

胃癌淋巴结转移的进展分析

邓靖宇

摘要 规范联合淋巴结清扫范围和数目是取得胃癌治疗较佳疗效的保障,淋巴结转移数目联合阴性淋巴结数目能够提高胃癌患者预后评估准确性。最新研究表明:1)淋巴结转移的数目是目前最佳的评估胃癌预后的淋巴结转移分期方式;2)规范的淋巴结清扫应该遵从清扫范围达到D2而清扫淋巴结数目不低于15枚;3)阴性淋巴结数目是一个新的评估胃癌患者预后的重要指标。本文针对淋巴结转移在胃癌治疗效果和预后评估中的新进展和观点作一适于临床胃癌诊治的概述。

关键词 胃癌 淋巴结 转移 预后

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.20.009

Progress in Studies on Lymphatic Metastasis of Gastric Cancer

Jingyu DENG

Correspondence to: Jingyu DENG; E-mail: dengery@126.com

Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin Key Laboratory for Cancer Prevention and Therapy, Tianjin 300060, China

Abstract Objective: Normalization of the appropriate extent of lymphadenectomy and number of metastasized lymph nodes ensures superior curative effects. Most studies related to variations in the classification of lymph node metastasis, extent of lymph node metastasis, and number of metastatic lymph nodes aim to draw conclusions for clinical applicability. 1) Classification based on the number of metastatic lymph nodes is the best classification of nodal metastasis for predicting gastric cancer prognosis; 2) Standard lymphadenectomy should be in accordance with D2 operation and include at least 15 dissected lymph nodes; 3) The number of negative lymph nodes is a new classification of nodal metastasis for the accurate assessment of the gastric cancer prognosis. We examined new viewpoints and evaluated the progress of studies that focus on the treatment and prognostic assessment of gastric cancer in this review.

Keywords Lymph nodes; Neoplasm Metastasis; Prognosis

超过一半的胃癌患者在初次确诊或手术时即被证实已经伴有区域淋巴结或远处淋巴结转移,这也是胃癌治疗效果不尽人意的重要原因^[1]。胃癌淋巴结转移状态的正确评估与胃癌原发灶浸润深度病理判定不同,存在许多争论和疑问亟待解决。首先,规范而合理的淋巴结清扫术是保证术后淋巴结转移正确评价的必要条件。然而,规范的淋巴结清扫的范围已经争论了半个世纪却未能得到最终的共识。因此,如何确定规范而合理的胃癌淋巴结清扫原则是临床胃癌外科保证医疗质量的前提。胃癌淋巴结转移的分期方式是主要用于评价胃癌患者术后预后的重要指标,也是指导术后辅助治疗和随访监测的重要依据。

1 淋巴结转移的分期方式与胃癌预后

尽管目前大多数学者认为建立在以转移淋巴结数目为基础的国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)胃癌TNM分期中的N分期是评估患者预后最好的淋巴结转移分期方式,但有不少

学者仍然认为日本胃癌研究协会(Japanese Gastric Cancer Association, JGCA)提出的建立在以淋巴结转移位置为基础的分期方式或淋巴结转移率是不可忽视的。淋巴结转移率对于胃癌患者预后的评估作用和地位仍尚未完全肯定。淋巴结转移数目和胃癌患者根治术后生存时间存在显著负相关性^[2],而且也是影响胃癌根治术后复发的决定性因素^[3]。通常胃癌术后复发归纳于3种主要模式:局部区域性复发、腹膜播散和远处转移。而在局部区域性复发中最为常见的则是胃床和腹膜后淋巴结转移。在西方国家报道中最为常见的胃癌术后复发模式主要为局部区域性复发,而在东方则为腹膜播散^[4]。东西方胃癌复发模式的差异被认为主要是由于淋巴结清扫范围不同所导致。腹膜播散是胃癌患者接受了扩大淋巴结清扫术(D2或D3)后最主要的复发模式,而影响胃癌根治术后腹膜播散发生的独立因素则是淋巴结转移数目^[5]。在远处转移中,肝转移是胃癌根治术后最为常见的远处脏器转移模式。淋巴结转移数目已经被证

