组织阳性的发生机制及高危因素

**3.1 发生机制** 胃癌软组织阳性发生机制目前尚不明确。有研究者发现软组织阳性的发生与淋巴结转移的发生有显著相关性,因此认为软组织阳性起源于淋巴结转移病灶的囊外扩张或是由于肿瘤细胞的过度生长,原发病灶的肿瘤细胞直接扩散至周围软组织<sup>[15-18]</sup>。另有研究认为,从宏观上来说,阳性软组织形态不规则、没有残留淋巴结结构、边界清晰、有时伴有钙化灶且不同转移灶之间无明显联系,与淋巴结转移不相同,有可能与腹膜种植转移更类似。但有一部分软组织阳性患者可有较长的生存

期,与腹膜种植转移患者生存期较短的规律不同<sup>[19]</sup>。此外,还有两个解释被认为是软组织阳性发生的潜在机制。首先,癌细胞离开原发病灶,然后通过淋巴管、血液循环或浆膜渗透在软组织中传播。这种对软组织阳性的解释,在理论上适用于系统性播散或远处转移的患者,提示患者预后不佳。其次,胃癌患者可能出现胃周淋巴结转移,随着癌细胞的不断增殖,部分胃周淋巴结受损,正常形态被破坏,肿瘤细胞播散至邻近软组织,且无残留淋巴结结构<sup>[1]</sup>。

另有研究揭示了存在于胃周区域之外的阳性软组织也是导致预后不良的一个显著的危险因素。同时,与胃周软组织阳性相比,胃周外软组织阳性患者预后更差。最初,研究认为胃周外软组织阳性组是腹膜转移的一种形式。然而,两组之间的腹膜转移复发率没有显著差异。组织学分析结果显示,胃周外软组织阳性与腹膜转移相关的可能性很低。但胃周外软组织阳性的存在与高pN分期有显著相关性,提示软组织阳性可能反映了肿瘤细胞的侵袭性扩散<sup>[12]</sup>。

**3.2 高危因素** 有研究报道,软组织阳性与pT分期、pN分期、pTNM分期、肿瘤大小、位置、Borrmann III型和IV型及Lauren分型中的肠型有关,在性别、年龄或淋巴结切除范围方面没有显著差异<sup>[4,20]</sup>。另有研究发现,SOX9基因的过表达与软组织阳性率显著相关<sup>[5,21]</sup>。此外,胃癌患者中浸润性肿瘤、深侵袭性肿瘤及未分化肿瘤者软组织阳性发生率明显较高,淋巴结转移、腹膜转移、肝转移以及淋巴管或血管受累患者的软组织阳性率也明显高于其他患者<sup>[22]</sup>。同时,Tonouchi等<sup>[12]</sup>研究发现,软组织阳性的数目受淋巴结数目的影响,但相邻阳性软组织的相互融合,加大了准确计数的难度。因此,研究者将研究重点放在阳性软组织的解剖学位置而不是数目上。

### 4 胃癌软组织阳性患者的治疗

虽然实际临床工作中,胃癌软组织阳性患者并不少见,但目前发布的胃癌诊断与治疗指南中还未提及对软组织阳性患者的治疗建议。有早期的研究结果证实:对胃癌患者行淋巴结清扫术的同时应整块切除相应部位的淋巴结、软组织、筋膜和脂肪组织,才能达到R0切除<sup>[23]</sup>。同时,应避免手术器械暴露在淋巴结周围的脂肪组织中,以防止医源性肿瘤传播。术中用蒸馏水或抗肿瘤药物腹腔灌洗,术后采用多学科综合治疗包括化疗和腹腔灌注可降低腹腔复发的风险<sup>[24-26]</sup>。此外,软组织阳性与肿瘤侵袭性密切相关,软组织阳性是早期或局部晚期胃癌患者DFS和OS降低的重要独立预测因子,并且软组



织阳性是远处复发,尤其是腹膜复发的独立危险因素。根据软组织阳性的情况选择术后全身(静脉或动脉内)或局部(腹腔)化疗可能是一种合理的治疗方法<sup>[2]</sup>。对于局部晚期胃癌,日本将术后辅助化疗作为其标准的治疗方法,基于病理诊断的术后风险分层更有助于进一步选择最佳的治疗方案<sup>[7]</sup>。

## 5 胃癌软组织阳性预后评估及分期指导意义

许多研究者报道软组织阳性与包括胃癌在内的多种恶性肿瘤的 OS 和 DFS 降低有显著相关性。有几项研究探讨了软组织阳性在胃癌中的重要性,并证实软组织阳性对胃癌的预后具有重要作用<sup>[4]</sup>。在多项研究中,胃癌软组织阳性患者与阴性患者相比,其生存预后较差<sup>[6,9,11]</sup>。此外,另一项研究显示,软组织阳性的数量对患者预后没有影响。在 1 250 例接受 R0 胃切除术的胃癌患者中,有 132 例(10.5%)观察到软组织阳性,其中 1 个软组织阳性的患者 99 例,2 个软组织阳性的患者 23 例,3 个软组织阳性以上的患者 11 例。结果显示不同软组织阳性数目的患者的预后没有任何显著差异,Kaplan-Meier 生存曲线无显著差异<sup>[6]</sup>。

