



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.04.023  
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.04.023  
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(4):589-592.

· 文献综述 ·

## 胃癌淋巴结微转移的研究进展

欧阳喜, 郝腾飞 综述 朱培谦 审校

(南昌大学第二附属医院 胃肠外科, 江西 南昌 330006)

### 摘要

早期胃癌患者的预后相对较好, 然而仍有少数淋巴结转移阴性的早期胃癌患者死于术后肿瘤复发或远处转移, 有学者提出淋巴结微转移是这类患者复发与转移的潜在原因。相比于宏观淋巴结转移, 淋巴结微转移的检测更为困难, 其对胃癌预后的临床意义仍存在争议。笔者就胃癌淋巴结微转移的研究进展作一综述。

### 关键词

胃肿瘤; 淋巴结微转移; 综述文献  
中图分类号: R735.2

## Lymph node micrometastasis in gastric cancer: research advances

OUYANG Xi, HAO Tengfei, ZHU Peiqian

(Department of Gastrointestinal Surgery, the Second Affiliated Hospital, Nanchang University, Nanchang 330006, China)

### Abstract

Prognosis for patients with early gastric cancer is relatively favorable, however some of them with negative lymph nodes will still die from either postoperative recurrence or distant metastases. Some researchers proposed that lymph node micrometastasis is a potential cause for recurrence and metastasis in these patients. Detection of lymph node micrometastasis is more difficult compared to that of macroscopic lymph node metastasis, and its impact on prognosis of gastric cancer remains controversial. The authors, in this paper, address the research progress in lymph node micrometastasis of gastric cancer.

### Key words

Stomach Neoplasms; Lymph Node Micrometastasis; Review  
CLC number: R735.2

在全球范围内, 胃癌是癌症死亡的主要原因<sup>[1-2]</sup>。相比于其它国家, 中国每年有更多的新发胃癌病例<sup>[2]</sup>, 其中的许多患者被诊断为有明显转移的晚期胃癌, 从而错过了施行胃癌根治性手术的最佳时机。在胃癌中, 淋巴结转移一直被认为是影响患者预后的最重要因素<sup>[3]</sup>。在另一方面, 早期黏膜和黏膜下胃癌患者的5年生存率分别达到了

95%~100%和85%~95%<sup>[4]</sup>。然而, 有研究<sup>[5-6]</sup>发现部分实施胃癌根治手术后采用常规组织学HE染色诊断淋巴结转移阴性的患者, 仍存在术后胃癌复发的情况。因此, 他们提出淋巴结微转移 (lymph node micrometastasis, LNM) 的存在可能是造成这一现象的原因。不同于宏观意义上的淋巴结转移, 淋巴结微转移状态难以被B超、计算机断层摄影、正电子发射断层扫描等影像学检查诊断<sup>[7]</sup>。然而, 多项研究<sup>[8-9]</sup>表明淋巴结微转移状态确实影响着胃癌患者的预后, 因此, 进一步明确淋巴结微转移的临床意义, 对于胃癌的防治有积极的作用。本文就胃癌淋巴结微转移的最新进展作一综述。

收稿日期: 2015-01-30; 修订日期: 2015-03-16。

作者简介: 欧阳喜, 南昌大学第二附属医院硕士研究生, 主要从事胃肠道肿瘤方面的研究。

通信作者: 朱培谦, Email: zhupeiqlan@163.com

## 1 淋巴结微转移的定义

在实体肿瘤中,与原发性肿瘤浸润深度和远处转移一样,淋巴结转移是影响预后的重要因素之一。在国际抗癌联盟(UICC)和美国癌症联合委员会(AJCC)联合制定的肿瘤分期系统第6版中,依据转移沉积物在淋巴结中的大小将淋巴结转移分为孤立的肿瘤细胞(isolated tumor cell, ITC)、微转移(micrometastasis, MI)和宏观转移(macrometastasis, MA)3类<sup>[10]</sup>。微转移定义为肿瘤细胞聚集体具有 $>0.2\text{ mm}$ 但 $\leq 2\text{ mm}$ 的尺寸。孤立的肿瘤细胞是指单个肿瘤细胞或细胞簇 $<0.2\text{ mm}$ <sup>[11]</sup>。有学者<sup>[12-13]</sup>指出,微转移是一种无血管形成的休眠状态,肿瘤细胞维持增殖和凋亡之间的平衡,然而这种状态会在较长的时间后引起肿瘤的复发。这个假设已经在动物模型和人类黑色素瘤和乳腺癌中得到了进一步证实<sup>[14-15]</sup>。然而,诸如胃癌增殖活性相关的生物学信息方面的研究却非常有限<sup>[16-17]</sup>。

