



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250562

<http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250562>

China Journal of General Surgery, 2025, 34(10):2095-2105.

·专题研究·

基于肿瘤沉积数目的改良 pN 分期 (mpN) 在胃癌预后预测中的应用与验证

黄博文^{1, 2}, 周俊志², 陈志浩³, 陈迎佳², 张偌鹏¹, 王汶锴², 王俊江³, 赵百伟^{1, 2}

(1. 中山大学肿瘤防治中心 胃外科/华南肿瘤学国家重点实验室/广东省恶性肿瘤临床研究中心, 广东 广州 510060;
2. 中山大学中山医学院, 广东 广州 510080; 3. 广东省人民医院/广东省医学科学院/南方医科大学附属广东省人民医院
胃肠外科, 广东 广州 510080)

摘要

背景与目的: 肿瘤沉积 (TD) 在胃癌 (GC) 中的预后意义尚未被第8版 AJCC pTNM 分期完全体现。本研究评估 TD 数目对原发性胃癌预后的影响, 并基于 TD 数目提出并验证一种改良的 pN 分期 (mpN), 将 TD 数目>1者归类为 pN3b, 比较其与第8版 AJCC pN 分期的预测性能。

方法: 回顾性双中心队列研究。测试队列纳入 2011—2015 年中山大学肿瘤防治中心 1 327 例行根治性切除且淋巴结取样≥16 枚的原发性 GC 患者; 验证队列为 2015—2022 年广东省人民医院 340 例。按 TD 数目分为低 TD (≤1 个) 和高 TD (>1 个) 组。采用 Kaplan-Meier 生存分析、逆概率治疗加权 (IPTW)、Cox 回归、时间依赖性受试者工作特征 (tROC)、C 指数与 Akaike 信息标准 (AIC) 评估预后及分期模型性能。主要终点为总生存 (OS), 次要终点为无病生存 (DFS)。

结果: 测试队列中 435/1 327 (32.7%) 为 TD 阳性。TD 存在与较差的 OS (IPTW 校正 $HR=2.69$, 95% CI=2.18~3.31, $P<0.01$) 和 DFS ($HR=2.82$, 95% CI=2.32~3.42, $P<0.01$) 相关; 在多变量分析中, TD 仍为 OS ($HR=1.65$, 95% CI=1.34~2.05, $P<0.01$) 和 DFS ($HR=1.74$, 95% CI=1.43~2.11, $P<0.01$) 的独立危险因素。随 TD 数目增加, 5 年 OS 和 3 年 DFS 显著下降; 基于 X-tile 确定的截断值 1 将患者分为低/高 TD 组, 高 TD 组预后显著更差 (OS: 校正 $HR=3.65$, 95% CI=2.74~4.88; DFS: 校正 $HR=3.74$, 95% CI=2.85~4.91, 均 $P<0.01$)。将 TD 数目>1 个者升为 pN3b 构建的 mpN 分期, 在测试队列中对 5 年 OS 的 tROC 曲线下面积 (tAUC) 为 0.746 (vs. 0.703, AJCC), C 指数 0.738 (vs. 0.721, AJCC), AIC 5 805.27 (vs. 5 849.30, AJCC); 在验证队列中亦显示一致的改进。

结论: TD 在胃癌预后中具有显著的不良影响, 且 TD 数目>1 个可作为将患者分层至更高风险 (pN3b) 的阈值。将 TD 数目纳入 mpN 分期可提高预后预测准确性。建议病理报告例行记录 TD 及其数目, 并在更大、多中心前瞻性队列中进一步验证 mpN 分期的临床应用价值。

关键词

胃肿瘤; 淋巴结外侵犯; 预后; 肿瘤分期; 逆概率治疗加权法

中图分类号: R735.2

基金项目: 广东省医学科学技术研究基金资助项目 (B2025059)。

收稿日期: 2025-10-03; **修订日期:** 2025-10-23。

作者简介: 黄博文, 中山大学肿瘤防治中心助理研究员, 主要从事胃癌防治相关方面的研究 (周俊志、陈志浩为共同第一作者)。

通信作者: 赵百伟, Email: zhaobw@sysucc.org.cn; 王俊江: Email: wangjunjiang@gdph.org.cn

Application and validation of a tumor-deposit-based modified pN staging (mpN) system for prognostic prediction in gastric cancer

HUANG Bowen^{1,2}, ZHOU Junzhi², CHEN Zhihao³, CHEN Yingjia², ZHANG Ruopeng¹, WANG Wenkai², WANG Junjiang³, ZHAO Baiwei^{1,2}

(1. Department of Gastric Surgery, Sun Yat-sen University Cancer Center, State Key Laboratory of Oncology in South China, Guangdong Provincial Clinical Research Center for Cancer, Guangzhou, 510060, China; 2. Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-sen University, Guangzhou, 510080, China; 3. Department of Gastrointestinal Surgery, Guangdong Provincial People's Hospital/Guangdong Academy of Medical Sciences/Southern Medical University, Guangzhou, 510080, China)

Abstract

Background and Aims: Tumor deposits (TDs) may influence prognosis beyond the current 8th edition AJCC pTNM nodal classification in gastric cancer (GC). This study investigates the prognostic value of TD number and proposes an improved pN staging (mpN) that classifies patients with TD number >1 as pN3b. We validated the mpN staging against the 8th AJCC pN staging.

Methods: A dual-center retrospective cohort study was performed, including 1 327 patients who underwent radical gastrectomy at Sun Yat-sen University Cancer Center (2011–2015; test cohort) and 340 patients from Guangdong Provincial People's Hospital (2015–2022; validation cohort). Patients were dichotomized into low-TD (≤ 1) and high-TD (> 1) groups. Outcomes were overall survival (OS) and disease-free survival (DFS). Survival analyses used Kaplan-Meier curves, IPTW, and Cox regression. Predictive performance of staging systems was assessed by time-dependent ROC (tROC)/tAUC, concordance index (C-index) and Akaike information criterion (AIC).

Results: TDs were present in 435/1 327 (32.7%) in the test cohort. Presence of TD was associated with worse OS (IPTW-adjusted $HR=2.69$, 95% CI=2.18–3.31, $P<0.01$) and DFS ($HR=2.82$, 95% CI=2.32–3.42, $P<0.01$). In multivariable models, TD remained an independent adverse factor for OS ($HR=1.65$, 95% CI=1.34–2.05; $P<0.01$) and DFS ($HR=1.74$, 95% CI=1.43–2.11, $P<0.01$). Increasing TD number correlated with progressively poorer survival; X-tile identified >1 as an optimal cutoff, with high-TD patients showing markedly worse outcomes (OS: adjusted $HR=3.65$, 95% CI=2.74–4.88; DFS: adjusted $HR=3.74$, 95% CI=2.85–4.91; both $P<0.01$). Incorporation of TD number into the mpN staging (assigning TD>1 to pN3b) improved prognostic discrimination: in the test cohort 5-year OS tAUC was 0.746 for mpN vs. 0.703 for AJCC pN (C-index 0.738 vs. 0.721, AIC 5 805.27 vs. 5 849.30); similar improvements were observed in the validation cohort.

