

阳性淋巴结对数比对Ⅲ期结直肠癌预后的预测价值

钟玲, 邱程*

广州医科大学附属第二医院 病理科, 广东 广州 510260

【摘要】 目的 探讨阳性淋巴结对数比(log odds of positive lymph nodes, LODDS)对Ⅲ期结直肠癌预后的预测价值。方法 收集 177 例结直肠癌患者相关临床病理资料,记录患者的阳性淋巴结数、阴性淋巴结数,计算 LODDS,按 LODDS 四分位数将患者分为四组,所有患者均完成 5 年的随访。结果 四组患者在 5 年随访中,生存率分别为 75.0%、57.1%、46.9%、43.2%。随着 LODDS 的增长,生存率也呈降低趋势。相对于 LODDS 最低四分位的患者,LODDS 最高四分位患者的 5 年生存率明显下降(75.0%比 43.2%, $P<0.001$)。多因素 Cox 回归分析表明 LODDS、组织分化程度是Ⅲ期结直肠癌患者 5 年生存的独立预后因子。结论 LODDS 为Ⅲ期结直肠癌的 5 年生存率的独立预后指标。

【关键词】 结直肠癌; 阳性淋巴结对数比; 预后

Investigate the prognostic value of LODDS in stage III colorectal cancer

Zhong Ling, Zhi Cheng*

Department of Pathology, the Second Affiliated Hospital of GuangZhou Medical University, Guangzhou 510260, Guangdong, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the prognostic value of log odds of positive lymph nodes (LODDS) in stage III colorectal cancer. **Methods** The clinic-pathological data of 177 patients with colorectal cancer was collected, the number of positive and negative lymph nodes were collected, and the LODDS were calculated, then patients were divided into four groups according to the quartile of LODDS. Patients were followed up for 5 years. **Results** The 5-year survival rates of the four groups were 75.0%, 57.1%, 46.9% and 43.2% respectively. With the increase quartile of LODDS, the survival rate also decreased. Compared with patients with the lowest quartile of LODDS, the 5-year survival rate of patients with the highest quartile of LODDS decreased significantly (75.0% vs 43.2%, log rank $P<0.001$). Multivariate analysis showed that only LODDS and the degree of tissue differentiation were independent prognostic factors. **Conclusion** The results of this study show that LODDS is an independent prognostic factor for stage III colorectal cancer.

【Key words】 Colorectal cancer; Log odds of positive lymph nodes; Prognosis

结直肠癌(colorectal cancer,CRC)是消化道最常见的恶性肿瘤之一,是我国恶性肿瘤发病率高,死亡率高的肿瘤^[1]。淋巴结转移是 CRC 分期重要指标。近年来,有研究显示阳性淋巴结比例(lymph node ratio,LNR)、阳性淋巴结对数比(log odds of positive lymph nodes,LODDS)等指标是结直肠癌尤其是Ⅲ期结直肠癌患者较好的预后评价指标^[2]。本研究收集 177 例Ⅲ期 CRC 患者的临床病理资料,探讨 LODDS 对患者预后的预测价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2013 年 1 月至 2014 年 12 月广州医科大学附属第二医院接受结直肠癌根治手术治疗患者。病例纳入标准:①患者均为初诊,术前未进行放化疗;②根据 AJCC 第 8 版分期系统定义为Ⅲa、Ⅲb 及Ⅲc 的患者;③送检淋巴结总数 ≥ 12 个;④有完整的随访资料。剔除标准:①术前行放化疗;②姑息性手术;③多源性肿瘤;④失访患者。根据纳入剔除标准,共有 177 例符合条件的病例纳入本次研究。