## 2 淋巴结微转移的检测

### 2.1 免疫组织化学染色法

常规的病理组织学检查对于淋巴结微转移的检测几乎是束手无策的,随着分子技术的普及,免疫组织化学染色法常被用于淋巴结微转移的检测,其中上皮细胞标记物,诸如细胞角蛋白最常被应用。免疫组织化学染色最大的优势就是能从形态学上区分淋巴结中的细胞,同时能发现传统HE染色无法检测到的淋巴结转移。Jeuck等<sup>[8]</sup>运用免疫组织化学染色法对95例经传统组织学检查证实分期为 $pN_0$ 的胃癌患者的淋巴结进行检测,其中有14例被检测出存在淋巴结微转移。尽管免疫组织化学染色对检测淋巴结微转移有诸多的优势,但是这项技术的应用也存在一些问题。Noura等<sup>[18]</sup>通过研究证明应用免疫组织化学染色检测大肠癌患者淋巴结微转移,应至少对5个淋巴结区域进行评估。这样做使得免疫组织化学染色需要耗费更多的时间和精力。但Matsumoto等<sup>[19]</sup>建立了一种快速的免疫组织化学染色程序,可以在30 min内诊断淋巴结微转移,并且他们已将这项技术应用在术中检测胃肠道癌症的淋巴结微转移状态。但是,这种方法尚未被广泛接受。

### 2.2 RT-PCR 技术

近年来,随着分子生物学技术的发展,逆转

录聚合酶链式反应(RT-PCR)也被用于淋巴结微转移的检测。细胞角蛋白(CK)和癌胚抗原(CEA)通常被当作目标标记物用于淋巴结微转移的检测<sup>[20-21]</sup>。虽然RT-PCR技术对于检测淋巴结中的少量隐匿癌细胞具有较高的灵敏度,仍有报道<sup>[22-23]</sup>指出应用RT-PCR检测淋巴结微转移存在问题。首先,由于污染或者假基因的干扰,RT-PCR检测淋巴结微转移可能存在假阳性结果<sup>[22]</sup>。其次,因为目标标记物的异质表达,使得结果存在假阴性的可能<sup>[23]</sup>。当然,通过详细的双相评估<sup>[24]</sup>及重复检测<sup>[25]</sup>可以明显降低假阴性率。Horibe等<sup>[26]</sup>开发了一种快速的方法来检测淋巴结微转移,该方法使用逆转录循环介导的恒温扩增(RT-LAMP)反应。这种技术可以在1h内获得最终结果。这使得术中应用RT-PCR检测LNM成为了可能。

## 3 胃癌淋巴结微转移的临床意义

### 3.1 早期胃癌手术安全性方面的研究

近些年来,考虑到患者的术后生活质量,微创性治疗得到了越来越广泛的应用。有学者<sup>[27]</sup>已经开始研究对术前无淋巴结转移( $cN_0$ 期)的胃癌患者施行前哨淋巴结导航手术的临床疗效。前哨淋巴结活检技术作为乳腺外科领域里程碑式的进展,它的应用使腋窝淋巴结阴性的乳腺癌患者避免了腋窝淋巴结清扫,进一步缩小手术范围,减少手术给患者带来的创伤。长久以来,前哨淋巴结活检的临床应用仅限于乳腺癌及黑色素瘤等少数肿瘤中。然而,最近一项前瞻性的多中心研究试验<sup>[28]</sup>对胃癌手术施行前哨淋巴结活检的可行性持乐观态度。关于早期胃癌应用前哨淋巴结活检的一大争议是,在前哨淋巴结活检提示微转移后施行胃切除淋巴结清扫术的决定是否过于激进<sup>[29]</sup>。在乳腺癌中,这种情况已经由临床试验证实不需要进一步的外科治疗<sup>[30-31]</sup>。Jo等<sup>[32]</sup>选取了2001年3月—2005年12月间在韩国国立癌症中心的90例(术后病理分期为 $pT_1N_1$ )接受 $D_1+\beta$ 及更多的淋巴结清扫胃切除手术的早期胃癌患者进行随访,并应用免疫组织化学方法进行淋巴结微转移的检测,同时采用末端脱氧核苷酸转移酶介导的dUTP 缺口末端标记测定法检测淋巴结中肿瘤细胞的增殖凋亡情况。结果显示,相比于其它肿瘤,早期胃癌患者淋巴结微转移有更高的增殖活性和细胞凋亡活性,同时部分患者的 $N_2$ 站淋巴结也检测到了微转移,因此他们认为如果早期胃癌在应