Conclusion: TD presence and number exert significant negative prognostic impact in GC. Classifying patients with TD number >1 as pN3b enhances prognostic accuracy. Routine reporting of TD counts and further prospective multicenter validation of mpN staging are warranted.

Key words

Stomach Neoplasms; Extranodal Extension; Prognosis; Neoplasm Staging; Inverse Probability of Treatment Weighting

CLC number: R735.2

胃癌（gastric cancer, GC）是全球范围内癌症相关死亡的主要原因，尤其是在东亚地区^[1-2]。精确的预后分层对于选择GC患者的治疗方法至关重要。第8版美国癌症联合委员会（American Joint

Committee on Cancer, AJCC）病理肿瘤-淋巴结-转移（pathological tumor-node-metastasis, pTNM）分期系统^[3]是预测预后和指导治疗策略的经典系统。然而，有研究表明，第8版AJCC pTNM分期系统对

GC患者的预后准确率常不尽如人意^[4-6]。一些临床病理因素,如组织学类型、血管侵犯^[7]和肿瘤沉积(tumor deposits, TD)^[8-9],也被报道对GC患者具有预后价值,这些因素可能会进一步影响pTNM分期系统预测预后的准确率。

TD被定义为淋巴引流区域内的孤立肿瘤沉积,且无可识别的淋巴结、血管或神经结构^[10]。TD于1935年在结直肠癌(colorectal cancer, CRC)中被首次描述^[11],并在多种癌症中被视为不良的总生存期(overall survival, OS)和无病生存期(disease-free survival, DFS)的指标^[9,12-15]。GC研究显示,TD的发生率为15%~30%^[9,16-17],与CRC的TD发生率相当^[12,18-19]。然而,尽管已有研究报道TD与GC的不良预后相关^[9,20-22],但第8版AJCC pTNM分期系统并未体现TD对GC生存结局的影响^[3]。因此,需要更多证据来阐明TD对GC患者预后的影响。

自第7版AJCC pTNM分期发布以来,TD已被纳入CRC的病理淋巴结(pathologic node, pN)分期的考虑因素之一^[23]。在转移淋巴结阴性的情况下,TD阳性肿瘤被归类为pN1c期,而不论TD数目如何。然而,TD尚未被纳入GC的pTNM分期系统。在将TD纳入pTNM分期系统的改良方案中:Liang等^[24]和Chen等^[8]建议,无论TD数目多少,TD阳性患者都应提升其pN分期;Li等^[25]提出,当胃体出现TD时,T分期应提升至T4。然而,上述研究均未考虑TD具体数目。此外,根据日本GC指南^[26]和AJCC pTNM分期系统^[3]的建议,每个TD均应视为1枚转移淋巴结纳入pN分期。但这仅为经验性建议,需要更多临床证据的支持。

本研究通过回顾性分析接受D₂或更广泛的胃切除术的原发性GC患者的数据,提出基于第8版AJCC pTNM分期系统的改良的pN分期系统(mpN)并进行验证,旨在评估TD在原发性GC中的预后意义及其在pN分期中的作用。

1 资料与方法

1.1 患者来源

回顾性收集2011年1月—2015年12月中山大学肿瘤防治中心收治的1327例原发性GC患者的医疗数据(测试队列),以及2015年1月—2022年12月广东省人民医院收治的340例原发性GC患者

的医疗数据(验证队列)。纳入标准包括:(1)年龄18~80岁;(2)被诊断为原发性GC;(3)接受完全切除术(R₀),包括D₂或更广泛的胃切除术,且病理学检取不少于16枚淋巴结;(4)无胃切除术或其他恶性肿瘤病史;(5)有可用于分析的苏木精和伊红染色(HE)手术标本。排除在初次住院期间或术后3个月内死亡的患者。测试队列1327例患者中,1121例(84.5%)接受了辅助化疗[S-1(替加氟+吉美嘧啶+奥替拉西钾)、SOX(S-1+奥沙利铂)或XELOX(奥沙利铂+卡培他滨)]。根据第8版AJCC pTNM分期^[3]对GC的病理分期进行评估。根据是否存在TD,将患者分为TD阳性组和TD阴性组,测试队列中,TD阳性组435例,TD阴性组892例;验证队列中,TD阳性组102例,TD阴性组238例。本研究经中山大学肿瘤防治中心伦理委员会批准(审批号:SL-B2025-795-01)。

1.2 TD的定义

本研究中,笔者把在GC术后标本检查中在淋巴结检查区域发现的孤立肿瘤沉积定义为TD(补充图1),并将检查过程中发现的TD总数记为TD数目。由2名独立的病理医生对所有患者的HE染色手术标本进行审查,以确定每例患者是否存在TD以及TD数目,是否存在血管或神经侵犯。TD判读的一致性检验结果κ=0.9。

以OS和DFS为终点,通过X-tile软件(版本3.6.1,耶鲁大学)确定TD数目的最佳截断值。为研究TD数目是否可用于mpN分期,随后根据该截断值将患者分为低TD组和高TD组。

1.3 手术方式与随访

所有患者均接受了开腹手术或腹腔镜根治性胃切除术,并进行了D₂淋巴结清扫。术后定期进行随访,术后第1年每3个月随访1次,之后每6个月随访1次。通过门诊或住院检查,包括血液实验室检查、计算机断层扫描(CT)和上消化道内窥镜检查,或电话完成。失访患者被排除。本研究的中位随访时间为49个月。

1.4 研究终点

本研究的主要终点是OS,定义为从手术日期到任何原因导致死亡的日期之间的时间。次要终点是DFS,定义为从手术日期到随访期间疾病复发或死亡日期之间的时间。

1.5 统计学处理

比较TD阳性组和TD阴性组的基线特征。分

类变量的比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。有序分类变量的比较采用 Mann-Whitney U 检验。采用 Kaplan-Meier 分析绘制生存曲线，并通过逆概率治疗加权 (inverse probability of treatment weighting, IPTW) 进行校正。计算 IPTW 前后基线特征的绝对标准化差值，差值 <0.1 表示平衡良好。采用对数秩检验比较组间生存差异。采用 Benjamini-Hochberg 方法校正生存曲线多重比较中的 P 值。采用 Cox 比例风险模型计算与 OS 和 DFS 相关因素的风险比 (hazard ratio, HR) 及其 95% 置信区间 (confidence interval, CI)。将单变量分析中 $P < 0.10$ 的预后相关协变量纳入多变量 Cox 回归模型，以确定 OS 和 DFS 的独立预后因素。采用森林图展示 TD 在亚组间对 OS 和 DFS 的潜在差异效应，显著性水平设定为 0.10 ($\alpha=0.10$)。采用时间依赖性受试者工作特征 (time-dependent receiver operating characteristic, tROC) 曲线和 C 指数来评估不同模型的预测能力，tROC 曲线下面积 (area under the curve, tAUC) 越大、C 指数越高，表明模型具有更强的分辨能力。采用 Akaike 信息标准 (Akaike information criterion, AIC) 评估预测风险和实际风险之间的差异程度，AIC 水平越低表明拟合优度越好。采用 R 统计软件包 (版本 4.2.1) 和 SPSS 软件 (版本 21.0, IBM) 进行统计学分析。所有统计分析均采用双侧检验，显著性水平设定为 0.05 ($\alpha=0.05$)。

