

# 胃窦部癌 No.12b 淋巴结转移的临床病理因素及临床意义研究

张宝<sup>1</sup> 郑国良<sup>1</sup> 张勇<sup>2</sup> 赵岩<sup>1</sup> 朱海涛<sup>1</sup> 张涛<sup>1</sup> 刘勇<sup>1</sup> 郑志超<sup>1</sup>

<sup>1</sup>辽宁省肿瘤医院 大连理工大学附属肿瘤医院 中国医科大学肿瘤医院胃外科, 沈阳 110042; <sup>2</sup>辽宁省肿瘤医院 大连理工大学附属肿瘤医院 中国医科大学肿瘤医院病理科, 沈阳 110042

通信作者: 郑志超, Email: drzhengzhichao1@163.com

**【摘要】** 目的 探讨胃窦部癌 No.12b 淋巴结(微)转移的相关临床病理因素及其清扫的临床意义。方法 本研究采用回顾性队列研究方法。收集 2007 年 1 月至 2012 年 12 月期间, 于辽宁省肿瘤医院胃外科接受胃癌根治术(至少 D<sub>2</sub> 根治范围)+No.12b 淋巴结清扫、无远处转移、随访资料完整且未接受术前抗肿瘤治疗或伴有其他恶性肿瘤(史)的 242 例胃腺癌病例资料。鉴于胃癌淋巴结存在微转移的可能性, 本研究应用抗体细胞角蛋白(CK)8/18 进行免疫组织化学(免疫组化)检测患者 No.12b 淋巴结微转移情况。若患者苏木精-伊红(HE)染色和(或)CK8/18 免疫组化结果为 No.12b 阳性, 判定为 No.12b(微)转移, 纳入 No.12b 阳性组; 反之则纳入 No.12b 阴性组。观察 No.12b(微)转移情况, 比较 No.12b 阳性和阴性两组患者的临床病理特征和 5 年无复发生存(RFS)情况, 并进行相关危险因素分析。结果 传统 HE 染色显示, 242 例胃腺癌患者中 No.12b 淋巴结阳性 15 例, 阴性 227 例。共计 241 枚阴性 No.12b 淋巴结, 免疫组化检测发现, 其中 7 枚为 No.12b 淋巴结微转移阳性, 微转移淋巴结检出率 2.9%(7/241), 且 7 枚分布于阴性病例中的不同病例, 微转移率为 3.1%(7/227)。据微转移结果进行重新分组: No.12b 阳性组 22 例, 占 9.1%(22/242); No.12b 阴性组 220 例, 占 90.9%(220/242)。多因素分析显示, No.12b 淋巴结(微)转移与胃壁浆膜受侵越严重(HR=3.873, 95%CI: 1.676~21.643, P=0.006)、T3 分期(HR=1.615, 95%CI: 1.113~1.867, P=0.045)、N 分期越高(HR=1.768, 95%CI: 1.187~5.654, P=0.019)、TNM 分期中Ⅲ期(HR=2.129, 95%CI: 1.102~3.475, P=0.046)以及 No.1、No.8a、No.12a 淋巴结转移有关(HR=0.451, 95%CI: 0.121~0.552, P=0.035; HR=0.645, 95%CI: 0.071~0.886, P=0.032; HR=1.512, 95%CI: 1.381~2.100, P=0.029)。生存分析显示, 与 No.12b 阴性组相比, No.12b 阳性组患者的 5 年 RFS 更差(18.2%比 34.5%, P<0.001)。其中, 原发肿瘤的分化越差(HR=0.528, 95%CI: 0.288~0.969, P=0.039)、浆膜受侵越严重(HR=1.262, 95%CI: 1.039~1.534, P=0.019)、T 分期、N 分期和 TNM 分期越高(HR=4.880, 95%CI: 1.909~12.476, P<0.001; HR=2.332, 95%CI: 1.640~3.317, P<0.001; HR=0.139, 95%CI: 0.027~0.713, P=0.018)以及 No.12a 和 No.12b 淋巴结转移(HR=0.698, 95%CI: 0.518~0.941, P=0.018; HR=0.341, 95%CI: 0.154~0.758, P=0.008)是影响 RFS 的独立预后因素。结论 微转移检测可以提高淋巴结的检出阳性率。对于胃窦癌, 术中探查发现肿瘤侵及浆膜、胃周淋巴结转移较多、No.1、No.8a、No.12a 淋巴结可疑转移时, 行 No.12b 淋巴结清扫可能有助于改善患者预后。

**【关键词】** 胃肿瘤, 胃窦部; 淋巴结清扫; 第 12b 组淋巴结; 微转移; 细胞角蛋白 8/18; 预后

## Clinicopathological factors and clinical significance of No. 12b lymph node metastasis in gastric antrum cancer

Zhang Bao<sup>1</sup>, Zheng Guoliang<sup>1</sup>, Zhang Yong<sup>2</sup>, Zhao Yan<sup>1</sup>, Zhu Haitao<sup>1</sup>, Zhang Tao<sup>1</sup>, Liu Yong<sup>1</sup>, Zheng Zhichao<sup>1</sup>

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230412-00121

收稿日期 2023-04-12 本文编辑 朱雯洁

引用本文: 张宝, 郑国良, 张勇, 等. 胃窦部癌 No.12b 淋巴结转移的临床病理因素及临床意义研究[J]. 中华胃肠外科杂志, 2024, 27(2): 167-174. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230412-00121.