* 通信作者: 邱程, 主治医师, E-mail: 11462979@qq.com

1.2 病例分组和随访 收集所有患者临床资料及病理相关资料。所有病理切片由2名高年资主治医师共同阅片,参照第7版的国际癌症控制联盟(UICC)和美国癌症联合委员会(AJCC)肿瘤淋巴结转移(TNM)分期系统根据癌组织浸润深度、淋巴结转移及远处转移情况重新进行病理分期,并收集患者的阳性淋巴结数、阴性淋巴结数,计算LODDS。LODDS定义为对数比 $[(\text{阳性淋巴结数}+0.5)/(\text{阴性淋巴结数}+0.5)]$,然后按LODDS四分位将所有患者分为四组。所有患者均取得随访资料(通过电话随访或门诊资料获取),随访终点为患者死亡或术后5年。患者术后2年内每6个月随访1次,之后每年1次,所有患者最长随访时间5年。

1.3 统计学方法 计数资料采用例(%)表示,符合正态分布的连续性变量用均数 \pm 标准差表示,不符合正态分布的连续变量采用中位数(四分位间距)表示。研究选取LODDS最高四分位患者和最低四分位患者进行比较。两组间计数资料比较采用 χ^2 检验。两组间符合正态分布的连续性变量比较采用 t 检验,不符合正态分布的连续性变量比较采用Mann-Whitney U 非参数检验。用Kaplan-

Meier法描绘两组生存曲线,用单变量Cox回归模型评价各变量对出现终点事件的相对危险度(hazard ratio, HR)及95%可信区间(confidence interval, CI),采用多元回归分析计算各参数的校正 HR 值及95% CI 。采用SPSS 17.0统计软件进行数据分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 所有患者中男性106例,女性71例;平均年龄63岁,高级别腺癌(包括高分化腺癌及中分化腺癌)139例,低级别腺癌(包括低分化腺癌、黏液腺癌及未分化癌)38例;12例患者癌组织浸润深度不超过肌层,165例超过肌层达浆膜下、浆膜外;约46%患者可见脉管内癌栓,约25%患者可见癌组织侵犯神经。Ⅲa期8例、Ⅲb期124例、Ⅲc期45例。按LODDS四分位将所有患者分为四组:LODDS <0.13 为第1四分位组(52例)、 $0.13 \leq \text{LODDS} < 0.39$ 为第2四分位组(49例)、 $0.39 \leq \text{LODDS} < 0.615$ 为第3四分位组(32例)、LODDS ≥ 0.615 为第4四分位组(44例)。各组患者的基线资料和病理特征见表1。

2.2 LODDS最低四分位与最高四位患者基线资

表1 患者按LODDS四分位分组基线资料和病理特征比较

因素	LODDS				P
	第1四分位($n=52$)	第2四分位($n=49$)	第3四分位($n=32$)	第4四分位($n=44$)	
性别[例(%)]					0.008
男	27(51.9)	27(55.1)	16(50.0)	36(81.8)	
女	25(48.1)	22(44.9)	16(50.0)	8(18.2)	
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	61.7 \pm 9.8	65.0 \pm 9.1	63.1 \pm 7.8	62.4 \pm 9.8	0.316
CEA[M(P_{25} , P_{75}),mg/dl]	3.60(1.60, 8.08)	4.58(2.76, 15.58)	4.90(2.38, 25.08)	5.42(1.89, 12.08)	0.423
组织分化[例(%)]					0.068
高级别	45(86.5)	41(83.7)	24(75.0)	29(65.9)	
低级别	7(13.5)	8(16.3)	8(25.0)	15(34.1)	
浸润深度[例(%)]					0.970
T ₁ 、T ₂	3(5.8)	4(8.2)	2(6.3)	3(6.8)	
T ₃ 、T ₄	49(94.2)	45(91.8)	30(93.8)	41(93.2)	
脉管浸润[例(%)]					0.001
无	31(59.6)	27(55.1)	13(40.6)	10(22.7)	
有	21(40.4)	22(44.9)	19(59.4)	34(77.3)	
神经侵犯[例(%)]					0.990
无	39(75.0)	37(75.5)	24(75.0)	32(72.7)	
有	13(25.0)	12(24.5)	8(25.0)	12(27.3)	
TMN分期[例(%)]					<0.001
Ⅲa	2(3.8)	5(10.2)	1(3.8)	0(0)	
Ⅲb	48(92.3)	43(87.8)	25(92.3)	8(18.2)	
Ⅲc	2(3.8)	1(2.0)	6(18.8)	36(81.8)	