2 结 果

2.1 患者特征

测试队列与验证队列基线数据比较结果显示，两个队列在性别、肿瘤大小、辅助化疗接受情况和 TD 方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，而在年龄、肿瘤位置、Borrmann 分型、组织学类型、Lauren 分型、神经侵犯以及肿瘤的 T 和 N 分期方面差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$) (表 1)。测试队列中，TD 阳性组与 TD 阴性组患者在肿瘤位置和组织学类型方面的差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与 TD 阴性组的患者相比，TD 阳性组的患者的 Borrmann III~IV 型 (75.6% vs. 59.4%, $P < 0.001$) 和非肠型 (80.0% vs. 69.7%, $P < 0.001$) 肿瘤的占比更高。TD 阳性组患者的血管侵犯 (58.2% vs. 38.3%, $P < 0.001$)、神经侵犯 (80.9% vs. 58.4%, $P < 0.001$)、

pT4a~b 期肿瘤 (53.6% vs. 25.9%, $P < 0.001$) 和 pN3a~b 期肿瘤 (61.6% vs. 30.3%, $P < 0.001$) 的占比也明显更高。TD 阳性组的肿瘤大小明显大于 TD 阴性组 ($P < 0.001$)。TD 阳性组与 TD 阴性组在年龄、性别和辅助化疗接受情况方面差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$) (补充表 1)。验证队列中，TD 阳性组与 TD 阴性组患者在 pT 分期和 pN 分期方面的差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，但在其他特征方面无明显差异 (均 $P > 0.05$) (补充表 2)。

表 1 测试队列与验证队列基线数据比较 [n (%)]

Table 1 Comparison of baseline data between the test cohort and the validation cohort [n (%)]

项目	测试队列 (n=1 327)	验证队列 (n=340)	χ^2	P
年龄(岁)				
≤55	549(41.4)	97(28.5)		
>55	778(58.6)	243(71.5)	18.8	<0.001
性别				
女	443(33.4)	108(31.8)		
男	884(66.6)	232(68.2)	0.3	0.571
肿瘤位置				
食管胃结合部	372(28.0)	56(16.5)		
胃体	372(28.0)	70(20.6)	158.2	<0.001
胃窦	540(40.7)	138(40.6)		
2/3 及以上	43(3.2)	76(22.4)		
Borrmann 分型				
I~II	468(35.3)	151(44.4)		
III~IV	859(64.7)	189(55.6)	9.7	0.002
组织学类型				
分化腺癌	200(15.1)	204(60.0)		
未分化腺癌	975(73.5)	83(24.4)	331.8	<0.001
其他 ¹⁾	152(11.5)	53(15.6)		
Lauren 分型				
肠型	357(26.9)	203(59.7)	130.6	<0.001
弥漫型或混合型	970(73.1)	137(40.3)		
血管侵犯				
阳性	595(44.8)	141(41.5)		
阴性	732(55.2)	199(58.5)	1.2	0.265
神经周围侵犯				
阳性	873(65.8)	149(43.8)	55.0	<0.001
阴性	454(34.2)	191(56.2)		
肿瘤大小(cm)				
≤3	426(32.1)	93(27.4)		
>3	901(67.9)	247(72.6)	2.8	0.092

注: 1)未分化癌、黏液腺癌、印戒细胞癌

Note: 1) Undifferentiated carcinoma, mucinous adenocarcinoma, signet ring cell carcinoma

表1 测试队列与验证队列基线数据比较[n (%)] (续)
Table 1 Comparison of baseline data between the test cohort and the validation cohort [n (%)] (continued)

项目	测试队列 (n=1 327)	验证队列 (n=340)	χ^2	P
pT分期				
pT0	0(0.0)	3(0.9)		
pT1	39(2.9)	50(14.7)		
pT2	110(8.3)	33(9.7)		
pT3	714(53.8)	187(55.0)	131.5	<0.001
pT4a	443(33.4)	49(14.4)		
pT4b	21(1.6)	18(5.3)		
pN分期				
pN0	242(18.2)	100(29.4)		
pN1	253(19.1)	74(21.8)		
pN2	294(22.2)	68(20.0)	28.2	<0.001
pN3a	337(25.4)	65(19.1)		
pN3b	201(15.1)	33(9.7)		
辅助化疗				
有	1 121(84.5)	280(82.4)		
无	206(15.5)	60(17.6)	0.9	0.340
TD				
阳性	435(32.8)	102(30.0)		
阴性	892(67.2)	238(70.0)	1.0	0.328

注:1)未分化癌、黏液腺癌、印戒细胞癌

Note: 1) Undifferentiated carcinoma, mucinous adenocarcinoma, signet ring cell carcinoma

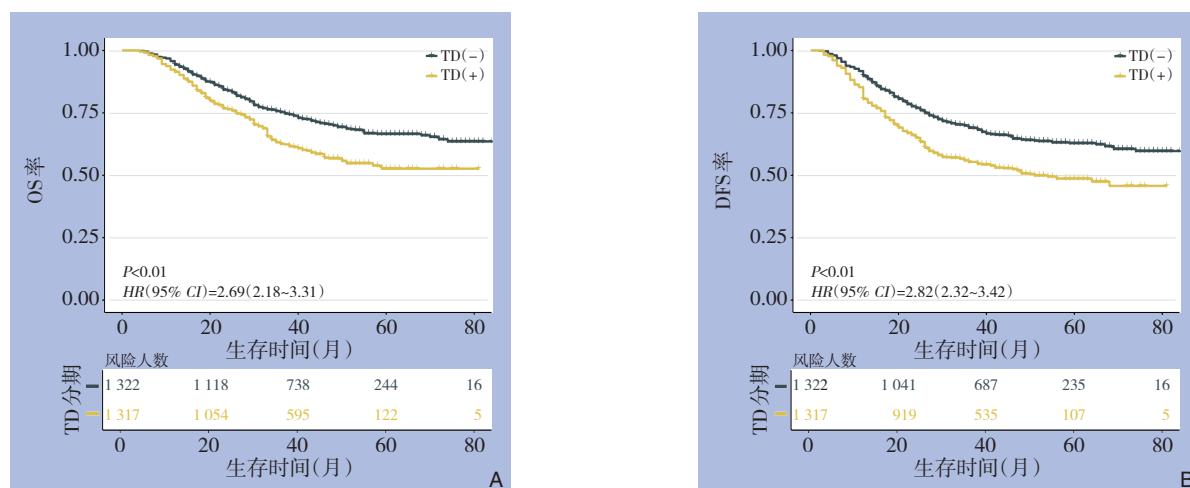


图1 测试队列TD阳性组与TD阴性组的Kaplan-Meier分析 A: OS率; B: DFS率

Figure 1 Kaplan-Meier analysis of TD-positive group and TD-negative group in test cohort A: OS rate; B: DFS rate

