

# 肝十二指肠韧带淋巴结转移对胃癌患者预后影响的研究



王利锋, 马艳飞, 高强

榆林市第一医院普外二科(陕西榆林 718000)

**【摘要】** 目的 评估肝十二指肠韧带淋巴结(HDLN)转移的影响因素,及其对行根治性胃切除术的胃癌患者预后的影响。方法 回顾性分析 2010 年 1 月至 2015 年 6 月期间于笔者所在医院接受胃癌根治术及 HDLN 清扫的 273 例胃癌患者的临床资料。结果 273 例患者中,有 96 例发生 HDLN 转移。非条件 logistic 回归分析结果显示,年龄、T 分期、N 分期和病理阶段是 HDLN 转移的影响因素( $P<0.05$ )。log-rank 检验结果表明,病理阶段和 HDLN 转移情况是总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)的影响因素( $P<0.05$ )。对于 IV 期患者(包括 2 种 HDLN 状态)而言, I ~ III 期 HDLN 阳性和 I ~ III 期阴性患者的生存情况均较优( $P<0.05$ )。I、II 及 III 期患者中, HDLN 阳性组的生存情况均明显差于 HDLN 阴性组( $P<0.001$ ),且 III 期 HDLN 阳性患者的生存情况最差( $P=0.001$ )。结论 HDLN 状态可以作为胃癌的独立预后因子。

**【关键词】** 胃癌; 肝十二指肠韧带淋巴结; D2 切除; 胃切除术

## Effect of hepatoduodenal ligament lymph nodes status on the prognosis of patients with gastric cancer

WANG Lifeng, MA Yanfei, GAO Qiang

The Second Department of General Surgery, Yulin First Hospital, Yulin, Shaanxi 718000, P. R. China

Corresponding author: GAO Qiang, Email: 857729760@qq.com;w1979lf@163.com

**【Abstract】 Objective** To explore the influencing factors of hepatoduodenal ligament lymph node (HDLN), and on the prognosis of patients undergone radical gastrectomy, and to analyze the prognostic significance of HDLN metastasis for gastric cancer. **Methods** The records and pathological data of gastric cancer patients treated in our hospital from Jan. 2010 to Jun. 2015 were retrospectively analyzed. **Results** The total number of patients included in this study was 273, of which 96 had lymph node metastasis of the HDLN. Results of unconditional logistic regression analysis showed that age, T staging, N staging, and pathological staging were influencing factors for HDLN metastasis ( $P<0.05$ ). Results of log-rank test showed that, pathological staging and HDLN status were influencing factors for prognosis of patients undergone radical gastrectomy ( $P<0.05$ ). For IV pathological staging patients, the overall survival situation was better in I - III pathological staging+positive-HDLN group and I - III pathological staging+negative-HDLN group ( $P<0.05$ ). For patients in I, II, and III pathological staging, patients in positive-HDLN group had bad survival situation than those of negative-HDLN group in the same pathological staging ( $P<0.001$ ), and patients in III pathological staging+positive-HDLN had worst prognosis ( $P=0.001$ ). **Conclusion** The status of HDLN can be used as an independent prognostic factor for prognosis of gastric cancer.

**【Keywords】** gastric cancer; hepatoduodenal ligament lymph nodes; D2 dissection; gastrectomy

胃癌是我国发病率最高的恶性肿瘤之一,大多数胃癌属于腺癌,早期无明显症状,或出现上腹不适、暖气等非特异性症状,与胃炎、胃溃疡等胃慢

性疾病的症状相似,易被忽略<sup>[1-2]</sup>。因此,目前我国胃癌的早期诊断率仍较低。胃癌尤其是进展期胃癌的预后较差,且常伴有淋巴结转移<sup>[3-4]</sup>。至 2018 年,外科手术仍是早期和进展期胃癌的首选治疗方法,胃大部切除术加淋巴结清扫术是治疗进展期胃癌的主要手段,但对于淋巴结清扫的范围尚没有达