料和病理特征 结果表明,与 LODDS 最低四分位患者相比较,LODDS 最高四分位患者的男性比例更高、病理类型表现为低分化的比例更高、脉管浸润的比例更高,TMN 分期为 III c 期患者的占比更高(P 均 <0.05),而两组患者在年龄、CEA、肿瘤浸润深度和神经侵犯方面差异无统计学意义(P 均 >0.05 ,见表 2)。

2.3 LODDS 对结肠癌患者预后的影响 四组患者在 5 年随访中,生存率分别为 75.0%、57.1%、46.9%、43.2%。随着 LODDS 的增长,生存率也呈降低趋势。相对于 LODDS 最低四分位患者,LODDS 最高四分位患者的 5 年生存率明显下降(75.0%比 43.2%,Log rank $P<0.001$) (表 3 和图 1),单因素 Cox 回归分析表明,LODDS 升高(未校

表 2 LODDS 最低与最高四分位患者基线资料
和病理特征比较

项目	LODDS		P
	第 1 四分位($n=52$)	第 4 四分位($n=44$)	
性别[例(%)]			0.002
男	27(51.9)	36(81.8)	
女	25(48.1)	8(18.2)	
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	61.7 \pm 9.8	62.37 \pm 9.8	0.780
CEA[M(P_{25} , P_{75}),mg/dl]	3.60(1.60, 8.08)	5.42(1.89, 12.08)	0.248
组织分化[例(%)]			0.017
高级别	45(86.5)	29(65.9)	
低级别	7(13.5)	15(34.1)	
浸润深度[例(%)]			0.832
T ₁ 、T ₂	3(5.8)	3(6.8)	
T ₃ 、T ₄	49(94.2)	41(93.2)	
脉管浸润[例(%)]			<0.001
无	31(59.6)	10(22.7)	
有	21(40.4)	34(77.3)	
神经侵犯[例(%)]			0.800
无	39(75.0)	32(72.7)	
有	13(25.0)	12(27.3)	
TMN 分期[例(%)]			<0.001
III a	2(3.8)	0(0)	
III b	48(92.3)	8(18.2)	
III c	2(3.8)	36(81.8)	

表 3 LODDS 最低四分位与最高四分位患者 5 年随访结果

参数	LODDS		P
	第 1 四分位 ($n=52$)	第 4 四分位 ($n=44$)	
随访结果			0.001
无事件[例(%)]	39(75.0)	19(43.2)	
死亡或复发[例(%)]	13(25.0)	25(56.8)	
生存时间[M(P_{25} , P_{75}),月]	60(49.5, 60.0)	33.5(25.3, 60.0)	<0.001

正 HR 1.75, 95% CI : 1.46~2.08, $P<0.001$)、男性(未校正 HR 2.02, 95% CI : 1.15~3.57, $P=0.014$)、组织低分化(未校正 HR 2.67, 95% CI : 1.56~4.57, $P<0.001$)和脉管浸润(未校正 HR 1.84, 95% CI : 1.11~3.06, $P=0.019$)是结肠癌患者 5 年生存率下降的危险因素,但在校正其他相关影响预后的因素后,只有 LODDS 升高(校正 $HR=1.76$, 95% CI : 1.47~2.11, $P<0.001$)和组织低分化(校正 $HR=2.68$, 95% CI : 1.55~4.65, $P<0.001$)是结肠癌患者 5 年生存率下降的危险因素(表 4 和表 5)。