2.4 亚组分析

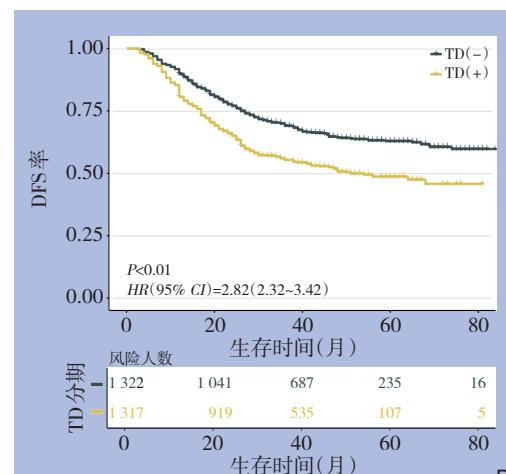
TD对OS和DFS的影响在各临床亚组(年龄、性别、肿瘤位置、Borrmann分型、组织学类型、Lauren分型、血管侵犯、神经周围浸润、肿瘤大小、pT分期、pN分期、辅助化疗)中基本一致。

2.2 TD对生存结局的影响

在测试队列中,经IPTW校正潜在选择偏倚后,TD与较差的OS($HR=2.69$, 95% CI=2.18~3.31,校正 $P<0.01$)和DFS($HR=2.82$, 95% CI=2.32~3.42,校正 $P<0.01$)相关(图1)。TD阳性组患者的5年OS率(52.65% vs. 66.53%)和3年DFS率(55.36% vs. 69.05%)均低于TD阴性组患者。经IPTW校正后,所有变量的绝对标准化差值均<0.1,表明平衡良好(补充图2)。在单变量Cox模型分析中,TD与较差的OS($HR=2.72$, 95% CI=2.26~3.29, $P<0.01$)和DFS($HR=2.86$, 95% CI=2.41~3.40, $P<0.01$)相关。在多变量Cox模型分析中,TD是OS($HR=1.65$, 95% CI=1.34~2.05, $P<0.01$)和DFS($HR=1.74$, 95% CI=1.43~2.11, $P<0.01$)独立危险因素。此外,年龄与较差的OS相关;肿瘤位置、pT分期、pN分期和辅助化疗接受情况均与较差的OS和DFS相关(补充表3~4)。

2.3 治疗后的腹膜转移

525例患者在最后1次随访时疾病复发或死亡。其中,367例经CT证实复发,腹膜转移情况如补充表5所示。TD阳性患者的腹膜转移发生率高于TD阴性患者(56.7% vs. 40.7%, $P=0.003$)。然而,在TD阳性患者中,腹膜转移发生率与TD数目之间无明显关系($t=0.73$, $P=0.47$)(补充图3)。



在各临床亚组中,TD和OS之间的相互作用差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)(图2)。经Benjamini-Hochberg多重检验校正后,在各临床亚组中,TD和DFS之间的相互作用差异均无统计学意义(补充图4)。

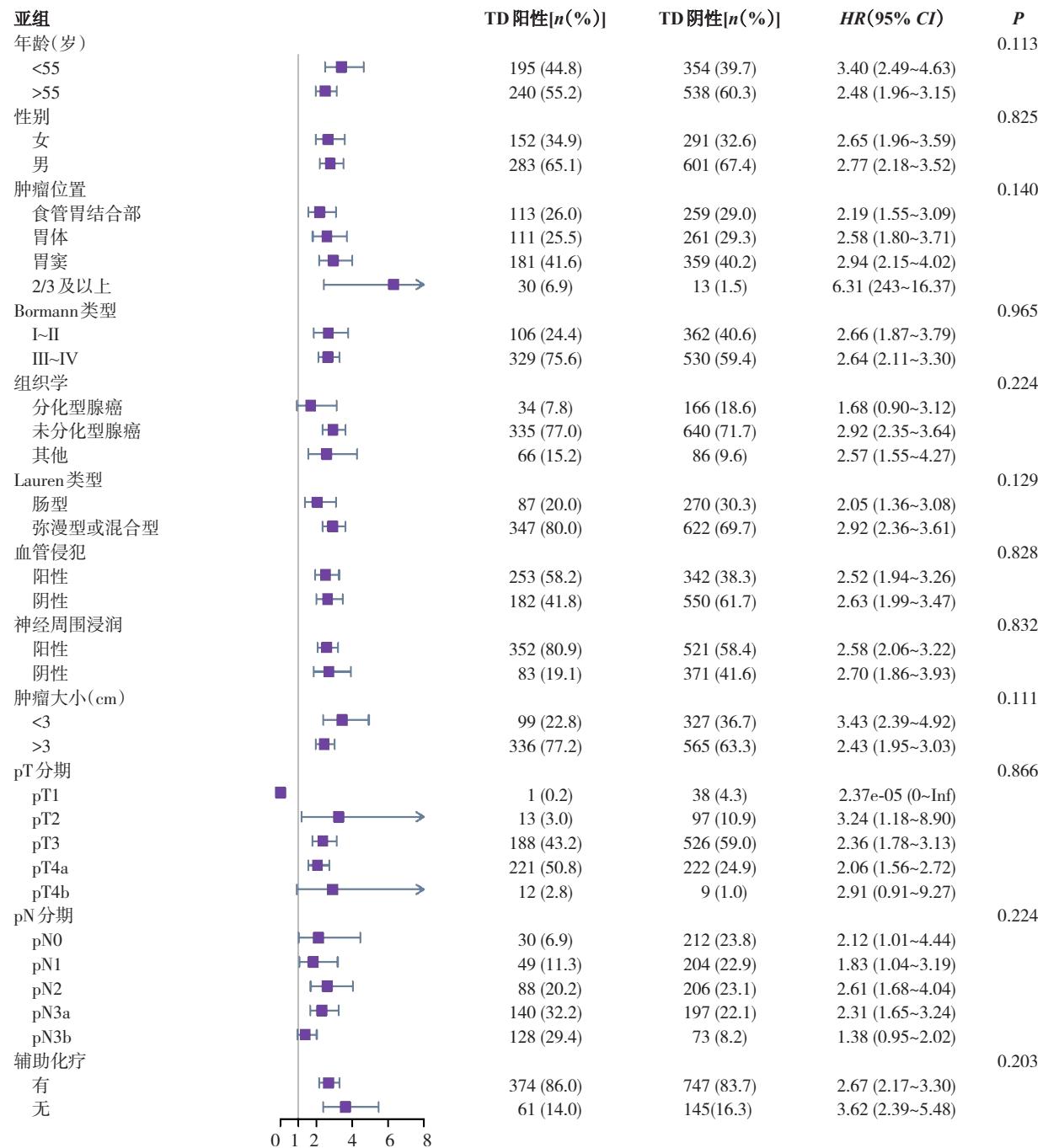


图2 TD对临床亚组OS相互作用的森林图

Figure 2 Forest plot for the interaction effect of TD on OS among clinical subgroups

