

D2+淋巴结清扫术在进展期下1/3胃癌的预后价值

周志豪,王志雄,黄嘉华,李广华,王昭*

中山大学附属第一医院 胃肠外科中心, 广东广州 510080

【摘要】 目的 D2+淋巴结清扫术在进展期下1/3胃癌治疗中的价值。方法 选取2010年1月至2015年8月中山大学附属第一医院至少接受D2淋巴结清扫术的进展期下1/3胃癌的患者497例。利用治疗价值指数(therapeutic value index, TVI)即淋巴结站点的转移率乘以转移至该站点的5年生存率,评估清扫淋巴结站点的生存获益。结果 D2淋巴结清扫术范围内淋巴结的TVI中, No.12a淋巴结TVI最低,为2.04(转移率8.47%); No.8p淋巴结TVI为3.13(转移率9.38%)而No.12b淋巴结的TVI为0.87(转移率为4.80%)、No.12p淋巴结的TVI为1.25(转移率为1.88%)、No.13淋巴结的TVI为2.04(转移率为12.24%)、No.14v淋巴结的TVI为1.79(转移率为8.93%),均低于No.12a淋巴结的TVI。结论 清扫No.8p淋巴结具有生存获益,在进展期下1/3胃癌中应纳入常规清扫范围。

【关键词】 胃癌; D2+淋巴结清扫术; 治疗价值指数; 5年生存率

The prognostic value of D2 plus lymphadenectomy in advanced lower-third gastric cancer

Zhou Zhihao, Wang Zhixiong, Huang Jiahua, Li Guanghua, Wang Zhao*

Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, 510080 Guangzhou, Guangdong, China

Corresponding author: Wang Zhao, E-mail: wangzhao@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 **Objective** The value of D2+ lymphadenectomy is controversial. The main purpose of this study was to study the value of D2 plus lymphadenectomy in the lower-third of advanced gastric cancer. **Methods** The patients with advanced gastric cancer who received at least D2 lymphadenectomy from January 2010 to August 2015 in the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University were included. The therapeutic value index (TVI) is an internationally recognized indicator for evaluating the value of lymph node dissection, which refers to multiplying the metastasis rate of each lymph node station by the 5-year survival rate of metastasis to the station to evaluate the survival benefit of dissecting each lymph node station. **Results** A total of 497 patients were enrolled, of 173 patients underwent D2 lymphadenectomy, and 324 patients underwent D2 plus lymphadenectomy. Among the TVIs of lymph nodes within the extent of D2 lymphadenectomy, the TVI of the No.12a lymph node was the lowest at 2.04 (metastasis rate was 8.47%); The TVI of No.8p lymph node was 3.13 (metastasis rate was 9.38%), which was higher than the TVI of No.12a lymph node, while the TVI of No.12b lymph node was 0.87 (metastasis rate was 4.80%), the TVI of No.12p lymph node was 1.25 (metastasis rate was 1.88%), the TVI of No.13 lymph node was 2.04 (metastasis rate was 12.24%), and the TVI of No. 14v lymph node was 1.79 (metastasis rate was 8.93%), which were all lower than the TVI of No.12a lymph node. **Conclusion** Dissection of No.8p lymph node had survival benefits and should be included in the extent of routine dissection in advanced lower-third gastric cancer.

【Key words】 Gastric cancer; D2 plus lymphadenectomy; Therapeutic value index; 5-year survival

胃癌是常见的胃肠道恶性肿瘤之一,死亡率很高^[1]。当前淋巴结清扫的范围仍存在争议,但是高质量的研究证明了D2淋巴结清扫术更有价

值^[2]。在亚洲,特别在东亚,D2淋巴结清扫术是进展期胃癌的主要手术方式^[3,4]。目前日本胃癌处理规约(第5版)推荐了针对不同胃切除方式淋巴结清扫范围^[5]。D2手术是主要手术方式,无论是全胃切除术还是远端胃切除术,都包括清扫No.1、

*通信作者:王昭, E-mail: wangzhao@mail.sysu.edu.cn

No.3、No.4sb、No.4d、No.5、No.6、No.7、No.8a、No.9、No.11p、No.12a 淋巴结,而超过 D2 手术范围的淋巴结清扫术为 D2+手术,包括对 No.8p、No.12b/p、No.13、No.14v 和 No.16 淋巴结的清扫。