<sup>1</sup>Department of Gastric Surgery, Liaoning Cancer Hospital & Institute, Cancer Hospital of Dalian University of Technology, Cancer Hospital of China Medical University, Shenyang 110042, China;

<sup>2</sup>Department of Pathology, Liaoning Cancer Hospital & Institute, Cancer Hospital of Dalian University of Technology, Cancer Hospital of China Medical University, Shenyang 110042, China

Corresponding author: Zheng Zhichao, Email: drzhengzhichao1@163.com

**【 Abstract 】 Objective** To investigate the clinicopathological factors and clinical significance of (micro)metastasis in No.12b lymph node in patients with gastric antrum cancer.

**Methods** This was a retrospective cohort study of data of 242 patients with gastric adenocarcinoma without distant metastasis, complete follow-up data, and no preoperative anti-tumor therapy or history of other malignancies. All study patients had undergone radical gastrectomy (at least D2 radical range) + No.12b lymph node dissection in the Department of Gastric Surgery of Liaoning Cancer Hospital from January 2007 to December 2012. Immunohistochemical staining with antibody CK8/18 was used to detect micrometastasis to lymph nodes. Patients with positive findings on hematoxylin and eosin stained specimens and/or CK8/18 positivity in No.12b lymph node were diagnosed as having No.12b (micro)metastasis and included in the No.12b positive group. All other patients were classified as 12b negative. We investigated the impact of No.12b (micro)metastasis by comparing the clinicopathological characteristics and recurrence free survival (RFS) of these two groups of patients and subjecting possible risk factors to statistical analysis.

**Results** Traditional hematoxylin-eosin staining showed that 15/242 patients were positive for No.12b lymph nodes and 227 were negative. A total of 241 negative No.12b lymph nodes were detected. Immunohistochemical testing revealed that seven of these 241 No.12b lymph nodes (2.9%) were positive for micrometastasis. A further seven positive nodes were identified among the 227 nodes (3.1%) that had been evaluated as negative on hematoxylin-eosin-stained sections. Thus, 22/242 patients' (9.1%) No.12b nodes were positive for micrometastases, the remaining 220 (90.9%) being negative. Factor analysis showed that No.12b lymph node (micro) metastasis is associated with more severe invasion of the gastric serosa (HR=3.873, 95%CI: 1.676-21.643,  $P=0.006$ ), T3 stage (HR=1.615, 95%CI: 1.113-1.867,  $P=0.045$ ), higher N stage (HR=1.768, 95%CI: 1.187-5.654,  $P=0.019$ ), phase III of TNM stage (HR=2.129, 95%CI: 1.102-3.475,  $P=0.046$ ), and lymph node metastasis in the No.1/No.8a/No.12a groups (HR=0.451, 95%CI: 0.121-0.552,  $P=0.035$ ; HR=0.645, 95%CI: 0.071-0.886,  $P=0.032$ ; HR=1.512, 95%CI: 1.381-2.100,  $P=0.029$ , respectively). Survival analysis showed that the 5-year RFS of patients in the No.12b positive group was worse than that of those in the No.12b negative group (18.2% vs. 34.5%,  $P<0.001$ ). Independent predictors of RFS were poorer differentiation of the primary tumor (HR=0.528, 95%CI: 0.288-0.969,  $P=0.039$ ), more severe serous invasion (HR=1.262, 95%CI: 1.039-1.534,  $P=0.019$ ), higher T/N/TNM stage (HR=4.880, 95%CI: 1.909-12.476,  $P<0.001$ ; HR=2.332, 95%CI: 1.640-3.317,  $P<0.001$ ; HR=0.139, 95%CI: 0.027-0.713,  $P=0.018$ , respectively), and lymph node metastasis in the No.12a/No.12b group (HR=0.698, 95%CI: 0.518-0.941,  $P=0.018$ ; HR=0.341, 95%CI: 0.154-0.758,  $P=0.008$ , respectively).

**Conclusion** Detection of micrometastasis can improve the rate of positive lymph nodes. In patients with gastric antrum cancer, dissection of group No.12b lymph nodes may improve the prognosis of those with intraoperative evidence of tumor invasion into the serosa, more than two lymph node metastases, and suspicious lymph nodes in groups No.1 / No.8a / 12a.

**【 Key words 】** Stomach neoplasms,antrum; Lymph node excision; Group 12b lymph nodes; Micrometastasis; Cytokeratin 8/18; Prognosis

胃癌最重要的转移途径是淋巴结转移,也是影响患者预后的最主要因素,但目前对于淋巴结清扫范围仍然存在争议,尤其是肝十二指肠韧带内淋巴结 (hepatoduodenal ligament lymph node, HDLN,即 No.12 淋巴结)<sup>[1]</sup>。日本第 3 版《胃癌治疗指南》将 No.12 淋巴结划分为沿肝动脉 (No.12a)、沿胆总管 (No.12b) 及沿门静脉 (No.12p) 3 个亚组;无论是远端胃癌 D<sub>2</sub> 切除术还是全胃 D<sub>2</sub> 切除术,肝十二指肠韧带只需清除 No.12a 淋巴结<sup>[2]</sup>。第 15 版日