2.5 TD数目对预后影响

TD 数目的中位数为 2 个。随着 TD 数目的增加 (对应 TD 数目分别为 0、1、2 和 ≥ 3 个), 5 年 OS 率 (分别为 70.51%、55.93%、27.23%、19.86%) 和 3 年 DFS 率 (分别为 68.33%、62.80%、34.95%、29.87%) 均有所下降。不同 TD 数目的患者的 OS 和

DFS 曲线存在明显差异 (均 $P < 0.01$) (图 3)。然而, 在事后分析中, TD 数目为 0 和 1 个的患者之间 (OS: $P = 0.46$; DFS: $P = 0.12$), 以及 TD 数目为 2 个和 ≥ 3 个的患者之间 (OS: $P = 0.93$; DFS: $P = 0.53$) 差异无统计学意义。

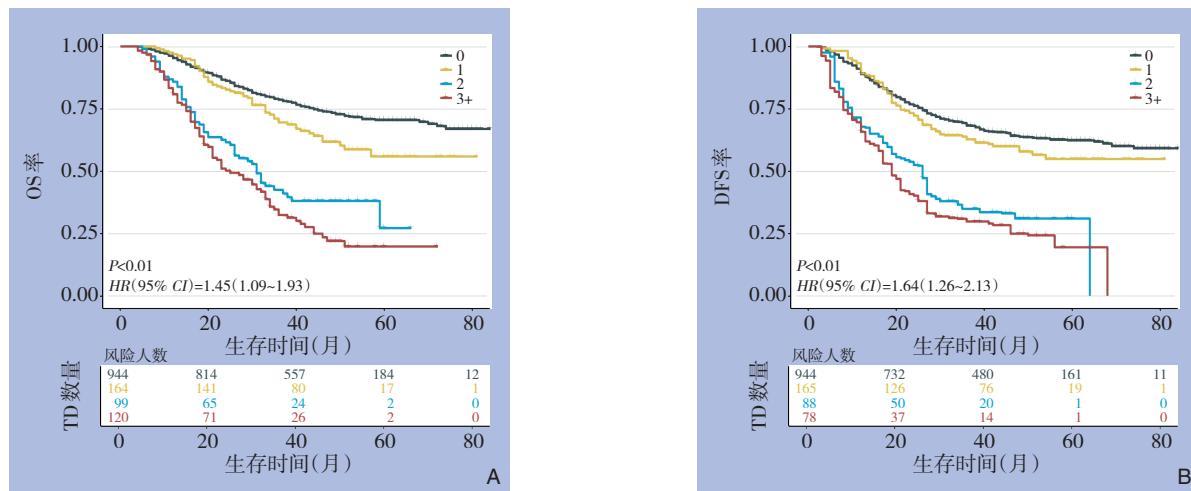


图3 不同TD数目患者的Kaplan-Meier分析 A: OS率; B: DFS率

Figure 3 Kaplan-Meier analysis of patients with different TD numbers A: OS rate; B: DFS rate

2.6 低TD组和高TD组的预后分析

基于OS率和DFS率，通过X-tile软件计算得到TD数目的最佳截断值为1个，这与上述结果一致。因此，根据该截断值将所有患者分为低TD组（TD数目<1个）和高TD组（TD数目>1个）。在Kaplan-Meier分析中，高TD组与较差的OS ($HR=3.65$, 95% CI=2.74~4.88, 校正 $P<0.01$) 和DFS ($HR=3.74$, 95% CI=2.85~4.91, 校正 $P<0.01$) 相关（补充图5）。与低TD组相比，高TD组的5年OS率（66.40% vs. 27.40%）和3年DFS率（68.99% vs. 29.66%）均更低。

进一步分析低TD组和高TD组的预后影响，并将其与pN分期进行联合分析。在事后分析中，高TD组的各pN分期与初始pN3b期之间的OS和

DFS差异均无统计学意义（校正 $P>0.05$ ）；高TD组中pN2期和pN3a~b期的OS和DFS均差于初始pN3a期（校正 $P<0.05$ ）。高TD组的pN0、pN1期和初始pN3a期之间在OS（pN0期 vs. 初始pN3a期：校正 $P=0.78$ ；pN1期 vs. 初始pN3a期：校正 $P=0.10$ ）和DFS（pN0期 vs. 初始pN3a期：校正 $P=0.75$ ；pN1期 vs. 初始pN3a期：校正 $P=0.09$ ）上差异无统计学意义，但生存曲线趋势仍有所不同（图4）。此外，低TD组的各pN分期与相应的初始pN分期之间在OS和DFS上均无明显差异（校正 $P>0.05$ ）（补充图6~7）。除pN3b期（校正 $P>0.05$ ）外，低TD组的各pN分期的患者比初始pN3b期的患者表现出更好的预后（事后检验：校正 $P<0.05$ ）。

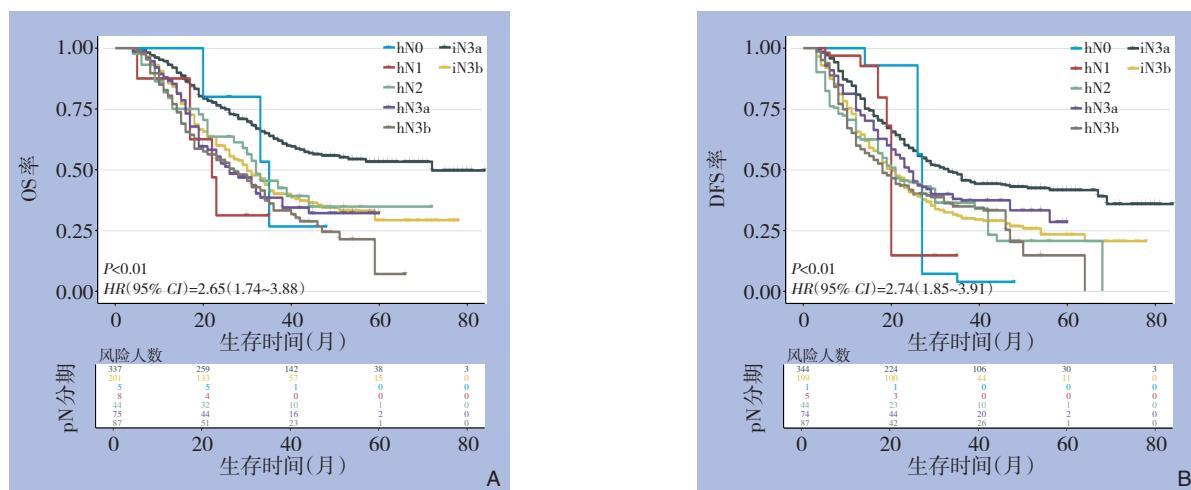


图4 高TD组的各pN分期与初始pN3a、pN3b期的Kaplan-Meier分析 (hN0、hN1、hN2、hN3a、hN3b: 高TD组的各pN分期; iN3a、iN3b: 初始pN3a、pN3b期) A: OS率; B: DFS率

