

· 综述 ·

胰腺癌中淋巴结转移率的临床应用价值

罗国培 倪泉兴 虞先濬

【摘要】 淋巴结转移是影响胰腺癌患者预后的重要因素,然而单纯的淋巴结转移状态(即有或无淋巴结转移)并不能反映胰腺癌的淋巴结转移程度。淋巴结转移率即阳性淋巴结数目除以淋巴结检出数目,既反映了淋巴结转移的程度,又兼顾了淋巴结检出数目的影响,因而在辅助分期、指导治疗和预测预后等各方面都比单纯的淋巴结转移状态更准确。然而由于受淋巴结检出数目和界值不确定性的影响,淋巴结转移率尚无法取代淋巴结转移状态在胰腺癌中的地位,需要进一步的循证医学依据来证实和挖掘其潜在临床应用价值。

【关键词】 胰腺肿瘤; 淋巴结转移; 淋巴结转移率

Clinical application value of lymph node ratio in pancreatic cancer Luo Guopei, Ni Quanxing, Yu Xianjun. Department of Pancreas Surgery, Pancreatic Cancer Institute, Fudan University, Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China
Corresponding author: Yu Xianjun, Email: yuxianjun88@fudanpci.cn

【Abstract】 Lymphatic metastasis is an important prognostic factor for pancreatic cancer. However, lymphatic metastatic status (N0 or N1) can not reflect the degree of lymphatic metastasis. Lymph node ratio, which is defined as the number of positive lymph nodes divided by total examined lymph nodes, can reflect the degree of lymph metastatic metastasis and give consideration to examined lymph nodes. Lymph node ratio is superior to lymph metastatic status in staging, guiding treatment, and predicting prognosis. However, currently, lymph node ratio cannot replace lymph metastatic status for the undetermined minimum number of examined lymph nodes and cut-off value. Further evidence is needed to prove its clinical value.

【Key words】 Pancreatic neoplasms; Lymphatic metastasis; Metastatic lymph node ratio

淋巴结转移是影响胰腺癌患者预后的重要因素之一,能反映胰腺癌的恶性生物学行为。胰腺癌淋巴结转移具有发生早、转移率高等特点。相比单纯的淋巴结转移状态,淋巴结转移率(lymph node ratio, LNR)因能反映淋巴结转移程度

而具有更大的临床应用前景。本文就胰腺癌 LNR 的潜在临床应用价值作一总结。

1 淋巴结转移与胰腺癌

胰腺癌恶性程度高,预后差,是危害人类健康的恶性顽疾^[1]。手术根治性切除是唯一可能治愈胰腺癌的手段,然而即使患者接受根治性切除,其5年生存率仍低于20%^[2]。多项研究结果发现:多种因素影响了胰腺癌患者根治性手术切除的疗效,包括肿瘤大小、分化程度、淋巴结转移、神经侵犯、脉管癌栓以及术后辅助治疗等,而淋巴结转移与根治性切除术后复发与转移密切相关,是影响胰腺癌患者预后的最重要因素^[3-6]。

胰腺癌淋巴结转移具有发生早、发生率高、预后差等特点^[7-9]。(1)发生早:小胰癌(肿瘤直径<2 cm)的LNR高达40%(12/30)^[8]。日本胰腺病协会(JPS)报道822例小胰癌患者资料,其中306例(37.2%)患者发生淋巴结转移,7.7%的患者已转移至第3站淋巴结。(2)发生率高:胰腺癌LNR为59.9%(79/132)。笔者对20例T2期胰头癌患者扩大淋巴结清扫标本进行淋巴结角蛋白免疫组织化学检测,发现57枚淋巴结存在微转移,淋巴结的总转移率高达80%^[8]。(3)预后差:无淋巴结转移胰腺癌患者中位生存时间为16.8个月,而有淋巴结转移患者中位生存时间为9.9个月($P<0.05$)^[9]。国外研究结果表明:淋巴结状态是影响胰腺癌患者长期生存的重要因素之一,淋巴结阴性患者5年生存率为30%~57%,而淋巴结阳性患者仅为0~7.7%^[10]。

淋巴结转移是影响胰腺癌患者预后的重要因素,然而单纯的淋巴结转移状态(即是否存在淋巴结转移)并不能反映淋巴结转移程度。2014版美国国立综合癌症网络(NCCN)指南的TNM分期中,N分期仅包括N0期(淋巴结阴性)和N1期(淋巴结阳性)。该分期系统并未能对胰腺癌患者的预后进行准确评估。例如,当淋巴结检出数目同为20枚时,具有1枚阳性淋巴结患者和10枚阳性淋巴结患者的淋巴结转移程度和预后是不同的;当阳性淋巴结同为5枚时,淋巴结检出数目为5枚和淋巴结检出数目为30枚所代表的淋巴结转移程度也不同。因此,需要更为全面的指标以综合反映阳性淋巴结数目和淋巴结检出数目。