为了进一步阐明软组织阳性对 R0 胃切除术后胃癌患者预后的影响,研究将病理分期不同的胃癌患者根据是否有软组织阳性分为两组,观察两组患者 Kaplan-Meier 生存曲线的差异。结果显示,无论病理分期如何,软组织阳性患者预后最差,但软组织阳性患者与 T4 期软组织阴性患者预后相似<sup>[6]</sup>。

由于对软组织阳性准确计数难度较大,研究者采用软组织阳性的解剖学位置作为风险分层模型进行分析。该方法显示胃周外软组织阳性比胃周软组织阳性对生存结局的影响更大。该研究还证实,胃周外软组织阳性患者的预后,无论其病理状态如何,都与 pN3b 期患者的预后相同,甚至接近 M1 期患者的预后。因此,软组织阳性可以被整合到未来的 TNM 分期系统中,并且无论实际阳性淋巴结的数目是多少,胃周外软组织阳性患者都应该被归为 pN3b 期。这项研究报道的新预后因素有助于对这些目前被低估的风险进行分层,并通过提供适当的多学科治疗方案来降低高风险水平,从而有助于改善患者的预后<sup>[12]</sup>。

Liang 等<sup>[4]</sup>通过分层分析,观察软组织阳性与阴性两组患者的预后差异,结果显示:软组织阳性与否不影响 pN3a 和 pN3b 期患者的 OS,而在 pN0 和 pN1 期患者中,软组织阳性患者的 OS 与 pN2 期软组织阴性患者相似,并且 pN2 期和 pN3a 期软组织阳性患者之间没有显著的生存差异。根据分层分析

的结果,研究者将软组织阳性纳入第 8 版胃癌 TNM 分期系统,测试新的 TNM 分期系统对 OS 的预测能力,发现新的 TNM 分期系统能更好地预测 OS。这些结果表明,软组织阳性在预测预后和确定治疗策略的过程中是一个不可忽视的因素。

综上所述,胃癌软组织阳性很可能成为胃癌的一个重要预后因素,对胃癌患者的预后预测以及治疗方案的决策有重要意义。由于目前对胃癌软组织阳性的发病机制尚不明确,对其标准定义也有待完善,在临床工作中对于软组织阳性的检测也受到诸多因素的影响,十分容易因为误诊或漏诊而影响治疗。随着针对软组织阳性发病机制以及相关研究的深入,标准的诊断方法以及治疗方案是提高软组织阳性患者诊治效果的新希望。

## 参考文献:

- [1] Guo J T, Pan Y, Guo X F, et al. Effect of the number of positive miduses in extranodal soft tissues on the overall survival of gastric cancer patients[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2017, 10(11):11090
- [2] Hallowell B D, Endeshaw M, Senkomago V, et al. Gastric cancer mortality rates among US and foreign-born persons: United States 2005–2014[J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(5):1081
- [3] Veronese N, Nottegar A, Pea A, et al. Prognostic impact and implications of extracapsular lymph node involvement in colorectal cancer: a systematic review with meta-analysis[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(1): 42
- [4] Liang Y, Wu L, Liu L, et al. Impact of extranodal tumor deposits on prognosis and N stage in gastric cancer[J]. *Surgery*, 2019, 166(3):305
- [5] Link H, Angele M, Schüller M, et al. Extra-capsular growth of lymph node metastasis correlates with poor prognosis and high SOX9 expression in gastric cancer[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):483
- [6] Anup S, Lu J, Zheng C H, et al. Prognostic significance of perigastric tumor deposits in patients with primary gastric cancer[J]. *BMC Surg*, 2017, 17(1):84
- [7] Amin M, Edge S, Greene F, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*[M]. 8th ed. New York: American Joint Commission on Cancer, 2017: 210–210
- [8] Chen X L, Zhao L Y, Xue L, et al. Prognostic significance and the role in TNM stage of extranodal metastasis within regional lymph nodes station in gastric carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(41):67047
- [9] 谢伟峰,吴志宏,雷蕾,等. 淋巴结外转移癌结节对进展期胃癌根治术后患者预后评估的意义[J]. *浙江医学*, 2018, 40(19): 2145
- [10] Brierley J, Gospodarowicz M, Wittekind C. *UICC TNM Classification of malignant tumours*[DB/OL], 2017
- [11] Yildiz B, Etiz D, Dal P, et al. Tumor deposits: prognostic significance in gastric cancer patients[J]. *J BUON*, 2016, 21(6):1476
- [12] Tonouchi A, Sugano M, Tokunaga M, et al. Extra-perigastric extranodal metastasis is a significant prognostic factor in node-positive gastric cancer[J]. *World J Surg*, 2019, 43(10):2499
- [13] Naftex P, Lerut T, DeHertogh G, 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 Inter-