实为影响胃癌术后肝转移的重要因素,而第8和12区淋巴结转移的出现也和胃癌根治术后肝转移发生时间的相关^[6]。

2 胃癌淋巴结清扫范围与预后

淋巴结转移的发生可见于胃癌病程各个阶段,即使是早期胃癌也有3%~20%概率出现淋巴结转移^[7]。因此,从理论上说上腹部区域淋巴结的清扫是值得提倡且能够改善患者预后的。但是,淋巴结清扫范围确定的争论(D1 vs. D2)一直持续了近半个多世纪。从理论上说,D1无法在胃癌根治术后提供腹膜后淋巴结转移信息且不能防止肿瘤细胞残存于残留的淋巴结内。D2的实施却能够清除更多已经发生肿瘤细胞转移的淋巴结,同时抑制或减少根治术后淋巴结分期漂移现象的发生,有利于提高评估术后肿瘤病理分期的准确性和提高胃癌患者的疾病相关生存时间。由于上世纪末D2在欧洲的两项随机临床实验研究中被证实伴有较高的术后死亡率和并发症发生率,导致欧美等多数西方国家仍以D1作为标准胃癌根治术中淋巴结清扫术式。但缺乏手术经验的执刀医师和不够完善的围手术期管理被认为和欧洲两项随机试验阴性结果密切相关^[8]。2004年,荷兰随机前瞻临床研究试验中胃癌患者随访11年资料重新统计分析后显示D2能够改善淋巴结转移为N₂分期患者的预后^[9]。最近,荷兰随机前瞻临床研究试验中胃癌患者随访15年资料分析后发表论文证实D2能够显著降低胃癌患者根治术后局部复发率和疾病死亡率^[10]。通过对淋巴结转移的不同解剖范围而进行分层发现:1)无淋巴结转移的胃癌患者无论实施何种淋巴结清扫术式,患者术后生存时间无显著差异,这与该部分患者肿瘤分期相对较早,肿瘤细胞经淋巴系统转移至远处脏器或系统播散机率较小密切相关;2)仅胃周淋巴结转移的胃癌患者接受D2能使得生存时间显著延长,这与胃周淋巴结转移患者可能存有远处转移乃至系统播散的机率较大(尤其是对于接受限制淋巴结清扫术的患者而言)是不无关联的;3)腹膜后淋巴结转移的患者由于出现系统播散的机率相对最大,故预后最差^[11]。因此,D2仅能够改善部分胃癌患者的预后。但由于无法在术前明确淋巴结转移具体范围,因此扩大淋巴结清扫术还是应该值得推荐实施的。

3 胃癌淋巴结清扫数目与胃癌预后

虽然病理医师能够在根治术后将胃癌标本中淋巴结转移情况作出精细的评价,但外科医师在手术中清扫淋巴结数目却难以较准确地控制。对于淋巴结清扫范围和数目而言,两者中谁是显著影响术后病理证实转移淋巴结数目的关键因素一直处于争论

之中^[12]。从理论上说,如果淋巴结清扫数目不够充分则可以导致残存的肿瘤细胞数目增多,并可进一步导致患者预后恶化。虽然对于最佳的清扫淋巴结数目存在许多不同的观点和报道,但总的来说还是认为术中淋巴结清扫数目越多可使得患者术后受益越多^[13]。自1997年UICC胃癌TNM分期明确规定胃癌淋巴结分期的前提条件是清扫(送检)淋巴结数目不能低于15枚。新近的临床研究中也发现胃癌根治术中淋巴结清扫数目不低于15枚的患者术后生存时间、无病生存期和复发后生存时间均显著优于淋巴结清扫数目低于15枚的患者^[14]。最为合理解释淋巴结清扫数目不低于15枚的胃癌患者预后较好的原因可能是由于清扫淋巴结数目过少无法获知残存淋巴结转移的状态,而淋巴结跳跃性转移的概率报道达10%~25%^[15]。

4 淋巴结转移的分期改进和补充

尽管UICC已经明确规定清扫淋巴结数目不低于15枚才能够作出准确的淋巴结转移分期判定,但仍然有10%~15%的胃癌患者存在淋巴结分期漂移现象的发生引起N分期对于预后评估效率的降低。最近,许多学者提出淋巴结转移率是一种简便、重复性好且能够有效降低淋巴结分期漂移发生的淋巴结转移分期方式,甚至可以被用于补充或取代UICC多种恶性肿瘤的TNM分期中N分期^[16]。近年来,对于淋巴结转移阳性的胃癌患者根治术后生存时间相关因素分析发现仅有淋巴结转移数目和淋巴结转移率是独立影响因素,淋巴结转移率还能够增强预测N₁分期的胃癌患者群体中不同转移率患者的显著生存时间差异^[17]。淋巴结转移率不能够作为最佳的评价胃癌患者根治术后生存时间的淋巴结转移分期方式的主要原因为:1)淋巴结转移率没有统一规定淋巴结清扫范围或清扫数目,随即可以导致术后淋巴结分期评估不准确;2)淋巴结转移率定义为转移(即阳性)淋巴结数目和淋巴结清扫数目比值,而淋巴结清扫数目实质为阳性淋巴结数目和阴性淋巴结数目之和。因此,淋巴结转移率会受到阴性淋巴结数目的影响:淋巴结转移率=阳性淋巴结数目/(阳性淋巴结数目+阴性淋巴结数目)=1/(1+阴性淋巴结数目/阳性淋巴结数目)。由此可以看出,当阴性淋巴结数目越多或阳性淋巴结数目越少时,淋巴结转移率越低,则胃癌患者根治术后生存时间才有可能较长。从解剖的角度来说,胃癌患者根治术中清扫的阴性淋巴结数目越多且分布在阳性淋巴结之外围越能说明手术的根治彻底度好。事实上,阴性淋巴结数目的增加也被认为与D2改善胃周淋巴结转移的胃癌患者术后预后的重要原因^[11]。其原因尽管尚未明确,但随着