本《胃癌处理规约》规定 No.1~12 和 No.14v 为区域淋巴结,其余淋巴结转移时作为远处转移;但食管浸润时, No.19、No.20、No.110 和 No.111 作为区域淋巴结,十二指肠浸润时需行 No.13 淋巴结清扫<sup>[3]</sup>。第 5 版《胃癌治疗指南》对于远端进展期胃癌的 D<sub>2</sub> 淋巴结清扫范围规定为 No.1、No.3、No.4sb、No.4d、No.5、No.6、No.7、No.8a、No.9、No.11p 和 No.12a,而 No.12b 并未做规定<sup>[4]</sup>。由此可见,针对 No.12b 淋巴结转移以及清扫的临床意义目前尚

未明确,各研究报道的转移率更是出入较大(3.1%~20%)<sup>[5-6]</sup>。

此外,值得注意的是,现有关于淋巴结转移率的研究多数基于苏木精-伊红(HE)染色的传统病理检查结果。有研究发现,在术后病理证实淋巴结阴性的胃癌患者中,仍有部分预后不佳;有学者认为,这可能是因为在常规病理学检查难以发现的微转移灶,即淋巴结微转移<sup>[7]</sup>。国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)和美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)联合制定的第6版肿瘤分期系统中,根据转移沉积物在淋巴结中的大小,将淋巴结转移分为3类<sup>[8]</sup>:孤立的肿瘤细胞(isolated tumor cell, ITC)、微转移(micro-metastasis, MI,定义为肿瘤细胞聚集体最大直径>0.2 mm且≤2 mm)和宏观转移(macro-metastasis, MA)。Jeuck和Wittekind<sup>[9]</sup>通过免疫组织化学检测(免疫组化)探究发现,胃癌淋巴结微转移与胃癌分期以及年龄<70岁患者的复发风险存在正相关性。Zeng等<sup>[10]</sup>荟萃分析研究淋巴结微转移与胃癌预后之间关系发现,淋巴结微转移阳性患者复发率更高,5年生存率低。

因此,为了更精准地确定胃癌患者No.12b淋巴结的转移(包括微转移)情况及其与预后的关系,为临床是否清扫No.12b的手术选择提供参考,本研究在传统HE染色的基础上,进一步应用抗体细胞角蛋白(cytokeratin, CK)8/18免疫组化病理检测手段,对清扫的No.12b阴性淋巴结进行微转移检测,探索No.12b淋巴结的转移(包括微转移)概率的真实情况,并分析其临床病理特征及其预后情况。

## 资料与方法

### 一、研究对象

本研究采用回顾性队列研究方法。

1. 纳入标准:(1)年龄18~75周岁;(2)术前胃镜活检病理诊断为胃腺癌;(3)肿瘤位于胃窦部,完成胃癌根治术(至少D<sub>2</sub>根治范围)+No.12b淋巴结清扫,并达到R<sub>0</sub>根治;(4)随访超过5年且随访资料完整。

2. 排除标准:(1)术前行抗肿瘤治疗(放疗、化疗、免疫治疗、靶向治疗);(2)同时伴有其他类型恶性肿瘤,或患有其他恶性肿瘤病史(除外手术治疗已治愈的皮肤或宫颈原位癌);(3)同时伴有远处

转移。

根据上述标准,收集2007年1月至2012年12月期间,在辽宁省肿瘤医院胃外科接受胃癌根治术+No.12b淋巴结清扫的242例胃腺癌病例资料。本研究经医院伦理委员会审批(审批号:20230350)。

### 二、免疫组化检测淋巴结微转移

1. 淋巴结微转移的定义:单个淋巴结中肿瘤细胞聚集体最大直径>0.2 mm且≤2 mm<sup>[8]</sup>。

2. CK8/18免疫组化检测淋巴结微转移:在传统HE染色的基础上,进一步行CK8/18免疫组化检测淋巴结微转移。收集入组242例患者中HE染色诊断No.12b淋巴结阴性的所有蜡块(共计阴性淋巴结241枚),进行CK8/18免疫组化检测。用鼠抗人CK8/18 Envision二步法进行微转移检测。第一抗体为:CK8/18;第二抗体为:酶标羊抗鼠IgG聚合物。阳性对照为既往明确诊断胃癌伴No.12b转移的淋巴结;阴性对照为PBS缓冲液代替一抗。

3. 结果判定与分组:CK8/18定位于细胞浆,显微镜下胞浆呈弥漫黄棕色着色。免疫组化的染色结果复核由两位病理科医师独立完成,如HE染色阴性,但CK8/18免疫组化染色阳性,即判定为微转移;如复核结果不一致,另请一位病理医师再次复核,以确定检测结果。

根据上述结果对242例胃腺癌患者进行分组,若患者HE染色和(或)CK8/18免疫组化结果为No.12b阳性,判定为No.12b(微)转移,纳入No.12b阳性组;反之则纳入No.12b阴性组。