日本临床肿瘤学会 9501 临床试验显示,与 D2 淋巴结清扫术相比,D2+腹主动脉旁淋巴结清扫术并不能提高胃癌患者的生存率^[6]。但是否需要清扫 No.8p、No.12b/p、No.13、No.14v 淋巴结仍然存在争议。实际上外科医生经常将 D2 淋巴结清扫术范围外的淋巴结一起切除,因此很难确定每个淋巴结的清扫价值。于是,日本学者 Sasako 等^[7]提出治疗价值指数(therapeutic value index, TVI)用于评估每个淋巴结的临床价值,将每个淋巴结站点的转移率乘以转移至该站点的 5 年生存率得出 TVI,TVI 越高,说明该组淋巴结更有清扫价值,该方法已被多项临床研究认同^[8]。

Kumagai 等^[9]研究提出,对于侵犯十二指肠的胃癌,D2+No.13 淋巴结清扫术可能是根治性胃切除术的一种选择。国内也有学者发现在临床浆膜浸润的远端胃癌中,No.12b/p、No.13 和 No.14v 淋巴结的联合 TVI 接近 No.5 淋巴结的 TVI,表明清扫 No.12b/p、No.13 和 No.14v 淋巴结可能给远端胃癌患者带来益处^[10]。同样一项回顾性研究显示,在肿瘤侵犯幽门的胃癌患者中,清扫 No.13 和 No.14v 淋巴结可观察到一定的生存获益,而对清扫 No.8p 淋巴结则未能发现生存获益^[11]。由此可见,上述不同研究中每个淋巴结站点的转移情况以及 TVI 差别很大,需要更多数据来探讨 D2+淋巴结清扫术中每个淋巴结站点的转移情况及其清扫价值。

根据日本胃癌处理规约,胃在解剖学上被分为上、中和下 3 部分^[12],而胃癌最常位于下 1/3 的胃^[13],并且患者在确诊胃癌时多已处于进展期^[14],因此,本研究旨在比较进展期下 1/3 胃癌中每个淋巴结站点的转移率和转移至该站点患者的 5 年生存率。计算每个淋巴结站点的 TVI,并确定可能受益于 D2+淋巴结清扫术的淋巴结站点。

1 资料与方法

1.1 伦理声明 本研究得到中山大学附属第一医院伦理委员会的审查和批准。所有患者签署了包括手术程序在内的知情同意书。本研究涉及的所有过程均符合机构伦理委员会的标准。

1.2 研究对象 该研究纳入了 2010 年 1 月至 2015

年 8 月中山大学附属第一医院至少接受 D2 淋巴结清扫术的胃癌患者。纳入标准为:病理学诊断为胃腺癌;肿瘤部位位于下 1/3 胃; T_2 及以上的浸润深度;行根治性切除术;行 D2 或 D2+淋巴结清扫术。排除标准为:既往胃切除术或其他恶性肿瘤病史;新辅助放疗或化疗史;远处转移;No.16 淋巴结转移。

1.3 临床病理变量 研究的临床病理因素如下:性别、年龄、肿瘤长度、组织学类型、T 分期、N 分期和胃切除的范围。肿瘤分期遵循第八版国际癌症控制联盟(UICC)TNM 分类系统^[15]。

1.4 随访 术后 2 年内每 3 个月对患者进行一次随访,然后在随后的第 3~5 年内每 6 个月进行随访,然后每年 1 次。最终的随访日期是 2020 年 6 月 31 日。

1.5 统计分析 通过将每个淋巴结站点的转移发生率乘以转移至该站点的患者的 5 年生存率^[7],得到 TVI。

2 结果

2.1 患者的临床病理特征 纳入 497 例符合标准的接受 D2 淋巴结清扫术的胃癌患者。中位随访时间为 60 个月。患者的临床病理学特征见表 1。

2.2 淋巴结站点转移率、5 年生存率和治疗价值指数 No.6 淋巴结的转移率最高,为 53.38%,No.3 淋巴结和 No.5 淋巴结分别为 39.57%和 33.78%,而 No.11d 淋巴结的转移率为 0。No.8p 淋巴结(9.38%)、No.13 淋巴结(12.24%)和 No.14v 淋巴结(8.93%)转移率较高,而 No.12b 淋巴结(4.80%)和 No.12p(1.88%)淋巴结的转移率较低(表 2)。