2.4 LODDS 对结肠癌 5 年生存率的预测价值 将所有患者纳入预测模型,采用 ROC 曲线绘制 LODDS 预测患者 5 年生存率的曲线下面积(图 2)。测得 LODDS 预测结直肠癌患者 5 年生存率的 ROC 曲线面积为 0.687(95% CI : 0.607~0.768, $P<0.001$),参考值截点为 0.385,敏感性为 67.1%,特异性为 60.7%。

3 讨论

淋巴结转移情况是结直肠癌分期中最重要的评估因素,自 1990 年起美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南指出,至少满足 ≥ 12 枚的淋巴结检出数才能对 N 分期进行相对准确地判断^[3]。淋巴结阳性结直肠癌患者的预后明显低于淋巴结阴性患者。它的重要性在 1932 年 Dukes 的分期系统中被认可^[4]。结直肠癌根治术中淋巴结数量变化很大,可能与外科手术操作的变化、病理医生对区域淋巴结的检出率,或患者本身区域性淋巴结的实际数量相关,部分结直肠癌存在检出数量不够无法进行准确分期。只依赖于阳性淋巴结数目而不依赖于淋

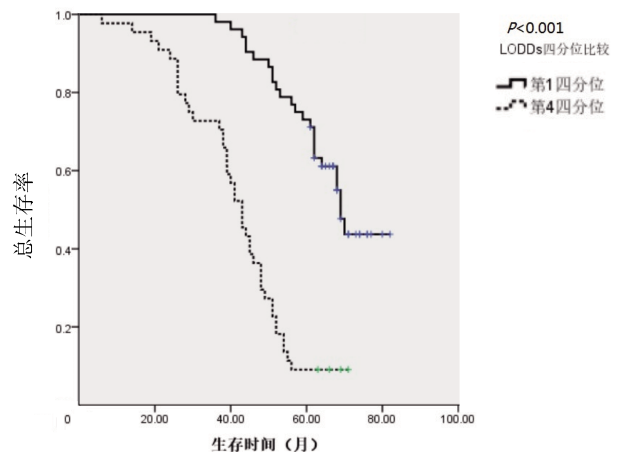


图 1 LODDS 最低与最高四分位患者 5 年随访的生存曲线

巴结总数或阴性淋巴结数的 pN 分期是不够的,因此提出 LNR(定义为阳性淋巴结数与淋巴结总数之商)和 LODDS 这两个概念,研究表明,在准确预测患者生存率方面,LNR 优于 pN^[4,5]。虽然 LNR 似乎是 III 期结直肠癌生存率的一个更好的预测因子,但结果仍然存在争议,且不能在淋巴结阴性的结直肠癌中提供有意义的信息^[4]。LODDS 的独特

表 4 接受结直肠癌根治手术治疗患者 5 年生存率影响的单因素 Cox 回归分析

变量	RR(95% CI)	P
性别		0.014
女	1	
男	2.02(1.15~3.57)	
年龄	2.02(1.15~3.57)	0.060
LODDS 分组		<0.001
第 1 四分位	1	
第 4 四分位	1.75(1.46~2.08)	
癌胚抗原	1.00(0.99~1.00)	0.352
组织分化		<0.001
高级别	1	
低级别	2.67(1.56~4.57)	
浸润深度		0.244
T ₁ 、T ₂	1	
T ₃ 、T ₄	0.61(0.26~1.41)	
脉管浸润		0.019
无	1	
有	1.84(1.11~3.06)	
神经侵犯		0.582
无	1	
有	1.17(0.68~2.01)	
TNM 分期		
III _a	1	
III _b	0.42(0.10~1.75)	0.233
III _c	0.20(0.12~0.34)	<0.001
化疗		0.089
无	1	
有	0.98(0.89~1.31)	