### 三、观察指标和随访方法

主要观察指标为No.12b(微)转移情况,以及No.12b阳性组与阴性组患者的5年无复发生存(recurrence free survival, RFS)情况。次要观察指标为两组患者的临床病理特征,包括年龄、性别、肿瘤大小、肿瘤分化程度、Borrmann分型、浆膜分型、是否合并印戒样细胞和浸润深度(T分期)、淋巴结转移情况(N分期)、肝总动脉前方淋巴结(No.8a)转移情况、No.12a和No.12b转移情况)以及肿瘤的TNM分期等。

对符合纳入研究的242例病例从术后开始通过电话、门诊、住院等方式进行随访,术后3年内每3个月1次,术后3年及以后每半年1次,随访内容包括复发情况、死亡信息及是否正在接受抗肿瘤治疗等。随访截至2018年5月1日。



#### 四、统计学方法

本研究采用 SPSS 22.0 版本进行数据分析。非正态分布的连续性变量以  $M$  (范围) 表示, 分类变量以例 (%) 表示。分别采用  $\chi^2$  检验和 logistic 多元回归模型分析与 No.12b 阳性有关的临床病理特征因素, 应用 Cox 回归模型进行单因素分析, 并将单因素分析中  $P < 0.1$  者纳入多因素分析; 用 Kaplan-Meier 法绘制累计生存曲线, 并应用 log-rank 检验比较两组是否存在生存差异。以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

### 结 果

#### 一、No.12b 淋巴结微转移检测结果

传统 HE 染色显示, 242 例胃腺癌患者中 No.12b 淋巴结阳性 15 例, 阴性 227 例; 共计 241 枚阴性 No.12b 淋巴结, 其中 231 枚来自于 227 例阴性病例,

10 枚来自于 15 例阳性病例。免疫组化检测发现, 上述 241 枚阴性 No.12b 淋巴结中, 7 枚为 No.12b 淋巴结微转移阳性, 微转移淋巴结检出率 2.9% (7/241), 见图 1。且 7 枚分布于阴性病例中的不同病例, 微转移率为 3.1% (7/227)。因此, 根据微转移结果进行重新分组: No.12b 阳性组 22 例, 占 9.1% (22/242); No.12b 阴性组 220 例, 占 90.9% (220/242)。

#### 二、No.12b 淋巴结 (微) 转移阳性相关临床病理特征

单因素分析结果显示: 两组在原发胃癌的 Borrmann 分型、浆膜分型、N 分期、No.1、No.4、No.6、No.7、No.8a、No.9、No.11p 和 No.12a 淋巴结转移情况方面, 差异有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ); 多因素分析显示, No.12b 淋巴结转移与肿瘤的浆膜分型、T 分期、N 分期、TNM 分期以及 No.1、No.8a、No.12a 淋巴结转移有关 (均  $P < 0.05$ ), 见表 1。

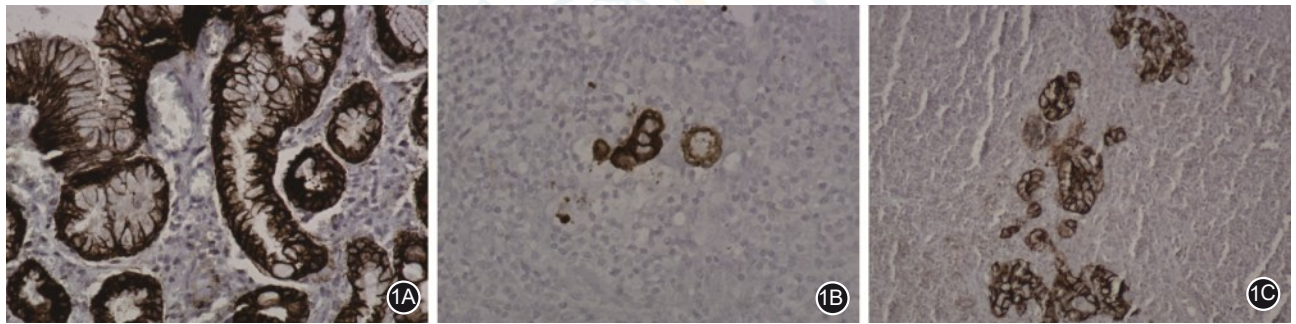


图 1 胃癌 No.12b 淋巴结微转移免疫组化检测结果 ( $\times 20$  倍), 癌细胞细胞质呈棕黄色着色 1A. 胃癌组织阳性对照; 1B. 微转移阳性淋巴结样例 1; 1C. 微转移阳性淋巴结样例 2

表 1 242 例胃腺癌患者 No.12b 淋巴结 (微) 转移危险因素分析 [例 (%) ]

临床病理特征	例数	单因素分析			多因素分析		
		No.12b 阳性 (%)	$\chi^2$ 值	$P$ 值	$\beta$ 值	HR (95% CI)	$P$ 值
年龄 (岁)			0.537	0.507	-	-	-
$\leq 59$	128	10 (7.8)					
$> 59$	114	12 (10.5)					
性别			1.806	0.232	-	-	-
男	163	12 (7.4)					
女	79	10 (12.7)					
肿瘤长径 (cm)			0.421	0.610	-	-	-
$\leq 5$	179	15 (8.4)					
$> 5$	63	7 (11.1)					
肿瘤分化程度			2.420	0.124	-	-	-
未分化	220	18 (8.2)					
分化	22	4 (18.2)					
肿瘤 Borrmann 分型			17.778	$< 0.001$	1.363	1.235 (0.677~2.743)	0.386
I	8	0			-	1.000	-
II	139	8 (5.8)			0.447	1.318 (0.109~1.825)	0.262
III	87	10 (11.5)			0.843	1.539 (0.317~2.240)	0.732
IV	8	4 (4/8)			0.626	1.873 (0.234~2.574)	0.351