LNR即阳性淋巴结数目除以淋巴结检出数目,其将阳性淋巴结数目和淋巴结检出数目均纳入评价,更能有效地反映淋巴结转移程度。目前许多学者对LNR在胰腺癌分期和预后中的价值越来越重视,然而LNR界值的不确定性及其淋巴结检出数目的影响限制了其广泛应用。

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2015.08.020

基金项目:国家自然科学基金(81372649);上海市启明星计划(14QA1400900);上海市自然科学基金(13ZR1407500)

作者单位:200032 上海,复旦大学附属肿瘤医院胰腺外科 复旦大学上海医学院肿瘤学系 复旦大学胰腺肿瘤研究所

通信作者:虞先濬,Email:yuxianjun88@fudanpci.cn

2 指导治疗

淋巴结转移能反映胰腺癌的恶性生物学行为,而 LNR 更能反映胰腺癌的恶性程度。由于 LNR 比单纯的淋巴结转移状态和阳性淋巴结数目更能反映疾病严重程度和预后,因此,LNR 更应纳入分期系统以指导临床的诊断与治疗。对于术前怀疑 LNR 高的患者,术中可考虑相应地扩大淋巴结的清扫范围,或术前行新辅助化疗,待肿瘤降期后再考虑手术治疗。对于术后病理学检查证实 LNR 高的患者,应联合术后辅助治疗,或者使用更为激进的辅助治疗方案,同时应加强术后随访,制订个体化的随访计划。

Kim 等^[11]分析了 124 例 T3~4 期或淋巴结转移阳性、接受根治术的直肠癌患者的临床资料,所有患者常规行术后辅助化疗。该研究多因素分析结果表明:LNR 以 0.2 为界值,LNR 与患者预后存在密切联系,而淋巴结转移状态与预后却无关。Li 等^[12]回顾性分析 186 例行 D2 根治术的局部晚期胃癌患者的临床资料,术后常规接受化疗或者单纯化疗。该研究结果表明:对于 LNR > 0.65 的患者,放疗能显著延长患者无瘤生存时间。Moug 等^[13]分析了 1 514 例行根治术的结肠癌患者的临床资料,发现术后辅助化疗只能改善 LNR 为 0.05~0.19 患者的生存时间。目前胰腺癌中关于 LNR 对诊断与治疗策略指导的研究较少,需要通过循证医学方法以进一步明确 LNR 与辅助治疗及随访策略的关联。

3 预后评估

淋巴结转移是胰腺癌恶性生物学特性的重要表现,是肿瘤分期的重要内容,也是影响肿瘤患者预后的重要因素。2015 版 NCCN 胰腺癌指南的 TNM 分期中,N 分期仅考虑了淋巴结转移状态,而忽略了淋巴结转移数目及程度。淋巴结转移数目对肿瘤患者的预后有重要影响,多种实体肿瘤已将淋巴结转移数目纳入到 TNM 分期。2014 版 NCCN 胃癌指南的 TNM 分期中,N 分期包括 N0 期(无淋巴结转移)、N1 期(1~2 个区域淋巴结转移)、N2 期(3~6 个区域淋巴结转移)和 N3 期(≥ 7 个区域淋巴结转移),其中 N3 期又分为 N3a 期(7~15 个区域淋巴结转移)和 N3b 期(≥ 16 个区域淋巴结转移)。LNR 既考虑到了淋巴结转移状态和阳性淋巴结数目,又兼顾到了淋巴检出数目的影响。因此,LNR 是对胰腺癌进行准确分期和预后评估的更佳指标。

Pomianowska 等^[14]回顾性分析了 72 例行 Whipple 手术切除的胰腺癌患者中淋巴结转移对预后的影响。该研究发现淋巴结转移状态对胰腺癌患者预后没有影响,而 LNR 是除切缘情况、分化程度和肿瘤大小之外的独立危险因素。Robinson 等^[15]前瞻性分析 134 例行根治性胰十二指肠切除术的胰腺导管腺癌患者的临床资料,总结该组患者的淋巴结转移状态及 LNR 对预后的影响,该研究发现淋巴结阴性和阳性患者的 5 年生存率分别为 55.6% 和 12.9%;进一步以 0.15 为界,发现 LNR > 0.15 的患者预后明显更差,5 年生存率明显降低。这提示 LNR 对根治性胰腺癌术后患者预后的评估优于淋巴结转移状态。复旦大学胰腺肿瘤研究所回顾

性分析 2010 年 2 月至 2011 年 9 月 167 例行胰腺癌根治术患者的临床资料,该研究发现:与无淋巴结转移患者比较,有淋巴结转移患者的风险系数为 1.58,阳性淋巴结数目为 0、1~2 枚和 ≥ 3 枚患者的中位生存时间分别为 16.8 个月、13.6 个月和 7.9 个月,与淋巴结转移阴性患者比较,LNR < 0.2 的风险比为 1.34,LNR ≥ 0.2 的风险比为 1.80^[9]。因此,LNR 是评价根治性切除胰腺癌患者预后的良好指标,并且 LNR 较淋巴结状态更能预测胰腺癌的预后。