表 5 接受结直肠癌根治手术治疗患者 5 年生存率影响的多因素 Cox 回归分析

变量	RR(95% CI)	P
LODDS 分组		<0.001
第 1 四分位	1	
第 4 四分位	1.76(1.47~2.11)	
组织分化		<0.001
高级别	1	
低级别	2.68(1.55~4.65)	

注:多因素分析,采用向后(LR)法将性别、年龄、LODDS 分组、组织分化、脉管浸润和 TNM 分期放入模型,进入:0.05,删除:0.10

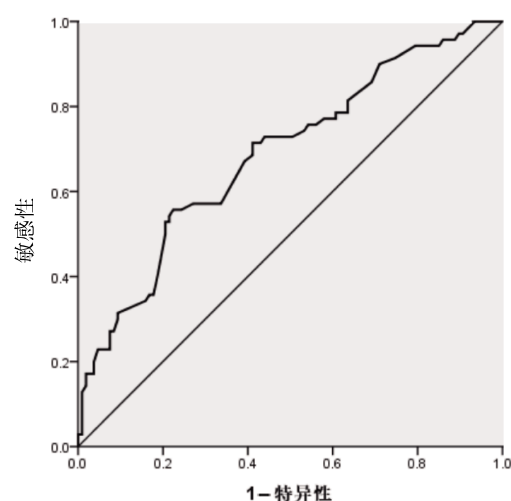


图 2 LODDS 预测接受结直肠癌根治手术治疗患者 5 年生存率的 ROC 曲线

统计特征已经被很好地记录在案,近年来被引入作为预测预后的工具。文献报道了 4 项研究评估了 LODDS 作为结直肠癌患者预后因素的作用^[6-9]。Johnson 等^[10]研究表明,增加阴性淋巴结计数与改善 III_b 期和 III_c 期结肠癌患者的长期生存率独立相关。

为了更好地研究 LODDS 升高对 III 期结直肠癌患者预后的影响,本研究选取了 LODDS 值最高的四分位患者与 LODDS 值最低的四分位患者作为研究对象,采用 Kaplan-Meier 单因素和 Cox 模型多因素分析评估了 LODDS 与 III 期结直肠癌患者总生存之间的关系,结果显示不同 LODDS 分组患者间的生存率有差异,其中 LODDS4 组患者总生存率明显低于 LODDS1 组,差异具有统计学意义,并且多因素 Cox 回归分析表明 LODDS 仍是本组 III 期结直肠癌患者的独立预后因子,结果与胃癌、乳腺癌及膀胱癌研究报道一致,即 LODDS 有更好的预后效果^[11]。本研究进一步采用 ROC 曲线计算了 LODDS 预测 III 期结直肠癌患者生存的参考值。结果表明当 LODDS 参考值截点为 0.385,其预测 III 期结直肠癌患者生存的敏感性为 67.1%,特异性为 60.7%。其预测价值属于中等,可能与本研究样本量较小相关。

LODDS 分期是一种数学方法计算淋巴结,比单独的 N 分期相比考虑到了阴性淋巴结的比重;当所有的淋巴结转移时即 LNR 为 1,LODDS 存在明显的异质性,LODDS 值随着淋巴结转移总数的增加而增加,能将 LNR 为 1 但是不同淋巴结转移

个数的患者进行区分。传统的 TNM 分期不能将淋巴结阴性患者进一步区分。LODDS 提供了比 LNR 更有价值的信息,独立于淋巴结转移个数,应该包括在结肠癌阴性患者的分期中^[7]。当检出淋巴结少于 12 个时,不能进行 TNM 分期时,LODDS 具有很好的区分度。

在一项回顾性研究中,Wang 等^[6]注册人数超过 24 000 例 III 期结肠癌患者,在这组结肠癌患者中显示了 LODDS 的预后优势,并提示目前 AJCC 的 III 期在预后准确性方面是一个不可接受的分期工具。本组 177 例结直肠癌患者中测得 LODDS 预测结直肠癌患者 5 年生存率的 ROC 曲线下面积为 0.687,具有一定的预测价值。