Figure 4 Kaplan-Meier analysis comparing the modified pN stages in the high-TD group with the initial pN3a and pN3b stages (hN0, hN1, hN2, hN3a, hN3b: pN stages in the high-TD group; iN3a, iN3b: initial pN3a and pN3b stages) A: OS rate; B: DFS rate

2.7 mpN分期构建

根据上述结果，将TD数目与第8版AJCC pN分期系统结合，构建mpN分期，定义为：高TD组(TD数目>1个)的患者视为处于pN3b期，低TD组(TD数目≤1个)的患者则与第8版AJCC pN分期系统保持一致。在mpN分期系统中，各mpN分期患者的5年OS率分别为81.30%、72.50%、73.16%、59.39%和29.94%，各mpN分期患者的3年DFS率分别为85.42%、77.25%、76.31%、53.80%和30.72%。Kaplan-Meier分析显示，随着mpN分期的递增，患

者的OS(校正P<0.01)和DFS(校正P<0.01)总体较差(补充图8)。

2.8 mpN预测的准确性评估

在测试队列中使用mpN分期与第8版AJCC pN分期系统比较，mpN分期5年OS和3年DFS的预测中具有更大的tAUC、更高的C指数水平以及更低的AIC水平(图5)(表2)。在验证队列中重复上述分析过程。mpN分期在5年OS和3年DFS的预测中也具有更大的tAUC、更高的C指数水平以及更低的AIC水平(补充图9)(表3)。

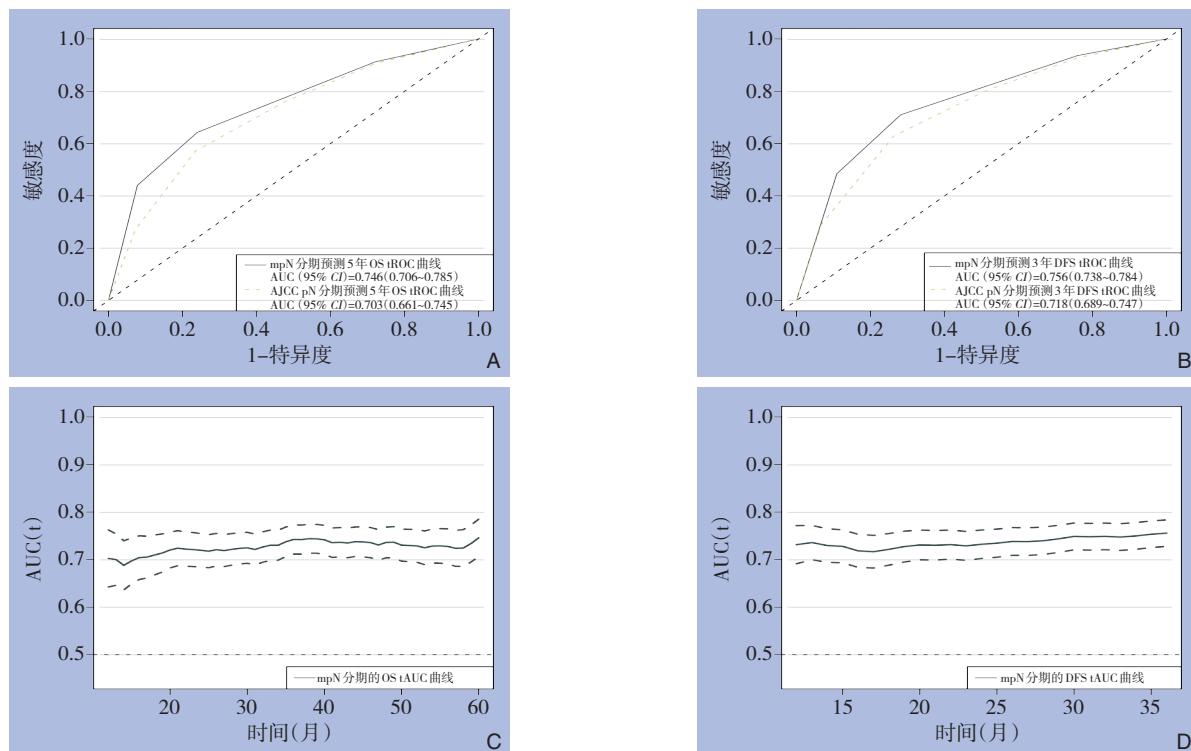


图5 mpN分期与第8版AJCC pN分期的tROC及tAUC
A: 5年OS; B: 3年DFS; C: mpN分期OS的tAUC和不同时间点的95% CI; D: mpN分期DFS的tAUC和不同时间点的95% CI

Figure 5 tROC curves and tAUC comparing mpN staging with the 8th AJCC pN staging
A: 5-year OS; B: 3-year DFS; C: tAUC of OS for mpN staging with 95% CI at different time points; D: tAUC of DFS for mpN staging with 95% CI at different time points

表2 测试队列mpN分期与第8版AJCC pN分期对5年OS和3年DFS的预测效能

Table 2 The predictive efficacy of mpN staging and the 8th edition of AJCC pN staging for 5-year OS and 3-year DFS in test cohort

分期	5年OS			3年DFS		
	tAUC(95% CI)	C指数(95% CI)	AIC	tAUC(95% CI)	C指数(95% CI)	AIC
mpN分期	0.746(0.706~0.785)	0.738(0.716~0.761)	5 805.27	0.756(0.738~0.784)	0.736(0.716~0.756)	6 867.63
第8版AJCC pN分期	0.703(0.661~0.745)	0.721(0.697~0.745)	5 849.30	0.718(0.689~0.747)	0.719(0.698~0.741)	6 967.63

表3 验证队列mpN分期与第8版AJCC pN分期对5年OS和3年DFS的预测效能

Table 3 The predictive efficacy of mpN staging and the 8th edition of AJCC pN staging for 5-year OS and 3-year DFS in validation cohort