用前哨淋巴结活检时检测到微转移,特别是N<sub>2</sub>站检测到微转移,那么采用D<sub>1</sub>+β甚至更多区域的淋巴结清扫手术显得很有必要。

保留幽门胃切除术是一类保留功能的胃大部切除术。通常施行这种手术的患者要求术前确定肿瘤分期为cT<sub>1</sub>cN<sub>0</sub>,同时肿瘤位于胃体部且肿瘤边界与幽门之间的距离至少>4 cm。相对于传统的远端胃切除术,这种术式具有防止胃排空延迟和降低餐后症状的优点,这种术式在日本和韩国的多家医院已经得到应用<sup>[33-34]</sup>。然而,为了保留支配幽门的神经和供应血管,保留幽门胃切除术对于第5、6组的淋巴结解剖并不完全。这一直成为施行保留幽门胃切除术的安全性问题。有研究<sup>[35]</sup>表明,早期胃癌施行保留幽门胃切除术可能是安全的,因为距离幽门5 cm以上的肿瘤,其第5、6组淋巴结的转移率分别为0~0.9%和0~1.8%。另一方面, Kim等<sup>[36]</sup>对196例接受传统胃癌根治术的胃癌患者(肿瘤距幽门超过5 cm)的第5、6组淋巴结进行微转移检测,结果没有1例患者的第5组淋巴结检测到微转移,仅有1例患者(0.77%)的第6组淋巴结检测到微转移,证明了施行保留幽门胃切除术的肿瘤学安全性。

### 3.2 胃癌患者预后的影响

一直以来,淋巴结转移都被视为影响胃癌患者预后的一个重要因素。然而,淋巴结微转移对于胃癌预后的影响确仍存在不少争议。Jeuck等<sup>[8]</sup>采取免疫组织化学方法对95例经传统组织学检测确定为淋巴结转移阴性的胃癌患者淋巴结进行检测,结果有16例患者的淋巴结被检测出微转移,他们进一步进行生存分析,结果显示淋巴结微转移是胃癌复发的危险因素,而并不是影响患者生存期的危险因素。然而另一方面, Ru等<sup>[9]</sup>分别利用CK19和CD44v6免疫组织化学染色法,对45例贲门腺癌患者的总共349枚淋巴结进行检测,结果分别有15例患者检测出CK19阳性,12例患者检测出CD44v6阳性;统计学分析结果显示这些患者的复发率明显高于淋巴结转移阴性的患者,此外,他们还有着更低的2年生存率。Lee等<sup>[37]</sup>的研究也得到了类似的结论。Li等<sup>[38]</sup>对1966—2013年间描述胃癌微转移的相关文献进行了检索,再对得到的符合要求的18篇文献进行统计学分析,结果显示,相对于淋巴结微转移阴性,淋巴结微转移阳性的患者具有更差的5年生存率(HR=2.81, 95% CI=1.96~4.02),对于术后病理分期为pT<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>的患者来说,这种差别更显著(HR=3.52,