成统一意见<sup>[5-6]</sup>。日本和我国的大多数学者对以 D2 根治术作为基本术式已大体达成共识<sup>[7-8]</sup>，将 D2 根治术作为胃癌的标准术式，同时也将肝十二指肠韧带淋巴结 (HDLN) 纳入应清扫的范围。但西方国家并不要求切除 HDLN，而是将其视为远处转移<sup>[9]</sup>。第 8 届美国癌症联合委员会 (AJCC) 将 HDLN 阳性归类为远处转移<sup>[10]</sup>，但在第 8 届 AJCC 分类中被重新归类为区域淋巴结转移<sup>[11]</sup>。日本胃癌协会 (JGCA)<sup>[12]</sup>则认为，HDLN 为区域淋巴结，其余为远处转移。基于 HDLN 的特殊性，本研究旨在探究 HDLN 转移的相关危险因素及其对胃癌预后的影响。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

纳入标准：在笔者所在医院科室接受治疗，或在普外科接受治疗或者姑息性手术；病例信息完整；有随访信息。排除标准：病例信息不完整患者；失访患者；合并严重肝、肾功能不全或心肺功能不全；术中或术后 1 个月内死亡；被诊断出有恶性肿瘤或者接受其他综合性治疗；有其他并发症转移至其他科室治疗者；接受了可能会影响淋巴结状态的辅助治疗的患者。回顾性收集 2010 年 1 月至 2015 年 6 月期间于笔者所在医院接受胃癌根治术及 HDLN 清扫的 273 例胃癌患者的临床资料，胃癌根治术式根据肿瘤分期及肿瘤部位而定。273 例患者中，男 173 例，女 100 例；HDLN 阳性 96 例，阴性 177 例。HDLN 阳性患者中男 69 例，女 27 例；年龄 38~78 岁，平均 59 岁。阴性患者中，男 104 例，女 73 例；年龄 31~71 岁，平均年龄 55 岁。肿瘤部位：胃体上部 149 例，胃体中下部 124 例；组织分化程度：分化 88 例（良好或中等分化腺癌），未分化 185 例（低分化腺癌、印戒细胞癌和黏液腺癌）。所有患者的分期均依据 AJCC 和国际抗癌联盟 (International Union Against Cancer, UICC) 于 2009 年公布的第 7 版癌症 TNM 分期标准<sup>[13]</sup>。浸润深度 (T 分期)：T1 期 108 例，T2 期 40 例，T3 期 68 例，T4 期 57 例；淋巴结转移情况 (N 分期，排除 HDLN)：N0 期 120 例，N1 期 30 例，N2 期 39 例，N3 期 84 例；远处转移情况 (M 分期)：M0 期 270 例，M1 期 3 例；病理阶段：I 期 105 例，II 期 48 例，III 期 97 例，IV 期 23 例；淋巴浸润 183 例，血管浸润 235 例，周围神经浸润 88 例。本研究经笔者所在医院伦理道德委员会审核通过。

### 1.2 收集指标

本研究收集了 11 项临床病理学特征：年龄、性别、肿瘤部位、组织分化程度、浸润深度 (T 分期)、淋巴结转移 (N 分期)、远处转移 (M 分期)、病理阶段、淋巴浸润、血管浸润及周围神经浸润，探索其对 HDLN 转移和患者预后的影响。

### 1.3 随访

所有患者均在术后每半年接受门诊或电话随访，记录患者的生存状况。随访日期截止到术后 60 个月，若患者死亡，在死亡时停止随访。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 版本统计软件进行数据分析。计数资料以例数 (百分比) 表示。HDLN 转移影响因素的单因素分析采用成组  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验法，再根据单因素分析结果和专业知 识，确定 logistic 条件回归分析的纳入变量，探索 HDLN 转移的影响因素。进行单因素总生存期 (over survival, OS) 和无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 生存分析。本研究 OS 指患者从病理确诊日期开始至死亡或末次随诊的时间；PFS 指患者从病理确诊日期开始至疾病进展或疾病尚未进展的末次随诊时间。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 HDLN 转移的影响因素

2.1.1 HDLN 阴性和阳性患者的临床病理学特征比较 HDLN 阴性和阳性患者的年龄、性别、肿瘤部位、组织分化程度、T 分期、N 分期、病理阶段、淋巴浸润、血管浸润和周围神经浸润情况比较差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ )，但 2 组患者的 M 分期情况比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )，具体见表 1。

2.1.2 HDLN 转移影响因素的多因素分析 根据单因素分析结果和专业知 识，进一步进行 logistics 回归分析，纳入的临床病理学特征及其变量赋值见表 2，logistics 回归分析结果具体见表 3。非条件 logistic 回归分析结果显示，年龄、浸润深度、淋巴结转移和病理阶段是 HDLN 转移的影响因素 ( $P<0.05$ )。