综上,本研究结果显示,LODDS 分期为 III 期结直肠癌的独立预后因素,对 III 期结直肠癌患者手术总生存预测具有一定意义。同时它可以做为临床试验设计的一个更精细的分层工具,有助于患者找到更特异的化疗方案。

参考文献

- [1] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等.2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志,2019,31(1):19-28.
- [2] 郑玮,张林,武云龙,等.N2 b 期结直肠癌淋巴结转移指标与患者预后的关系[J]. 中华肿瘤杂志,2018,40(9):679-683.
- [3] PRANDI M,LIONETTO R,BINI A, et al. Prognostic evaluation of stage B colon cancer patients is improved by an adequate lymphadenectomy: results of a secondary analysis of a large scale adjuvant trial[J]. Ann Surg,2002,235(4):458-463.
- [4] BERGER AC, SIGURDSON ER, LEVOYER T, et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes [J]. J Clin Oncol,2005,23(34):8706-8712.
- [5] CEELEN W,VAN NIEUWENHOVE Y, PATTYN P. Prognostic value of the lymph node ratio in stage III colorectal cancer: a systematic review[J]. Ann Surg Oncol, 2010,17: 2847-2855.
- [6] WANG J, HASSETT JM, DAYTON MT, et al. The prognostic superiority of log odds of positive lymph nodes in stage III colon cancer[J]. J Gastrointest Surg,2008, 12:1790 - 1796.
- [7] ARSLAN NC,SOKMEN S, CANDA AE, et al. The prognostic impact of log odds of positive lymph nodes in colon cancer[J]. Colorectal Dis,16(11):0386 - 0392.
- [8] PERSIANI R, CANANZI FC, BIONDI A, et al. Log odds of positive lymph nodes in colon cancer: a meaningful ratio-based lymph node classification system [J]. World J Surg, 2012,36: 667 - 674.
- [9] SONG YX, GAO P, WANG ZN, et al. Which is the most suitable classification for colorectal cancer, log odds, the number or the ratio of positive lymph nodes? [J]. PLoS One, 2011, 6(12):e28937.
- [10] JOHNSON PM, PORTER GA, RICCIARDI R, et al. Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long-term survival in stage IIIB and IIIC colon cancer[J]. J Clin Oncol 2006,24(22):3570-3575.
- [11] ZHANG QW,ZHANG CH,PAN YB, et al.Prognosis of colorectal cancer patients is associated with the novel log odds of positive lymph nodes scheme: derivation and external validation [J]. J Cancer,2020,11(7):1702-1711.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对参考文献撰写的最新要求

针对多数作者来稿中参考文献书写不规范的情况,本刊在此将文稿书写要求刊登出来,烦请各位作者注意。本刊文稿引用参考文献时,必须与其原文核对无误,请按采用顺序编码著录,依照其在正文中出现的先后顺序用阿拉伯数字加方括号标出。未发表的观察资料一般不作为参考文献,确定需要引用时,可将其在正文相应处注明。2 次文献不适宜作为参考文献。尽量避免引用摘要作为参考文献。文献作者在 3 位以内者,姓名均予以列出;3 位以上者,只列出前 3 位,后加“等”“et al”(西文)、“他”(日文)、“Ит.д.”(俄文);作者姓名一律姓氏在前,名字在后。外国人名采用首字母缩写形式,缩写名后不加缩写点;日文汉字请按规定书写,勿与我国汉字及简化字混淆。不同作者姓名之间用“,”隔开,不用“和”“and”等连词。文献类型和电子文献载体标志代码参照 GB 3469《文献类型与文献载体代码》,题名后标注文献类型标志,电子文献必须标注著录项目。外文期刊名称用缩写,以美国国立医学图书馆编辑的 *Index Medicus* 格式为准。每条参考文献必须著录完整的起止页码。