阴性淋巴结清扫数目的增多,残留在常规术后病理伊红染色证实的阴性淋巴结中的微转移病灶也可被手术切除。特别是近年来免疫组化在术后病理检测工作中的普及使得甚至早期胃癌淋巴结中的微转移发生率明显提高。

综上所述,胃癌淋巴结转移的正确评价需要建立在外科规范的淋巴结清扫、详细的淋巴结数目查找、淋巴结微转移的发现、淋巴结转移数目、淋巴结转移率及阴性淋巴结数目等综合分析结果之上。只有详尽的淋巴结分析信息才可能为最终提高胃癌疗效奠定坚实的基础。

参考文献

- 1 Yamaguchi T, Sano T, Katai H, et al. Node positive mucosal gastric cancer: a follow-up study[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2001, 31(4): 153–156.
- 2 Pan W, Ishii H, Ebihara Y, et al. Prognostic use of growth characteristics of early gastric cancer and expression patterns of apoptotic, cell proliferation, and cell adhesion proteins[J]. *J Surg Oncol*, 2003, 82(2):104–110.
- 3 Nakamura K, Morisaki T, Sugitani A, et al. An early gastric carcinoma treatment strategy based on analysis of lymph node metastasis[J]. *Cancer*, 1999, 85(7):1500–1505.
- 4 Machara Y, Hasuda S, Koga T, et al. Postoperative outcome and sites of recurrence in patients of following curative resection of gastric cancer[J]. *Br J Surg*, 2000, 87(3):353–357.
- 5 Deng J, Liang H, Wang D, et al. Investigation of the recurrence patterns of gastric cancer following a curative resection[J]. *Surg Today*, 2011, 41(2):210–215.
- 6 Deng JY, Liang H, Sun D, et al. Analysis of risk factors for the interval time, number and pattern of hepatic metastases from gastric cancer after radical gastrectomy[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(15): 2440–2447.
- 7 Kim JP, Hur YS, Yang HK. Lymph node metastasis as a significant prognostic factor in early gastric cancer: analysis of 1136 early gastric cancers[J]. *Ann Surg Oncol*, 1995, 2(4):308–313.
- 8 Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, et al. Randomized clinical trial of morbidity after D1 and D3 surgery for gastric cancer[J]. *Br J Surg*, 2004, 91(3):283–287.
- 9 Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(11):2069–2077.
- 10 Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomized nationwide Dutch D1D2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(5):439–449.
- 11 Deng JY, Liang H, Sun D, et al. Extended Lymphadenectomy Improvement of Overall Survival of Gastric Cancer Patients with Perigastric Node Metastasis[J]. *Langenbeck Arch Surg*, 2011, 396(5): 615–623.
- 12 Jansen EP, Boot H, Verheij M, et al. Optimal locoregional treatment in gastric cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(20):4509–4517.
- 13 Smith DD, Schwarz RR, Schwarz RE. Impact of total lymph node count on staging and survival after gastrectomy for gastric cancer: data from a large US-population database[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(28):7114–7124.
- 14 Deng JY, Liang H, Sun D, et al. Outcome in relation to numbers of nodes harvested in lymph node positive gastric cancer[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2009, 35(8):814–819.
- 15 Sarro H, Tsujitani S, Ikeguchi M. Clinical significance of skip metastasis in patients with gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2007, 10(2): 87–91.
- 16 Marchet A, Mocellin S, Ambrosi A, et al. The ratio between metastatic and examined lymph nodes (N ratio) is an independent prognostic factor in gastric cancer regardless of the type of lymphadenectomy: results from an Italian multicentric study in 1853 patients[J]. *Ann Surg*, 2007, 245(4):543–552.
- 17 Deng JY, Liang H, Sun D, et al. The prognostic analysis of lymph node-positive gastric cancer patients following curative resection[J]. *J Surg Res*, 2010, 161(1):47–53.

(2012-08-15收稿)

(2012-09-10修回)

(本文编辑:贾树明)