D2 淋巴结清扫术范围内的淋巴结的 TVI 中, No.6 淋巴结的 TVI 最高(TVI 为 20.04),其次是 No.3、No.5、No.4d 淋巴结,而 No.12a 淋巴结 TVI 最低,为 2.04。No.8p 淋巴结的 TVI 为 3.13,略高于 No.12a 淋巴结(TVI 为 2.26),与 No.9 淋巴结的 TVI 相同,但低于 No.8a 淋巴结(TVI 为 6.04);与此同时,No.12b 淋巴结(TVI 为 0.87),No.12p 淋巴结(TVI 为 1.25),No.13 淋巴结(TVI 为 2.04)和 No.14v 淋巴结(TVI 为 1.79),均低于 No.12a 淋巴结的 TVI(表 2)。

3 讨论

本研究探讨了 D2+淋巴结清扫术在进展期下

表1 接受D2淋巴结清扫术的胃癌患者基本临床和病理特征(例)

临床病理资料	病例数
淋巴结清扫术	
D2	173
D2+	324
性别	
男性	344
女性	153
年龄	
≤60岁	266
>60岁	231
直径	
≤5 cm	361
>5 cm	136
T分期	
T ₂ 期	114
T ₃ 期	193
T ₄ 期	190
N分期	
0期	140
1期	95
2期	112
3期	150
组织学分型	
管状腺癌	92
低分化腺癌	317
印戒细胞癌	24
黏液腺癌	20
混合型	44
胃切除范围	
全胃切除术	40
远端胃切除术	457

1/3胃癌中的作用,分析每个淋巴结的转移情况并计算每个淋巴结治疗价值指数以此评估D2淋巴结清扫术之外的淋巴结清扫价值。D2淋巴结清扫术范围之外的淋巴结转移率在1.88%~12.24%之间。是否应清扫淋巴结站点不仅取决于转移率,还取决于生存效益,因此,本研究计算TVI来评估清扫价值,结果表明No.12a淋巴结的TVI在D2淋巴结清扫术范围内淋巴结的TVI最低,而No.8p淋巴结的转移率为9.38%,清扫No.8p淋巴结的患者5年生存率较高,导致其TVI高于No.12a淋巴结的TVI,说明No.8p淋巴结仍然具有很高的清扫价值。

No.8p淋巴结为肝总动脉后方淋巴结,本研究结果显示No.8p淋巴结的转移为9.38%,与先前的2项回顾性研究的转移率类似^[11,16],表明No.8p

表2 每个淋巴结站点的转移率、5年生存率及治疗价值指数

淋巴结站点	转移率(%) (n1/n2)	5年生存率(%) (n3/n4)	治疗价值指数(%)
1	17.10(65/380)	33.85(22/65)	5.79
2	9.83(6/61)	66.67(4/6)	6.56
3	39.57(184/465)	36.41(67/184)	14.41
4	23.50(90/383)	30.00(27/90)	7.05
4sa	8.00(2/25)	100.00(2/2)	8.00
4sb	13.11(8/61)	37.50(3/8)	4.92
4d	19.61(10/51)	50.00(5/10)	9.80
5	33.78(152/450)	34.87(53/152)	11.78
6	53.3(253/474)	37.55(95/253)	20.04
7	26.25(110/419)	30.91(34/110)	8.11
8a	21.70(79/364)	27.85(22/79)	6.04
8p	9.38(12/128)	33.33(4/12)	3.13
9	14.29(32/224)	21.88(7/32)	3.13
11p	10.23(13/127)	23.08(3/13)	2.36
12a	8.47(30/354)	26.67(8/30)	2.26
12b	4.80(11/229)	18.18(2/11)	0.87
12p	1.88(3/160)	66.67(2/3)	1.25
13	12.24(6/49)	16.67(1/6)	2.04
14v	8.93(5/56)	20.00(1/5)	1.79

注:n1/n2:淋巴结站点转移病例数/清扫淋巴结站点病例数;n3/n4:5年时淋巴结站点转移患者存活病例数/淋巴结站点转移病例数

淋巴结转移在进展期下1/3胃癌中很常见。然而Guo等^[17]研究认为No.8p淋巴结转移的患者与远处转移的患者预后没有差异,但Sun等^[16]报道No.8p淋巴结在进展期胃窦癌中具有较高的清扫价值;而本研究数据表明,No.8p淋巴结的TVI为3.13,与No.9淋巴结的TVI一致,并且高于No.12a淋巴结的TVI,说明No.8p淋巴结清扫在进展期下1/3胃癌中具有与No.9淋巴结相似的治疗价值,因此应该将No.8p淋巴结纳入常规清扫范围。