### 2.2 生存分析

log-rank 检验结果表明，病理阶段和 HDLN 转移情况是 OS 和 PFS 的影响因素 ( $P<0.05$ )，病理阶段越晚，OS 和 PFS 越短；HDLN 阳性者的 OS 和 PFS 较阴性者短。具体见表 4 和图 1a-1d。

2.3 病理阶段和 HDLN 转移的交互作用对患者生存的影响

由上可知，病理阶段和 HDLN 状态是 OS 的影

表 1 HDLN 阴性和阳性患者的临床病理学特征比较 (例)

临床病理学特征	HDLN 阳性 n=96	HDLN 阴性 n=177	Z 值/ $\chi^2$ 值	P 值
年龄 (岁)				
<60	32	85	4.901	0.027
≥60	64	92		
性别			4.066	0.044
男	69	104		
女	27	73		
肿瘤部位			-	<0.001
胃体上部	14	135		
胃体中下部	82	42		
组织分化程度			6.561	0.010
分化	21	67		
未分化	75	110		
T 分期			75.203	<0.001
T1 期	9	99		
T2 期	11	29		
T3 期	36	32		
T4 期	40	17		
N 分期			-	<0.001
N0 期	0	120		
N1 期	7	23		
N2 期	23	16		
N3 期	66	18		
M 分期			-	0.283
M0 期	94	176		
M1 期	2	1		
病理阶段			-	<0.001
I 期	3	102		
II 期	13	35		
III 期	68	29		
IV 期	17	6		
淋巴浸润			65.528	<0.001
无	10	110		
有	86	67		
血管浸润			11.195	<0.001
无	73	162		
有	23	15		
周围神经浸润			20.158	<0.001
无	48	137		
有	48	40		

—: 采用的是 Fisher 确切概率法

响因素,故笔者进一步探讨了两者的交互对用对患者生存的影响。对于 IV 期患者(包括 2 种 HDLN

表 2 变量赋值情况

变量	赋值
因变量	
HDLN 转移	HDLN 阳性=1, HDLN 阴性=0
自变量	
年龄	<60 岁=0, ≥60 岁=1
性别	男=0, 女=1
组织分化程度	未分化=0, 分化=1
T 分期	T1 期=1, T2 期=2, T3 期=3, T4 期=4
N 分期	N0 期=0, N1 期=1, N2 期=2, N3 期=3, N4 期=4
病理阶段	I 期=1, II 期=2, III 期=3, IV 期=4
淋巴浸润	无=0, 有=1
血管浸润	无=0, 有=1
周围神经浸润	无=0, 有=1

状态)而言, I ~ III 期 HDLN 阳性和阴性患者的生存情况均较优 ( $P<0.05$ ), 且 I ~ III 期 HDLN 阴性患者的预后优于 I ~ III 期 HDLN 阳性患者 ( $P<0.05$ ), 具体见图 1e。I、II 及 III 期患者中, HDLN 阳性组的生存情况均明显差于 HDLN 阴性组 ( $P<0.001$ ), 且 III 期 HDLN 阳性患者的生存情况最差 ( $P=0.001$ ), 具体见图 1f。

### 3 讨论

HDLN 转移已经成为 D2 切除最具争议的问题之一<sup>[14-16]</sup>, 因为在以前的 AJCC 分类中, HDLN 转移被认为是远处转移(第 7 版), 而前人的研究<sup>[17-19]</sup>结果表明, 12a 淋巴结(HDLN 淋巴结沿肝动脉周围)与其他区域淋巴结转移患者的预后比较差异不明显。HDLN 转移对患者生存结局的影响研究, 一般均例数较少, 且多为单因素分析, 存在 HDLN 转移的界定争议等问题。本研究回顾性分析了 273 例行胃癌切除术患者的临床资料, 并评估了 HDLN 转移对患者生存的影响, 研究结果表明, HDLN 与胃癌晚期其他区域淋巴结具有不同的预后意义。

本研究发现, HDLN 转移阴性患者的预后优于阳性患者, 该结果与早期的研究<sup>[20]</sup>结果相符。为此, 第 8 届 AJCC 标准分类中将 HDLN 归类为区域性淋巴结之一, 并认为 HDLN 应该在 D2 切除术中被去除, 这似乎是合适的<sup>[21]</sup>。logistic 回归分析也显示, HDLN 阳性是一项独立的预后因子, HDLN 转移与其他区域淋巴结具有不同的预后效果, 这与之前的研究结论相反<sup>[22-26]</sup>。本研究结果提示: III 期患者的生存结果需要根据 HDLN 阳性重新评估。