续表 1

临床病理特征	例数	单因素分析			多因素分析		
		No.12b 阳性 (%)	$\chi^2$ 值	P 值	$\beta$ 值	HR(95%CI)	P 值
肿瘤浆膜分型			23.859	<0.001	6.022	3.873(1.676~21.643)	0.006
正常型+反应型	174	6(3.4)			-	1.000	-
扁平+突出结节型	47	11(23.4)			4.457	2.679(2.210~10.115)	0.019
腱状型+多彩弥漫型	21	5(23.8)			3.234	3.894(1.738~15.178)	0.025
肿瘤 T 分期			6.907	0.075	0.722	0.615(0.216~2.407)	0.595
T1	40	0			-	1.000	-
T2	52	4(7.7)			0.216	1.423(0.192~1.523)	0.059
T3	36	6(16.7)			0.192	1.615(1.113~1.867)	0.045
T4	114	12(10.5)			0.211	1.823(0.117~2.181)	0.067
肿瘤 N 分期			30.524	<0.001	2.810	1.768(1.187~5.654)	0.019
N0	69	0			-	1.000	-
N1	55	0			1.175	1.243(1.121~1.301)	<0.006
N2	67	9(13.4)			1.281	1.301(1.081~2.405)	<0.001
N3	51	13(25.5)			1.375	1.756(1.191~3.736)	0.004
肿瘤 TNM 分期			5.695	0.059	2.333	1.192(0.226~24.109)	0.067
I 期	40	0			-	1.000	-
II 期	52	4(7.7)			1.234	1.616(0.734~2.675)	0.087
III 期	150	18(12.0)			1.165	2.129(1.102~3.475)	0.046
区域淋巴结							
No.1			36.365	<0.001			
阳性	23	10(43.5)			-	1.000	-
阴性	219	12(5.5)			-2.357	0.451(0.121~0.552)	0.035
No.3			3.077	0.115			
阳性	111	14(12.6)					
阴性	131	8(6.1)					
No.4			7.118	0.013			
阳性	72	12(16.7)			-	1.000	-
阴性	170	10(5.9)			-0.935	0.597(0.290~3.010)	0.650
No.5			3.812	0.066			
阳性	58	9(15.5)			-	1.000	-
阴性	184	13(7.1)			-1.708	0.583(0.545~5.355)	0.359
No.6			18.590	<0.001			
阳性	104	19(18.3)			-	1.000	-
阴性	138	3(2.2)			-0.517	0.756(0.117~2.272)	0.382
No.7			19.569	<0.001			
阳性	53	13(24.5)			-	1.000	-
阴性	189	9(4.8)			-0.711	0.554(0.240~2.106)	0.538
No.8a			23.090	<0.001			
阳性	31	10(32.3)			-	1.000	-
阴性	211	12(5.7)			-0.250	0.645(0.071~0.886)	0.032
No.9			43.586	<0.001			
阳性	42	15(35.7)			-	1.000	-
阴性	200	7(3.5)			-0.650	0.772(0.145~2.995)	0.590
No.11p			162.15	<0.001			
未检出	51	4(7.8)			-	1.000	-
阳性	20	6(30.0)			1.400	1.219(0.911~2.153)	0.096
阴性	171	12(7.0)			-1.968	1.558(0.976~3.967)	0.058
No.12a			70.302	<0.001			
未检出	93	0			-	1.000	-
阳性	10	8(8/10)			3.305	2.673(1.896~2.901)	0.009
阴性	139	14(10.1)			-2.916	0.819(0.599~0.916)	0.038

注：“-”表示无数据

### 三、No.12b 淋巴结(微)转移的预后分析

1.No.12b 阳性与阴性两组患者 5 年 RFS 的比较:两组患者的 5 年 RFS 生存曲线显示,与 No.12b 阴性组相比, No.12b 阳性组患者的 5 年 RFS 更差(18.2% 比 34.5%,  $P<0.001$ ), 差异具有统计学意义。见图 2。

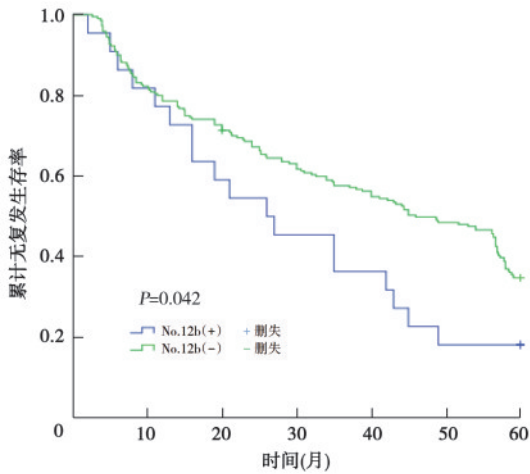


图 2 No.12b 阳性组与阴性组胃癌患者 5 年无复发生存(RFS)曲线的比较

2.No.12b 阳性患者与 No.12b 阴性的 I、II、III 期患者 5 年 RFS 的比较:根据第 8 版 TNM 分期, 220 例 No.12b 阴性组患者 I 期 40 例, II 期 48 例, III 期 132 例, 分别与 No.12b 阳性组(22 例)的 RFS 生存曲线进行比较, 结果提示, No.12b 阳性组患者的 RFS 短于 No.12b 阴性组 I、II、III 期患者, 差异有统计学意义( $P<0.001$ )。见图 3。