95% CI=1.88~6.62)。这些研究虽然有矛盾之处,然而对于淋巴结微转移增加胃癌复发风险这一观点却是一致的。

## 4 展 望

虽然,在UICC和AJCC制定的肿瘤分期系统中提出了微转移的概念,但是在现行的肿瘤分期系统或是指南中并没有将微转移纳入病理分期中。随着免疫组织化学染色法的普及,有些机构已经将微转移作为病理诊断的一部分,但这种做法并未得到广泛应用。然而已经有多项研究证实淋巴结微转移确实影响着胃癌患者的预后,因此,继续推广淋巴结微转移的检测项目,进一步明确淋巴结微转移的临床意义,采取更合理的分期系统,对于指导胃癌患者的治疗及评估复发风险等问题有重要意义。

### 参考文献

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013[J]. *CA Cancer J Clin*, 2013, 63(1):11-30.
- [2] Lin Y, Ueda J, Kikuchi S, et al. Comparative epidemiology of gastric cancer between Japan and China[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(39):4421-4428.
- [3] Nitti D, Marchet A, Olivieri M, et al. Ratio between metastatic and examined lymph nodes is an independent prognostic factor after D2 resection for gastric cancer: analysis of a large European monoinstitutional experience[J]. *Ann Surg Oncol*, 2003, 10(9):1077-1085.
- [4] Kim DY, Joo JK, Ryu SY, et al. Factors related to lymph node metastasis and surgical strategy used to treat early gastric carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(5):737-740.
- [5] Maehara Y, Oshiro T, Endo K, et al. Clinical significance of occult micrometastasis lymph nodes from patients with early gastric cancer who died of recurrence[J]. *Surgery*, 1996, 119(4):397-402.
- [6] Ishida K, Katsuyama T, Sugiyama A, et al. Immunohistochemical evaluation of lymph node micrometastases from gastric carcinomas[J]. *Cancer*, 1997, 79(6):1069-1076.
- [7] Sim SH, Kim YJ, Oh DY, et al. The role of PET/CT in detection of gastric cancer recurrence[J]. *BMC Cancer*, 2009, 9:73. doi: 10.1186/1471-2407-9-73.
- [8] Jeuck TL, Wittekind C. Gastric carcinoma: stage migration by immunohistochemically detected lymph node micrometastases[J]. *Gastric Cancer*, 2015, 18(1):100-108.
- [9] Ru Y, Zhang L, Chen Q, et al. Detection and clinical significance of lymph node micrometastasis in gastric cardia adenocarcinoma[J]. *J Int Med Res*, 2012, 40(1):293-299.
- [10] Greene FL. *AJCC Cancer Staging Manual*[M]. New York: Springer