表 3 HDLN 转移影响因素的非条件 logistic 回归分析结果

临床病理学特征	$\beta$ 值	SE	Wald $\chi^2$ 值	OR 值	OR 95% CI	P 值
年龄 (<60 岁)	0.641	0.003	6.352	1.898	(1.473, 2.418)	<0.001
性别 (男)	0.360	0.004	1.023	1.434	(0.932, 1.816)	0.129
组织分化程度 (未分化)	0.521	0.012	0.976	1.684	(0.517, 0.892)	0.143
T 分期 (T1 期)						
T2 期	0.309	0.034	0.821	1.362	(0.713, 2.619)	0.317
T3 期	0.741	0.182	0.958	2.098	(0.981, 4.494)	0.172
T4 期	1.535	0.023	9.023	4.641	(2.066, 10.332)	<0.001
N 分期 (N0 期)						
N1 期	0.159	0.002	0.642	1.172	(0.717, 1.884)	0.436
N2 期	0.026	0.016	0.887	1.026	(0.548, 1.892)	0.217
N3 期	0.792	0.023	0.428	2.207	(1.191, 4.047)	0.619
M 分期 (M0 期)	2.329	0.072	4.459	10.271	(3.318, 31.603)	<0.001
病理阶段 (I 期)						
II 期	0.728	0.034	0.917	2.071	(0.961, 4.448)	0.148
III 期	0.975	0.092	0.985	2.652	(0.916, 7.582)	0.123
IV 期	2.329	0.081	4.392	10.271	(3.321, 31.603)	<0.001
血管浸润 (无)	0.262	0.003	0.937	1.299	(0.989, 1.704)	0.185
神经浸润 (无)	0.174	0.007	0.892	1.19	(0.913, 1.558)	0.216

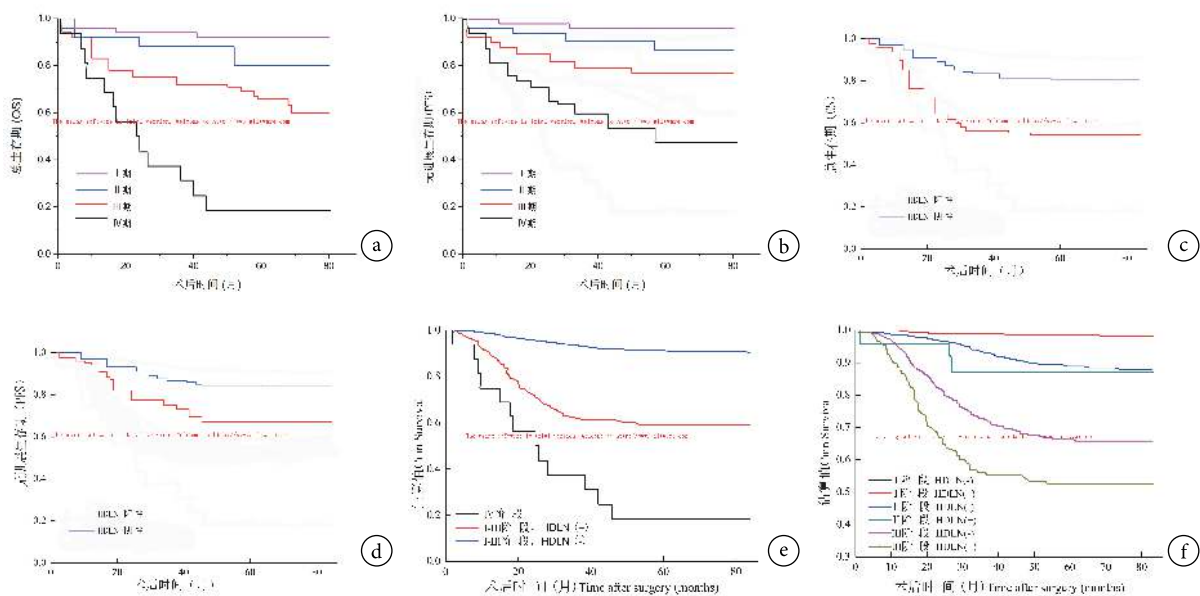


图 1 示不同病理阶段和不同 HDLN 状态患者的 OS 和 PFS 曲线

a: 不同病理阶段患者的 PFS 曲线; b: 不同病理阶段患者的 OS 曲线; c: 不同 HDLN 状态患者的 PFS 曲线; d: 不同 HDLN 状态患者的 OS 曲线; e: 不同病理阶段、不同 HDLN 状态患者的 OS 曲线; f: I ~ III 期不同 HDLN 患者的 OS 曲线