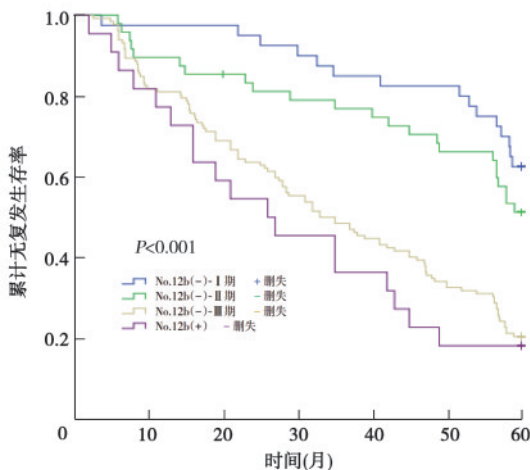


图 3 No.12b 阳性组与 No.12b 阴性组中 I、II、III 期胃癌患者 5 年无复发生存(RFS)曲线的比较

3. 影响本组患者 5 年 RFS 的危险因素分析:单因素和多因素分析发现, 原发肿瘤的分化程度、浆膜分型、T 分期、N 分期、TNM 分期、No.12a 及 No.12b 淋巴结转移情况是影响本组患者 RFS 的独立预后因素。见表 2。

## 讨 论

淋巴转移是胃癌最主要转移方式, 也是影响患者预后的最主要因素<sup>[1]</sup>。但是在临床工作中经常发现, 常规病理检查无淋巴结转移的进展期胃癌患者发生了转移复发, 有学者认为, 可能存在常规病理学检查难以发现的微转移灶<sup>[10-11]</sup>。随着免疫组化染色和反转录聚合酶链反应(reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR)等技术的发展, 微转移的诊断率显著提高, 但免疫组化方法检测淋巴结微转移的准确性更高, 且操作简单费用相对低廉, 而 RT-PCR 的敏感性相对较高<sup>[12]</sup>。因此, 本研究选用免疫组化方法检测淋巴结微转移。免疫组化法检测胃癌淋巴结微转移的常用指标有癌胚抗原、上皮膜抗原和 CK 等。CK 在上皮组织中表达, 在间叶组织无表达, 在恶性转化和肿瘤发生过程中 CK 持续存在于上皮细胞肿瘤内, 检测细胞角蛋白表达是免疫组化检测微转移的基础, CK8/18 是属于广谱 CK, 具有较高的灵敏度和特异度, 现被广泛应用于肺腺癌、乳腺癌、消化系统肿瘤的诊断和研究<sup>[13-14]</sup>。因此, 本实验选择 CK8/18 作为免疫标记物来检测淋巴结微转移。

目前, 很多胃癌相关淋巴结微转移的研究主要围绕于早期胃癌(pN0 期), 得出的结论均显示预后不佳, 从而很好地解释了早期胃癌尽管常规病理检测淋巴结未见转移, 但在进行根治术后仍然会出现短期复发、转移、甚至死亡<sup>[11]</sup>。综上所述, 淋巴结微转移对胃癌患者的预后影响绝对不能忽视。本研究中, 由于检测结果显示 No.12b 淋巴结微转移病例仅为 7 例, 因此, 并未针对微转移的结果进行亚组分析, 这也是我们下一步工作的重点之一。

第 5 版《日本胃癌治疗规约》规定, 胃窦部肿瘤侵犯及十二指肠的 No.13 淋巴结作为 D<sub>2</sub> 清扫范围, 但 No.12b 淋巴结清扫并无明确规定。而实际上, No.13 与 No.12b 淋巴结解剖位置毗邻, 并且常常融合在一起, 因此这两组多一并清扫。目前, 针对 No.12b 淋巴结清扫的研究较少, 同时无生存相关的研究<sup>[6, 15]</sup>。本研究纳入 242 例病例, 是目前研究该组淋巴结病