- nationale contrele Cancer(UICC)TNM 7th edition[J]. Eur J Cardio-thorac Surg, 2014, 45(6):1001
- [14] 雷玉莹, 赵琼蕊, 孙哲. 淋巴结外软组织阳性对胃癌、食管癌和胃食管结合部癌预后影响的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2017, 17(4): 402
- [15] Li J, Yang S, Hu J, et al. Tumor deposits counted as positive lymph nodes in TNM staging for advanced colorectal cancer:a retrospective multicenter study[J]. Oncotarget, 2016, 7(14):18269
- [16] Yang J, Xing S, Li J, et al. Novel lymph node ratio predicts prognosis of colorectal cancer patients after radical surgery when tumor deposits are counted as positive lymph nodes:a retrospective multicenter study[J]. Oncotarget, 2016, 7(45):73865
- [17] Nagtegaal I D, Kniijn N, Hugen N, et al. Tumor deposits in colorectal cancer: improving the value of modern staging—a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(10):1119
- [18] Jin M, Roth R, Rock J B, et al. The impact of tumor deposits on colonic adenocarcinoma AJCC TNM staging and outcome[J]. Am J Surg Pathol, 2015, 39(1):109
- [19] Ioannidis O, Pasteli N, Paraskevas G, et al. Lymphoepithelioma-like gastric carcinoma presenting as giant ulcer of the lesser curvature. Case report[J]. G Chir, 2012, 33(1/2):21
- [20] Lee I S, Kang H J, Park Y S, et al. Prognostic impact of extranodal extension in stage 1B gastric carcinomas[J]. Surg Oncol, 2018, 27(2):299
- [21] Hong Y, Chen W, Du X, et al. Upregulation of sex-determining region Y-box 9 (SOX9) promotes cell proliferation and tumorigenicity in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Oncotarget, 2015, 6(31):31241
- [22] Liang H, Deng J. Evaluation of rational extent lymphadenectomy for local advanced gastric cancer[J]. Chin J Cancer Res, 2016, 28(4):397
- [23] 梁寒. 局部进展期胃癌的合理淋巴结清扫范围[J]. 中华消化外科杂志, 2015, 14(3):183
- [24] Dong R Z, Guo J M, Zhang Z W, et al. Prognostic impact and implications of extracapsular lymph node spread in Borrmann type IV gastric cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(57):97593
- [25] Yamashita K, Hosoda K, Katada N, et al. Survival outcome of Borrmann type IV gastric cancer potentially improved by multimodality treatment[J]. Anticancer Res, 2015, 35(2):897
- [26] Kim E Y, Yoo H M, Song K Y, et al. Limited significance of curative surgery in Borrmann type IV gastric cancer[J]. Med Oncol, 2016, 33(7):69
- [27] Yoon S, Yoo C, Ryu M H, et al. Phase 2 study of adjuvant chemotherapy with docetaxel, capecitabine, and cisplatin in patients with curatively resected stage III B-IV gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2017, 20(1):182

(2020-03-12 收稿)

## ·读者·作者·编者·

### 《天津医科大学学报》对运用统计学方法的有关要求

1. 统计学符号:按 GB/T 3558.1-2009《统计学词汇及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体。

2. 研究设计:应告知研究设计的名称和主要方法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性还是横断面调查研究),实验设计(应告知具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等),临床试验设计(应告知属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等);主要做法应围绕 4 个基本原则(重复、随机、对照、均衡)概要说明,尤其要告知如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

3. 资料的表达与描述:用  $\bar{x} \pm s$  表达近似服从正态分布的定量资料,用  $M(QR)$  表达呈偏态分布的定量资料;用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;用相对数时,分母不宜小于 20,要注意区分百分率与百分比。

4. 统计学分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选择合适的统计学分析方法,不应盲目套用  $t$  检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用  $\chi^2$  检验。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单直线回归分析;对具有重复实验数据检验回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。

5. 统计结果的解释和表达:应写明所用统计学方法的具体名称(如:成组设计资料的  $t$  检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的  $q$  检验等),统计量的具体值(如  $t=3.45$ ,  $\chi^2=4.68$ ,  $F=6.79$  等);在用不等式表示  $P$  值的情况下,一般情况下选用  $P>0.05$ 、 $P<0.05$  和  $P<0.01$  3 种表达方式,无须再细分为  $P<0.001$  或  $P<0.0001$ 。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,应再给出 95% 可信区间。

本刊编辑部