分期	5年OS			3年DFS		
	tAUC(95% CI)	C指数(95% CI)	AIC	tAUC(95% CI)	C指数(95% CI)	AIC
mpN分期	0.672(0.621~0.722)	0.670(0.629~0.712)	1 901.80	0.687(0.651~0.723)	0.670(0.629~0.712)	1 901.07
第8版AJCC pN分期	0.613(0.555~0.670)	0.499(0.456~0.543)	1 942.87	0.612(0.572~0.652)	0.499(0.455~0.543)	1 942.61

3 讨 论

本研究得出了三个主要发现。首先，本研究首次报道TD的存在是GC的独立预后危险因素并与更高的腹膜转移发生率相关。其次，高TD组(TD数目>1个)的OS和DFS显著差于低TD组(TD数目≤1个)。第三，将TD状态纳入pN分期系统后所建立的mpN分期系统对GC患者的预后的预测效能更优。

近年来，多项研究聚焦于TD对GC患者预后的影响，并证实了TD对生存的不利影响^[9,20,22]。然而，由于样本量和研究设计的限制，最新的AJCC指南尚未明确TD在GC预后中的指导意义^[3]。本研究是首个双中心、大样本的TD预后研究。本研究中，预测队列中TD的检出率为32.7%，验证队列中为30.0%。本研究发现TD的存在与不良的临床病理因素有关，并确认TD是OS和DFS的独立预后因素，这与既往研究结论一致^[9,24,27~29]。值得注意的是，本研究还首次报道了TD的存在与更高的腹膜转移发生率相关，这提示TD可能促进GC的腹膜播散，但其生物学机制尚不明确，可作为未来研究方向进行深入探讨。无论TNM分期如何，TD的存在均可被视为GC扩散到腹膜的信号，提示预后不良，患者需要强化治疗并密切随访。此外，本研究首次揭示了TD与各临床亚组之间潜在的病理生理学关联。有趣的是，TD与各临床特征之间基本没有相互作用，即无论肿瘤的临床特征如何，TD对预后的消极影响均显著存在。

目前关于TD数目对GC患者预后的价值的研究较少，且现有结果存在争议。Anup等^[30]认为不同TD数目的患者的预后无显著差异。然而，Xu等^[27]根据TD数目(0、1~2和≥3个)对160例患者进行分组分析发现，TD数目较多的患者的预后较差。Song等^[29]发现TD数目>3个的GC患者的生存差于TD数目为1~3个的患者。本研究发现，OS率和

DFS率随着TD数目的增加而降低，且TD数目>1个似乎是较差的GC预后的截断值，这可能会受到研究纳入的患者数目等因素的影响。

是否应将TD纳入GC的pTNM分期系统目前仍存有争议。建立包含TD的相对简洁、准确的pTNM分期系统是当前的研究热点之一。多数研究将TD视为淋巴结转移的一种形式，并主张将TD纳入CRC和GC的pN分期^[12,31]。Liang等^[24]建议，无论TD数目多少，TD阳性患者都应提升其pN分期。Chen等^[8]提出，对于TD阳性患者，除N3b期患者外，均应提升其N分期。然而，这些研究均未考虑TD数目这一可能影响分期系统的预后预测能力的因素。根据日本GC治疗指南^[26]和第8版AJCC pTNM分期系统^[3]的建议，每个TD都应视为1枚转移淋巴结纳入pN分期。但这仅为经验性建议，缺乏循证医学证据支持。本研究将GC患者分为低TD组(TD数目≤1个)和高TD组(TD数目>1个)，并发现高TD组中各pN分期患者的生存结局与初始pN3b期患者均无显著差异。因此，提出mpN分期系统，即TD数目>1个的患者的pN分期应提升至pN3b期。此外，笔者还验证了mpN分期系统的预后预测能力。与第8版AJCC pTNM分期系统相比，mpN分期系统具有更大的tAUC和更高的C指数水平，表现出更好的分辨能力且性能稳定，其AIC水平则表明其具有更好的模型拟合优度。

mpN分期系统具有以下独特优势：(1)考虑了TD的影响，预测效能优于第8版AJCC pN分期系统；(2)基于多中心数据集开发，可重复性好；(3)有助于对可能需要早期干预的高危患者进行分层；(4)简洁准确，易于在临床实际中使用。当然，本研究也存在一定的局限性。首先，本研究为回顾性研究，尽管采用了多中心数据和IPTW，但回顾性数据仍存在潜在的选择偏倚和校正混杂因素。此外，两中心间的基线特征存在部分统计学差异，这可能与验证队列数据量相对较少有关。因此，

未来需进行前瞻性队列研究，在更多中心、更大样本中验证mpN分期系统的预后预测效能，以期实现临床应用转化。

综上所述，TD与GC患者的不良生存结局显著相关。TD数目>1个的患者预后较差。建议在病理报告中记录TD数目并将其纳入pN分期系统，以更好地为患者制定个体化治疗方案。

数据可用性声明：本文数据可向通讯作者联系申请。

作者贡献声明：黄博文、周俊志、陈迎佳为文章主要撰写人，完成统计，图表制作及文章初稿的写作；陈志浩、张偌鹏、王汶锴参与临床数据收集和统计；赵百伟、王俊江参与文章修改，负责统筹研究设计。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

补充材料：http://www.zpwz.net/zgptwkzz/article/attachment/20251203174315001?year_id=2025&issue=10