表 2 影响 242 例胃癌患者 5 年无复发生存(RFS)的单因素及多因素分析

	单因素分析			多因素分析		
	$\beta$ 值	HR(95%CI)	P值	$\beta$ 值	HR(95%CI)	P值
年龄(岁)						
≤59	-	1.000	-	-	-	-
>59	-0.245	0.783(0.476~1.287)	0.334	-	-	-
性别						
男	-	1.000	-	-	-	-
女	0.071	1.073(0.639~1.802)	0.790	-	-	-
肿瘤长径(cm)						
≤5	-	1.000	-	-	1.000	-
>5	1.117	3.054(1.860~5.016)	<0.001	-0.261	0.770(0.429~1.383)	0.382
肿瘤分化程度						
未分化型	-	1.000	-	-	1.000	-
分化型	-0.012	0.989(0.658~1.486)	0.056	-0.639	0.528(0.288~0.969)	0.039
肿瘤 Borrmann 分型	0.543	1.721(1.146~2.586)	0.009	0.751	0.983(0.680~1.690)	0.764
I	-	1.000	-	-	1.000	-
II	0.356	1.675(1.112~2.675)	0.007	0.711	1.423(0.181~2.796)	0.711
III	0.453	1.715(1.218~2.653)	0.002	0.808	1.685(0.323~2.019)	0.808
IV	0.237	1.800(1.129~2.534)	0.018	0.640	1.969(0.255~2.603)	0.640
浆膜分型	0.453	1.573(1.354~1.826)	<0.001	0.233	1.262(1.039~1.534)	0.019
正常型+反应型	-	1.000	-	-	1.000	-
扁平+突出结节型	0.387	1.476(1.436~2.102)	<0.001	0.417	1.398(1.378~2.101)	0.006
髓状型+多彩弥漫型	0.675	1.553(1.001~1.898)	<0.001	0.287	1.712(1.201~1.782)	0.019
合并印戒细胞						
有	-	1.000	-	-	-	-
无	-0.297	1.346(0.641~2.827)	0.432	-	-	-
肿瘤 T 分期	0.972	2.643(1.921~3.636)	<0.001	1.585	4.880(1.909~12.476)	<0.001
T1	-	1.000	-	-	1.000	-
T2	0.224	2.129(1.111~2.453)	<0.001	0.243	1.315(1.122~3.483)	<0.001
T3	0.214	2.270(1.117~3.580)	<0.001	0.235	1.262(1.141~5.393)	<0.001
T4	0.239	2.345(1.133~3.431)	<0.001	0.243	1.399(1.135~6.435)	<0.001
肿瘤 N 分期	0.944	2.570(1.976~3.341)	<0.001	0.847	2.332(1.640~3.317)	<0.001
N0	-	1.000	-	-	1.000	-
N1	0.231	1.214(1.012~2.156)	<0.001	0.278	1.234(1.121~2.785)	<0.001
N2	0.341	1.330(1.179~1.652)	<0.001	0.347	1.325(1.183~1.656)	<0.001
N3	0.528	1.690(1.299~2.932)	<0.001	0.508	1.586(1.260~2.090)	0.018
肿瘤 TNM 分期	1.219	3.385(2.024~5.663)	<0.001	-1.973	0.139(0.027~0.713)	0.018
I	-	1.000	-	-	1.000	-
II	0.316	1.345(1.267~1.913)	<0.001	0.263	1.369(1.245~2.683)	0.027
III	0.219	1.518(1.165~2.145)	<0.001	0.355	1.678(1.343~2.519)	0.002
No.8a						
阳性	-	1.000	-	-	1.000	-
阴性	-1.060	0.346(0.194~0.620)	<0.001	-0.174	1.191(0.612~2.315)	0.607
No.12a						
阳性	-	1.000	-	-	1.000	-
阴性	-0.329	0.720(0.537~0.964)	0.027	-0.360	0.698(0.518~0.941)	0.018
No.12b						
阳性	-	1.000	-	-	1.000	-
阴性	-1.328	0.265(0.148~0.475)	<0.001	-1.074	0.341(0.154~0.758)	0.008

注：“-”表示无数据



例数最多的研究。既往研究表明,远端胃癌患者 No.12 淋巴结更容易发生转移<sup>[6,16]</sup>;而 No.12b 淋巴结转移率从 3.1% 到 20% 不等<sup>[17-18]</sup>。因此,本研究选择入组病例均为胃窦癌患者,结果显示, No.12b 淋巴结转移率为 9.1%,与既往报道类似。通过 logistic 多因素分析我们发现, No.12b 淋巴结转移情况与浆膜分型、N 分期以及 No.1、No.8a、No.12a 淋巴结转移有性,这与既往研究一致。我们分析,可能导致非邻近组别淋巴结转移有关的原因有以下几点:(1)与淋巴管的分布及淋巴液的回流有关, No.8 与 No.12 淋巴组织在空间上是彼此联系,属于整体,淋巴回流经由肝总动脉区域进入肝十二指肠韧带区域,肿瘤侵及脉管后由近及远转移;(2)肿瘤淋巴结转移存在跳跃现象,胃癌常常出现第 1 站无淋巴结转移,但第 2 站淋巴结存在转移。由于本研究是回顾性分析,部分病例因为时间久远缺失数据而被剔除,可能导致结果存在一定程度偏移。在进一步的独立预后分析中我们证实,对于 No.12b 淋巴结转移患者,其生存与原发肿瘤的分化程度、浆膜分型、T 分期、N 分期、TNM 分期以及 No.12a 转移有关,并且 No.12b 阳性组与阴性组患者的 5 年 RFS 差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。本研究为进一步证明该组淋巴结清扫的必要性,我们比较 No.12b 阳性组与 No.12b 阴性组中 I、II、III 期患者的 5 年 RFS,发现前者明显短于后者( $P < 0.001$ ),这可能说明 No.12b 淋巴结可能更倾向于区域外淋巴结或 IV 期。