- Verlag, 2002:111-119.
- [11] Sirop S, Kanaan M, Korant A, et al. Detection and prognostic impact of micrometastasis in colorectal cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2011, 103(6):534-537.
- [12] Crowley NJ, Seigler HF. Relationship between disease-free interval and survival in patients with recurrent melanoma[J]. *Arch Surg*, 1992, 127(11):1303-1308.
- [13] Meltzer A. Dormancy and breast cancer[J]. *J Surg Oncol*, 1990, 43(3):181-188.
- [14] Barnhill RL, Piepkorn MW, Cochran AJ, et al. Tumor vascularity, proliferation, and apoptosis in human melanoma micrometastases and macrometastases[J]. *Arch Dermatol*, 1998, 134(8):991-994.
- [15] Klauber-Demore N, Van Zee KJ, Linkov I, et al. Biological behavior of human breast cancer micrometastases[J]. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(8):2434-2439.
- [16] Yonemura Y, Endo Y, Hayashi I, et al. Proliferative activity of micrometastases in the lymph nodes of patients with gastric cancer[J]. *Br J Surg*, 2007, 94(6):731-736.
- [17] Yanagita S, Natsugoe S, Uenosono Y, et al. Sentinel node micrometastases have high proliferative potential in gastric cancer[J]. *J Surg Res*, 2008, 145(2):238-243.
- [18] Noura S, Yamamoto H, Miyake Y, et al. Immunohistochemical assessment of localization and frequency of micrometastases in lymph nodes of colorectal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(3):759-767.
- [19] Matsumoto M, Natsugoe S, Ishigami S, et al. Rapid immunohistochemical detection of lymph node micrometastasis during operation for upper gastrointestinal carcinoma[J]. *Br J Surg*, 2003, 90(5):563-566.
- [20] Arigami T, Natsugoe S, Uenosono Y, et al. Lymphatic invasion using D2-40 monoclonal antibody and its relationship to lymph node micrometastasis in pN0 gastric cancer[J]. *Br J Cancer*, 2005, 93(6):688-693.
- [21] Wu ZY, Li JH, Zhan WH, et al. Effect of lymph node micrometastases on prognosis of gastric carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(30):4122-4125.
- [22] Ruud P, Fodstad O, Hovig E. Identification of a novel cytokeratin 19 pseudogene that may interfere with reverse transcriptase-polymerase chain reaction assays used to detect micrometastatic tumor cells[J]. *Int J Cancer*, 1999, 80(1):119-125.
- [23] Kuo CT, Hoon DS, Takeuchi H, et al. Prediction of disease outcome in melanoma patients by molecular analysis of paraffin-embedded sentinel lymph nodes[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(19):3566-3572.
- [24] Sonoda H, Yamamoto K, Kushima R, et al. Detection of lymph node micrometastasis in pN0 early gastric cancer: efficacy of duplex RT-PCR with MUC2 and TFF1 in mucosal cancer[J]. *Oncol Rep*, 2006, 16(2):411-416.
- [25] Mori K, Aoyagi K, Ueda T, et al. Highly specific marker genes for detecting minimal gastric cancer cells in cytology negative peritoneal washings[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 313(4):931-937.
- [26] Horibe D, Ochiai T, Shimada H, et al. Rapid detection of metastasis of gastric cancer using reverse transcription loop-mediated isothermal amplification[J]. *Int J Cancer*, 2007, 120(5):1063-1069.
- [27] Tajima Y, Murakami M, Yamazaki K, et al. Sentinel node mapping guided by indocyanine green fluorescence imaging during laparoscopic surgery in gastric cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(7):1787-1793.
- [28] Kitagawa Y, Takeuchi H, Takagi Y, et al. Sentinel node mapping for gastric cancer: a prospective multicenter trial in Japan[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(29):3704-3710.
- [29] Arigami T, Uenosono Y, Yanagita S, et al. Clinical significance of lymph node micrometastasis in gastric cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(2):515-521.
- [30] Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial[J]. *Ann Surg*, 2010, 252(3):426-432.
- [31] Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2011, 305(6):569-575.
- [32] Jo MJ, Park JY, Song JS, et al. Biopathologic features and clinical significance of micrometastasis in the lymph node of early gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(2):667-674.
- [33] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3)[J]. *Gastric Cancer*, 2011, 14(2):113-123.
- [34] Park DJ, Lee HJ, Jung HC, et al. Clinical outcome of pylorus-preserving gastrectomy in gastric cancer in comparison with conventional distal gastrectomy with Billroth I anastomosis[J]. *World J Surg*, 2008, 32(6):1029-1036.
- [35] Kong SH, Kim JW, Lee HJ, et al. The safety of the dissection of lymph node stations 5 and 6 in pylorus-preserving gastrectomy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(12):3252-3258.
- [36] Kim BH, Hong SW, Kim JW, et al. Oncologic safety of pylorus-preserving gastrectomy in the aspect of micrometastasis in lymph nodes at stations 5 and 6[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(2):533-538.
- [37] Lee CM, Cho JM, Jang YJ, et al. Should lymph node micrometastasis be considered in node staging for gastric cancer?: the significance of lymph node micrometastasis in gastric cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(3):765-771.
- [38] Li Y, Du P, Zhou Y, et al. Lymph node micrometastases is a poor prognostic factor for patients in pN0 gastric cancer: a meta-analysis of observational studies[J]. *J Surg Res*, 2014, 191(2):413-422.

( 本文编辑 宋涛 )

本文引用格式: 欧阳喜, 郝腾飞, 朱培谦. 胃癌淋巴结微转移的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(4):589-592. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.04.023

Cite this article as: OUYANG X, HAO TF, ZHU PQ. Lymph node micrometastasis in gastric cancer: research advances[J]. *Chin J Gen Surg*, 2015, 24(4):589-592. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.04.023