No.12b被定义为肝十二指肠韧带沿胆管淋巴结,No.12p淋巴结被认为是肝十二指肠韧带沿门静脉淋巴结。对于进展期下1/3胃癌,第5版日本胃癌指南推荐清扫No.12a淋巴结^[5],而2017年美国NCCN指南第3版对No.12淋巴结清扫未进行细分,但实际上淋巴管网之间往往相互连通,因此应该对肝十二指肠韧带进行立体化清扫^[18]。本研究发现No.12b和No.12p淋巴结的转移率为4.80%和1.83%,低于先前几项回顾性研究报道的结果(进展期远端胃癌或胃窦癌中约为10%)^[9,16,19]。可能是由于人群异质性和本研究并未纳入No.16淋巴结转移的患者所导致。本研究发现No.12b淋巴结和No.12p淋巴结的TVI并不高(TVI分别为0.87

和 1.25), 显著低于 No.12a 淋巴结的 TVI(2.26), 提示 No.12b/p 淋巴结的清扫价值没有 No.12a 淋巴结重要。同样的, Xu 等^[11]研究提示 No.12b 和 No.12p 淋巴结的 TVI 在幽门侵犯的胃癌中价值不高。本研究数据也表明 No.12b/p 淋巴结的清扫价值较低。

目前 No.14 淋巴结是否需要清扫一直存在争议^[20]。在 No.6 淋巴结转移的患者中可对 No.14v 淋巴结进行清扫^[21]。本研究提示 No.14v 淋巴结的转移率并不低(9.37%), 与其他研究类似^[22,23], 说明 No.14v 淋巴结转移并不少见。一项回顾性研究提示 No.14v 淋巴结的 TVI 在进展期下 1/3 胃癌中的转移相当于第二站淋巴结转移^[24], 而另外一项研究同样提示清扫 No.14v 淋巴结具有一定的生存获益^[11]。本研究中 No.14v 淋巴结的 TVI 为 1.79, 5 年生存率为 20%, 低于 No.12a 淋巴结的 TVI。因此, No.14v 淋巴结的清扫是否能给患者带来生存获益仍存在争议。

本研究也存在一定的局限性。一方面, 由于尚未确定 D2+淋巴结清扫术的适应证, 因此较高的临床分期将导致外科医生更倾向于进行 D2+淋巴结清扫术, 从而导致 D2+淋巴结清扫术中各组淋巴结的 TVI 较高, 因此这些结果应谨慎解释; 另一方面, 尽管执行了标准的 D2 淋巴结清扫术, 但由于是回顾性研究, 一些淋巴结站点在手术后的分组有可能存在一定的误差归类, 导致数据偏倚。

总之, 对下 1/3 进展期胃癌患者清扫 No.8p 淋巴结具有生存获益, 应纳入常规清扫范围。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424.
- [2] MOCELLIN S. The effect of lymph node dissection on the survival of patients with operable gastric carcinoma [J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(10):1363-1364.
- [3] GUIDELINE COMMITTEE OF THE KOREAN GASTRIC CANCER ASSOCIATION (KGCA), DEVELOPMENT WORKING GROUP & REVIEW PANEL. Korean practice guideline for gastric cancer 2018: an evidence-based, multi-disciplinary approach [J]. *J Gastric Cancer*, 2019, 19(1):1-48.
- [4] WANG FH, SHEN L, LI J, ZHOU ZW, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer [J]. *Cancer Commun (London)*, 2019, 39(1):10.
- [5] JAPANESE GASTRIC CANCER ASSOCIATION. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition) [J]. *Gastric Cancer*, 2021, 24(1):1-21.
- [6] SASAKO M, SANNO T, YAMAMOTO S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer [J]. *N Eng J Med*, 2008, 359(5):453-462.
- [7] SASAKO M, MCCULLOCH P, KINOSHITA T, et al. New method to evaluate the therapeutic value of lymph node dissection for gastric cancer [J]. *Br J Surg*, 1995, 82(3):346-351.
- [8] HASEGAWA S, YOSHIKAWA T, RINO Y, et al. Priority of lymph node dissection for Siewert type II/III adenocarcinoma of the esophagogastric junction [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(13):4252-4259.
- [9] KUMAGAI K, SANNO T, HIKI N, et al. Survival benefit of "D2-plus" gastrectomy in gastric cancer patients with duodenal invasion [J]. *Gastric Cancer*, 2018, 21(2):296-302.
- [10] LIANG Y, CUI J, CAI Y, et al. "D2 plus" lymphadenectomy is associated with improved survival in distal gastric cancer with clinical serosa invasion: a propensity score analysis [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):19186.
- [11] XU ZY, HU C, CHEN S, et al. Evaluation of D2-plus radical resection for gastric cancer with pyloric invasion [J]. *BMC Surg*, 2019, 19(1):172.
- [12] JAPANESE GASTRIC CANCER ASSOCIATION. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition [J]. *Gastric Cancer*, 2011, 14(2):101-112.
- [13] MA X, ZHANG C, WANG C, et al. Comparison of clinicopathologic profiles and prognosis of gastric cancer in the upper, middle and lower third of the stomach: a retrospective cohort study [J]. *Medicine*, 2020, 99(30):e21261.
- [14] JOSHI SS, BADGWELL BD. Current treatment and recent progress in gastric cancer [J]. *Cancer J Clin*, 2021, 71(3):264-279.
- [15] GONG Y, PAN S, WANG X, et al. A novel lymph node staging system for gastric cancer including modified Union for Cancer Control/American Joint Committee on Cancer and Japanese Gastric Cancer Association criteria [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2020, 46(10 Pt B):e27-e32.
- [16] SUN W, DENG J, ZHANG N, et al. Prognostic impact of D2-plus lymphadenectomy and optimal extent of lymphadenectomy in advanced gastric antral carcinoma: Propensity score matching analysis [J]. *Chin J Cancer Res*, 2020, 32(1):51-61.
- [17] GUO DJ, YANG K, ZHANG WH, et al. Prognostic value of metastatic No.8 p LNs in patients with gastric cancer [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2015, 2015:937682.
- [18] 中国抗癌协会胃癌专业委员会. 胃癌诊治难点中国专家共识(2020版) [J]. *中国实用外科杂志*, 2020, 40(8):869-904.