综上所述,通过本研究发现,应用免疫组化进行淋巴结微转移检测可以有效提高淋巴结的阳性检出率。对于可切除胃窦癌患者, No.12b 淋巴结未转移较转移患者生存要好,其转移与浆膜分型、N 分期、No.1、No.8a 及 No.12a 淋巴结转移有关。若术前检查或术中探查提示 N 分期较高(N 分期 $\geq 2$ )、怀疑有 No.1、No.8a 或 No.12a 淋巴结转移的胃窦部癌患者,建议术中常规进行 No.12b 淋巴结清扫。我们正在纳入更多病例,包括不同位置的胃癌以及与 IV 期胃癌进行生存对比,来建立一个 No.12b 淋巴结转移的风险预测模型,以期有针对地进行该组淋巴结的清扫。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 张宝:研究的酝酿和试验设计、研究实施(采集、整理、分析、解释数据)、撰写论文;郑国良:研究的酝酿和试验设计、数据收集及研究指导;张勇:免疫组化染色及阅片评判、研究指导及支持性贡献;赵岩、朱海涛、张涛和刘勇:研究指导及支持性贡献;郑志超:参与研究的酝酿和试验设计、经费及技术材料支持,论文审阅及指导

## 参 考 文 献

- [1] Marrelli D, De Franco L, Iudici L, et al. Lymphadenectomy: state of the art[J]. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2:3. DOI:10.21037/tgh.2017.01.01.
- [2] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010(ver. 3) [J]. *Gastric Cancer*, 2011, 14(2): 113-123. DOI:10.1007/s10120-011-0042-4.
- [3] 梁寒. 胃癌手术治疗已进入精细化管理时代:解读第 5 版日本胃癌治疗指南和第 15 版日本胃癌处理规约[J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(3):168-172. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.03.002.z.
- [4] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition) [J]. *Gastric Cancer*, 2021, 24(1): 1-21. DOI: 10.1007/s10120-020-01042-y.
- [5] Wei ZW, Xia GK, Wu Y, et al. Evaluation of skeletonization of the hepatoduodenal ligament for the lower third gastric cancer by propensity score analysis[J]. *Hepatogastroenterology*, 2013, 60(127):1789-1796.
- [6] 孙国锋, 杨健, 崔晓梅, 等. 进展期胃癌 D2 根治术行 No.12b 和 No.13 组淋巴结清扫 88 例临床分析[J]. *中国临床研究*, 2017, 30(4):501-503. DOI:10.13429/j.cnki.cjcr.2017.04.020.
- [7] Liang Y, Liu L, Xie X, et al. Tumor size improves the accuracy of the prognostic prediction of lymph node-negative gastric cancer[J]. *J Surg Res*, 2019, 240: 89-96. DOI: 10.1016/j.jss.2019.02.037.
- [8] Schmol HJ. *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th edition [J]. *Ann Oncol*, 2003, 14(2): 345. DOI: org/10.1093/annonc/mdgo77.
- [9] Jeuck TL, Wittekind C. Gastric carcinoma: stage migration by immunohistochemically detected lymph node micrometastases [J]. *Gastric Cancer*, 2015, 18(1): 100-108. DOI: 10.1007/s10120-014-0352-4.
- [10] Zeng YJ, Zhang CD, Dai DQ. Impact of lymph node micrometastasis on gastric carcinoma prognosis: a meta-analysis [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(5):1628-1635. DOI: 10.3748/wjg.v21.i5.1628.
- [11] Lou GC, Dong J, Du J, et al. Clinical significance of lymph node micrometastasis in T1N0 early gastric cancer [J]. *Math Biosci Eng*, 2020, 17(4):3252-3259. DOI: 10.3934/mbe.2020185.
- [12] Jiang X, Wang W, Yang Y, et al. Identification of circulating microRNA signatures as potential noninvasive biomarkers for prediction and prognosis of lymph node metastasis in gastric cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(39): 65132-65142. DOI: 10.18632/oncotarget.17789.
- [13] Heo CK, Hwang HM, Ruem A, et al. Identification of a mimotope for circulating anti-cytokeratin 8/18 antibody and its usage for the diagnosis of breast cancer [J]. *Int J Oncol*, 2013, 42(1):65-74. DOI: 10.3892/ijo.2012.1679.
- [14] Zhang XY, Zhang PY. Gastric cancer: somatic genetics as a guide to therapy [J]. *J Med Genet*, 2017, 54(5):305-312. DOI: 10.1136/jmedgenet-2016-104171.
- [15] 卓海斌, 卓素芳. 进展期远端胃癌 D2 根治术 No.12b 组淋巴结清扫 60 例分析 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2010, 17(5): 474-477. DOI: CNKI.SUN.ZPWL.0.2010-05-024.
- [16] Wu CW, Hsieh MJ, Lo SS, et al. Lymph node metastasis from carcinoma of the distal one-third of the stomach [J]. *Cancer*, 1994, 73(8): 2059-2064. DOI:10.1002/1097-0142(19940415)73:8<2059::aid-cnrcr2820730808>3.0.co;2-g.
- [17] Feng JF, Huang Y, Liu J, et al. Risk factors for No. 12p and No. 12b lymph node metastases in advanced gastric cancer in China [J]. *Ups J Med Sci*, 2013, 118(1):9-15. DOI: 10.3109/03009734.2012.729103.
- [18] Kumagai K, Sano 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. DOI:10.1007/s10120-017-0733-6.