本研究结果和以前的研究存在一些差异, 本研究纳入了较多的接受胃癌根治术及 HDLN 清扫的胃癌患者, 并根据 AJCC 和 UICC 将患者分类, 分析了不同病理阶段、不同 HDLN 转移状态患者的生存结局, 而早期的研究对于该两项因素的交互分析

较少。和其他的回顾性研究一样, 当前分析的限制包括可能的选择偏倚和检测偏倚。其次, 本研究对 HDLN 进一步淋巴结分类的评估存在一定局限性, 比如 HDLN 中的胆管(12b)、门静脉(12p)淋巴结等。

综上, 本研究结果表明, HDLN 阳性本身是一

表 4 OS 和 PFS 的影响因素分析

临床病理学特征	OS			PFS		
	中位时间(月)	$\chi^2$ 值	P 值	中位时间(月)	$\chi^2$ 值	P 值
年龄						
≤60 岁	38.4	1.418	0.492	17.4	1.922	0.383
>60 岁	40.9			18.3		
性别						
男	43.7	3.947	0.139	20.1	3.842	0.146
女	36.9			19.6		
肿瘤部位						
胃体上部	49.3	3.173	0.205	23.4	3.429	0.180
胃体中下部	37.9			19.9		
组织分化程度						
分化	43.9	1.383	0.499	19.4	2.037	0.361
未分化	52.7			24.3		
浸润深度						
T1 期	58.7	1.724	0.632	27.9	3.135	0.371
T2 期	39.8			21.4		
T3 期	27.8			16.3		
T4 期	21.5			10.4		
淋巴结转移						
N0 期	57.9	2.095	0.553	28.9	3.011	0.390
N1 期	38.7			19.8		
N2 期	32.6			13.5		
N3 期	18.6			11.2		
远处转移						
M0 期	51.7	3.217	0.201	20.9	3.926	0.140
M1 期	36.5			16.3		
病理阶段						
I 期	56.3	9.024	0.029	31.9	12.283	0.006
II 期	43.8			20.7		
III 期	32.9			17.3		
IV 期	17.9			9.2		
淋巴浸润						
无	48.6	2.986	0.225	23.9	3.024	0.221
有	42.9			22.8		
血管浸润						
无	49.5	1.083	0.582	27.9	3.719	0.156
有	43.6			24.3		
神经浸润						
无	48.7	0.295	0.865	26.5	0.318	0.853
有	44.5			23.9		
HDLN 转移						
阳性	38.2	9.934	0.007	14.8	6.392	0.041
阴性	52.9			26.9		

项独立的预后因素,胃癌中的 HDLN 转移似乎不应该像以前的研究中所提到的那样被视为远处转移,并且在 D2 胃切除术期间应该去除。然而,这与之前的研究结论相反,需进一步探索。此外,本研究结果还显示,对于 III 期胃癌患者,术后 HDLN 阳性患者的生存情况差于阴性组,提示 HDLN 可能是 III 期胃癌患者术后预后的主要指标,且 HDLN 状态可以作为胃癌晚期的独立预后因子。