(下转第 236 页)

- tiated Neuroendocrine Tumors to the Liver [J]. *Am J Surg Pathol*,2017,41(7):915-922.
- [14] KYRIAKOPOULOS G, MAVROEIDI V, CHATZELLIS E, et al. Histopathological, immunohistochemical, genetic and molecular markers of neuroendocrine neoplasms [J]. *Ann Transl Med*, 2018,6(12):252.
- [15] CARNEY JM, KRAYNIE AM, ROGGLI VL. Immunostaining in lung cancer for the clinician. Commonly used markers for differentiating primary and metastatic pulmonary tumors [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2015,12(3):429-435.
- [16] LI X, SHAO Y, SHENG L, et al. Risk factors and predictors for tumor site origin in metastatic adenocarcinoma of unknown primary site [J]. *Cancer Med*,2021,10(3):974-988.
- [17] FABBRI A, COSSA M, SONZOGNI A, et al. Ki-67 labeling index of neuroendocrine tumors of the lung has a high level of correspondence between biopsy samples and surgical specimens when strict counting guidelines are applied [J]. *Virchows Arch*, 2017,470(2):153-164.
- [18] THOMAS KEH, VOROS BA, BOUDREAUX JP, et al. Current Treatment Options in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Carcinoma [J]. *Oncologist*,2019,24(8):1076-1088.

(上接第 202 页)

- [19] YU P, DU Y, XU Z, et al. Comparison of D2 and D2 plus radical surgery for advanced distal gastric cancer: a randomized controlled study [J]. *World J Surg Oncol*, 2019, 17(1):28.
- [20] ZHENG C, GAO ZM, SUN AQ, et al. Prognostic significance of 14 v-lymph node dissection to D2 dissection for lower-third gastric cancer [J]. *World J Clin Cases*, 2019,7 (18):2712-2721.
- [21] MASUDA TA, SAKAGUCHI Y, TOH Y, et al. Clinical characteristics of gastric cancer with metastasis to the lymph node along the superior mesenteric vein (14v) [J]. *Dig Surg*, 2008, 25(5):351-358.
- [22] CHEN QY, ZHENG CH, LI P, et al. Safety and prognostic impact of prophylactic laparoscopic superior mesenteric vein (No. 14 v) lymph node dissection for lower-third gastric cancer: a propensity score-matched case-control study [J]. *Surg Endosc*, 2018,32(3):1495-1505.
- [23] EOM BW, JOO J, KIM YW, et al. Improved survival after adding dissection of the superior mesenteric vein lymph node (14 v) to standard D2 gastrectomy for advanced distal gastric cancer [J]. *Surgery*, 2014,155(3):408-416.
- [24] SAITO H, KONO Y, MURAKAMI Y, et al. Therapeutic value of lymph node dissection along the superior mesenteric vein and the posterior surface of the pancreatic head in gastric cancer located in the lower third of the stomach [J]. *Yonago Acta Med*, 2018,61(3):175-181.