参考文献

- [1] Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, et al. Gastric cancer[J]. Lancet, 2020, 396(10251):635–648. doi:[10.1016/S0140-6736\(20\)31288-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31288-5).
- [2] López MJ, Carballo J, Alfaro AL, et al. Characteristics of gastric cancer around the world[J]. Crit Rev Oncol, 2023, 181:103841. doi:[10.1016/j.critrevonc.2022.103841](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103841).
- [3] Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(2): 93–99. doi: [10.3322/caac.21388](https://doi.org/10.3322/caac.21388).
- [4] Fang C, Wang W, Deng J-Y, et al. Proposal and validation of a modified staging system to improve the prognosis predictive performance of the 8th AJCC/UICC pTNM staging system for gastric adenocarcinoma: a multicenter study with external validation[J]. Cancer Commun, 2018, 38(1): 67. doi: [10.1186/s40880-018-0337-5](https://doi.org/10.1186/s40880-018-0337-5).
- [5] Graziosi L, Marino E, Donini A. Survival comparison in gastric cancer patients between 7th and 8th edition of the AJCC TNM staging system: The first western single center experience[J]. Eur J Surg Oncol, 2019, 45(6): 1105–1108. doi: [10.1016/j.ejso.2018.12.010](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.12.010).
- [6] Jiang Y, Li T, Liang X, et al. Association of adjuvant chemotherapy with survival in patients with stage II or III gastric cancer[J]. JAMA Surg, 2017, 152(7):e171087. doi:[10.1001/jamasurg.2017.1087](https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.1087).
- [7] Gurzu S, Orlowska J, Sugimura H, et al. Immunohistochemical features and staging of early gastric cancer[J]. Arch Med Sci, 2017, 13(6):1373–1382. doi:[10.5114/aoms.2016.58665](https://doi.org/10.5114/aoms.2016.58665).
- [8] Chen H, Tang Z, Chen L, et al. Evaluation of the impact of tumor deposits on prognosis in gastric cancer and a proposal for their incorporation into the AJCC staging system[J]. Eur J Surg Oncol, 2018, 44(12):1990–1996. doi:[10.1016/j.ejso.2018.10.062](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.10.062).
- [9] Graham Martínez C, Knijn N, Verheij M, et al. Tumour deposits are a significant prognostic factor in gastric cancer - a systematic review and meta-analysis[J]. Histopathology, 2019, 74(6):809–816. doi:[10.1111/his.13781](https://doi.org/10.1111/his.13781).
- [10] Amin MB, Edge S, Greene FL, et al. AJCC Cancer Staging Manual[M]. 8th ed. New York:Springer, 2017.
- [11] Gabriel WB, Dukes C, Bussey HJR. Lymphatic spread in cancer of the rectum[J]. J Br Surg, 1935, 23(90): 395–413. doi: [10.1002/bjs.1800239017](https://doi.org/10.1002/bjs.1800239017).
- [12] Delattre JF, Cohen R, Henriques J, et al. Prognostic value of tumor deposits for disease-free survival in patients with stage III colon cancer: a post hoc analysis of the IDEA France phase III trial (PRODIGE-GERCOR)[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(15):1702–1710. doi:[10.1200/JCO.19.01960](https://doi.org/10.1200/JCO.19.01960).
- [13] Peparini N. Beyond T, N, and M: impact of axillary extranodal tumor deposits on the treatment of breast cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2021, 28(7):4054–4055. doi:[10.1245/s10434-020-09483-6](https://doi.org/10.1245/s10434-020-09483-6).
- [14] Lord AC, D'Souza N, Shaw A, et al. MRI-diagnosed tumor deposits and EMVI status have superior prognostic accuracy to current clinical TNM staging in rectal cancer[J]. Ann Surg, 2022, 276(2): 334–344. doi:[10.1097/sla.0000000000004499](https://doi.org/10.1097/sla.0000000000004499).
- [15] Liang Y, Chang S, Guo H, et al. Presence of tumor deposits is an indicator of poor prognosis in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Am J Cancer Res, 2023, 13(5):1970–1984.
- [16] Lee HS, Lee HE, Yang HK, et al. Perigastric tumor deposits in primary gastric cancer: implications for patient prognosis and staging[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(5):1604–1613. doi: [10.1245/s10434-012-2692-9](https://doi.org/10.1245/s10434-012-2692-9).
- [17] 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):2499–2505. doi:[10.1007/s00268-019-05076-x](https://doi.org/10.1007/s00268-019-05076-x).
- [18] Lord AC, D'Souza N, Pucher PH, et al. Significance of extranodal tumour deposits in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Cancer, 2017, 82: 92–102. doi: [10.1016/j.ejca.2017.05.027](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.05.027).
- [19] Nagtegaal ID, Knijn N, Huguen 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): 1119–1127. doi:10.1200/jco.2016.68.9091.
- [20] Fujikawa K, Omori T, Shinno N, et al. Tumor deposit is an independent factor predicting early recurrence and poor prognosis in gastric cancer[J]. J Gastrointest Surg, 2023, 27(7): 1336–1344. doi:10.1007/s11605-023-05668-y.
- [21] Liang WQ, Liu YH, Cui JX, et al. Tumor deposit serves as a prognostic marker in gastric cancer: a propensity score-matched analysis comparing survival outcomes[J]. Cancer Med, 2020, 9(10): 3268–3277. doi:10.1002/cam4.2963.
- [22] Hayashi M, Abe M, Fujita T, et al. Prognostic effect of categorized tumor deposits in gastric cancer: a single-center retrospective study[J]. Surgery, 2024, 175(2): 373–379. doi: 10.1016/j.surg.2023.09.039.
- [23] Edge SB, Compton CC. The American joint committee on cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(6): 1471–1474. doi: 10.1245/s10434-010-0985-4.
- [24] 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): 305–313. doi:10.1016/j.surg.2019.04.027.
- [25] Li Y, Li S, Liu L, et al. Incorporation of perigastric tumor deposits into the TNM staging system for primary gastric cancer[J]. World J Gastrointest Oncol, 2023, 15(9):1605–1615. doi:10.4251/wjgo.v15.i9.1605.
- [26] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2021 (6th edition)[J]. Gastric Cancer, 2023, 26(1):1–25. doi:10.1007/s10120-022-01331-8.
- [27] Xu R, Zhang YS, Zhao J, et al. Prognostic value of tumor deposits in lymph node-negative gastric cancer: a propensity score matching study[J]. Eur J Surg Oncol, 2023, 49(4): 845–852. doi: 10.1016/j.ejso.2022.12.004.
- [28] Zhou M, Yang W, Zou W, et al. Prognostic significance of tumor deposits in radically resected gastric cancer: a retrospective study of a cohort of 1915 Chinese individuals[J]. World J Surg Oncol, 2022, 20(1):304. doi:10.1186/s12957-022-02773-1.
- [29] Song X, Liu K, Liao X, et al. Clinical significance of tumor deposits in gastric cancer after radical gastrectomy: a propensity score matching study[J]. World J Surg Oncol, 2023, 21(1):325. doi: 10.1186/s12957-023-03208-1.
- [30] Anup S, Lu J, Zheng CH, et al. Prognostic significance of perigastric tumor deposits in patients with primary gastric cancer[J]. BMC Surg, 2017, 17(1): 84. doi: 10.1186/s12893-017-0280-4.
- [31] Cohen R, Shi Q, Meyers J, et al. Combining tumor deposits with the number of lymph node metastases to improve the prognostic accuracy in stage III colon cancer: a post hoc analysis of the CALGB/SWOG 80702 phase III study (Alliance) [J]. Ann Oncol, 2021, 32(10):1267–1275. doi:10.1016/j.annonc.2021.07.009.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式:黄博文,周俊志,陈志浩,等.基于肿瘤沉积数目的改良pN分期(mpN)在胃癌预后预测中的应用与验证[J].中国普通外科杂志, 2025, 34(10): 2095–2105. doi: 10.7659/j.issn. 1005-6947.250562

Cite this article as: Huang BW, Zhou JZ, Chen ZH, et al. Application and validation of a tumor-deposit-based modified pN staging (mpN) system for prognostic prediction in gastric cancer[J]. Chin J Gen Surg, 2025, 34(10):2095–2105. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250562