#### 参考文献

- 徐惠绵,孙哲.胃癌外科病理分期的若干问题.中国肿瘤临床,2012,39(20):1462-1465.
- Shimada H, Fukagawa T, Haga Y, *et al.* Does remnant gastric cancer really differ from primary gastric cancer? A systematic review of the literature by the Task Force of Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer*, 2016, 19(2): 339-349.
- Jongerius EJ, Boerma D, Seldenrijk KA, *et al.* Role of omentectomy as part of radical surgery for gastric cancer. *Br J Surg*, 2016, 103(11): 1497-1503.
- Gu J, Hao C, Yan X, *et al.* Applied analysis of ultrasound-guided ilioinguinal and iliohypogastric nerve blocks in the radical surgery of aged cervical cancer. *Oncol Lett*, 2017, 13(3): 1637-1640.
- 季加孚.胃癌外科治疗研究现状与发展趋势.医学研究杂志,2008,37(1):4.
- Vardevanyan H, Holzinger J, Forstner R. Hepatoduodenal lymph node metastasis mimicking Klatskin tumor in a patient with sigmoid colon mucinous cancer. *Radiol Case Rep*, 2017, 12(3): 494-499.
- 何裕隆.进展期胃癌扩大根治手术合理选择及评价.中国实用外科杂志,2008,28(9):722-725.
- Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer*, 2017, 20(1): 1-19.
- Vega EA, Vinuela E, Yamashita S, *et al.* Extended lymphadenectomy is required for incidental gallbladder cancer independent of cystic duct lymph node status. *J Gastrointest Surg*, 2018, 22(1): 43-51.
- Washington K. 7th edition of the AJCC cancer staging manual: stomach. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(12): 3077-3079.
- Chun YS, Pawlik TM, Vauthey JN. 8th edition of the AJCC cancer staging manual: pancreas and hepatobiliary cancers. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(4): 845-847.
- Yamashita K, Ema A, Hosoda K, *et al.* Macroscopic appearance of type IV and giant type III is a high risk for a poor prognosis in pathological stage II/III advanced gastric cancer with postoperative adjuvant chemotherapy. *World J Gastrointest Oncol*, 2017, 9(4): 166-175.
- Talsma K, Hagen PV, Grotenhuis BA, *et al.* Comparison of the 6<sup>th</sup> and 7<sup>th</sup> editions of the UICC-AJCC TNM Classification for Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(7): 2142-2148.
- Ide S, Toiyama Y, Shimura T, *et al.* Angiopoietin-like protein 2 acts as a novel biomarker for diagnosis and prognosis in patients with esophageal cancer. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(8): 2585-2592.
- Lee SL, Lee HH, Ko YH, *et al.* Relevance of hepatoduodenal ligament lymph nodes in resectional surgery for gastric cancer. *Br J Surg*, 2014, 101(5): 518-522.
- Mocellin S, Nitti D. Lymphadenectomy extent and survival of patients with gastric carcinoma: a systematic review and meta-analysis of time-to-event data from randomized trials. *Cancer Treat Rev*, 2015, 41(5): 448-454.
- Oh SE, Choi MG, Lee JH, *et al.* Prognostic implication of hepatoduodenal ligament lymph nodes in gastric cancer. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(13): e6464-e6468.
- El-Sedfy A, Dixon M, Seevaratnam R, *et al.* Personalized surgery for gastric adenocarcinoma: a meta-analysis of D1 versus D2 lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(6): 1820-1827.
- van de Velde CJ. Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer (Br J Surg 2014; 101: 23-31). *Br J Surg*, 2014, 101(2): 31-32.
- 金鑫,冯利,李福广.进展期胃癌肝十二指肠韧带淋巴结转移的危险因素及其对预后的影响.中国普外基础与临床杂志,2016,23(7):838-842.
- 缪文忠,孙金兵,蒋建龙.胃癌根治术中№12a淋巴结清扫60例分析.徐州医学院学报,2013,33(8):522-524.
- 尤小兰,王元杰,李文琦,等.进展期胃癌肝十二指肠韧带淋巴结清扫的临床意义.中华胃肠外科杂志,2017,20(3):283-288.
- Aisu Y, Furuyama H, Hori T, *et al.* Solitary metastasis to a distant lymph node in the descending mesocolon after primary resection for hepatocellular carcinoma: is surgical resection valid? *Am J Case Rep*, 2016, 17: 909-915.
- Takeshita N, Fukunaga T, Kimura M, *et al.* Successful resection of metachronous para-aortic, virchow lymph node and liver metastatic recurrence of rectal cancer. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(44): 12722-12728.
- Kayahara M, Nagakawa T, Kobayashi H, *et al.* Lymphatic flow in carcinoma of the head of the pancreas. *Cancer*, 1992, 70(8): 2061-2066.
- Schreiber-Dietrich D, Pohl M, Cui XW, *et al.* Perihepatic lymphadenopathy in children with chronic viral hepatitis. *J Ultrason*, 2015, 15(61): 137-150.

收稿日期: 2018-04-24 修回日期: 2018-08-21  
 本文编辑: 罗云梅