4 界值判断

虽然 LNR 比淋巴结转移状态更能反映淋巴结的转移程度和患者预后,但目前尚无公认的 LNR 界值。各项研究采用的界值亦存在很大的差异,有的研究中甚至存在多个界值点,这限制了 LNR 在临床上的广泛应用^[16]。学者们尝试用各种方法来确定 LNR,包括参考其他研究报道、人为判定、ROC 曲线法等,目前以 LNR = 0.2 作为研究界值应用最为广泛。Slidell 等^[17]分析了美国医疗保险监督、流行病学和最终结果(SEER)数据库中淋巴结转移阳性患者的预后影响因素,发现以 0.2 和 0.4 为界,LNR > 0~0.2,患者生存时间为 15 个月;LNR > 0.2~0.4,患者生存时间为 12 个月;LNR > 0.4,患者生存时间为 10 个月;因此,得出 LNR 是影响胰腺癌患者预后的主要因素之一。Robinson 等^[15]发现以 0.15 为界,LNR > 0.15 的患者预后明显差于 LNR ≤ 0.15 的患者。笔者前期研究结果发现:LNR 以 0.2 为界值或 0.4 为界值,其风险比均大于淋巴结转移状态(阳性淋巴结风险比为 1.61,LNR ≥ 0.2 风险比为 1.74,LNR 风险比 ≥ 0.4 为 2.42),这表明了 LNR 较单纯的淋巴结转移状态有更好的预后指导价值^[18]。因此,LNR 虽然较单纯的淋巴结转移状态更能反映淋巴结转移程度,但由于目前尚无统一、公认的界值而无法取代淋巴结转移状态。这需要强有力的循证医学依据来筛选 LNR 界值。

5 淋巴结检出数目

淋巴结检出数目,即病理学检查报告的淋巴结检出总数,取决于外科医师对区域淋巴结的清扫程度和病理科医师对淋巴结标本的标准化处理^[1]。淋巴结检出数目可影响病理淋巴结状态评估的准确性,是影响 LNR 的重要因素。Schwarz 和 Smith^[19]回顾性地分析了 SEER 数据库的资料,发现淋巴结检出数目对 LNR 及患者预后具有重要影响,当淋巴结检出数目 > 15 枚时,LNR 明显增高,相反,淋巴结检出数目 ≤ 15 枚时,LNR 则下降。进一步研究发现,当淋巴结检出数目 ≤ 15 枚时,LNR 与淋巴结检出数目成正比;无论淋巴结状态为阴性或阳性,患者的预后都与淋巴结检出数目密切相关,尤以无淋巴结转移患者更为明显。因此,该研究推荐胰腺癌根治术后最低淋巴结检出数目为 15 枚。复旦大学胰腺肿瘤研究所前期研究结果显示:胰腺癌根治术后淋巴结检出数目 > 12 枚的患者中位生存时间为 18.3 个月,淋巴结检出数目 ≤ 12 枚的患者中位生存时间为 17.4 个月;另外,当淋巴

结检出数目 > 12 枚时,淋巴结转移阴性患者的预后明显优于淋巴结转移阳性的患者,这些结果表明淋巴结检出数目对患者预后及分期评估存在重要影响^[9]。LNR 在临床上的应用需基于公认的最低淋巴结检出数目。因此,胰腺癌根治性切除手术标准的淋巴结清扫范围,应获取 15 枚以上的淋巴结;新辅助治疗后的患者,获取淋巴结数目可少于 15 枚^[1]。

随着手术技术的改进,胰腺癌根治术患者远期生存率改善却不明显,术后局部复发是导致患者死亡的重要原因。鉴于胰腺癌淋巴结早期转移和发生率高的特点,以淋巴结清扫为目的的胰腺癌根治术逐步进入视野^[20]。目前对于是否行扩大根治术尚存较大争议。以胰头癌为例,2000 年后国外学者进行了多项前瞻性的临床试验,结果表明:与标准的淋巴结清扫范围比较,扩大淋巴结清扫范围不能改善患者预后,而是增加胰液漏、术后胃排空障碍等术后并发症观点不一致^[21-22]。Dasari 等^[23]通过 Meta 分析总结了 5 项前瞻性临床对照研究,其中扩大清扫组 276 例,标准清扫组 270 例,该研究结果发现,扩大清扫组虽能获得更多的淋巴结检出数目,但不能改善患者预后(风险比 = 0.88, $P > 0.05$),反而增加了术后并发症(相对危险度 = 1.23, $P < 0.05$)。针对胰腺癌淋巴结清扫范围,依据上述研究结果,NCCN、JPS、中华医学会胰腺外科学组等国内外学术团体制订的指南中均不建议常规进行扩大的淋巴结清扫。

6 小结

LNR 综合了阳性淋巴结数目和淋巴结检出数目两个因素,更能反映胰腺癌淋巴结转移程度和恶性生物学行为,其在指导分期和临床决策上已显示出了良好的应用前景。然而由于受淋巴结检出数目和界值不确定性等因素的影响,目前尚无法取代淋巴结转移状态和阳性淋巴结数目,尚需通过大规模的样本量以及强有力的循证医学依据来进一步证实和挖掘其潜在临床应用价值。

参考文献

- [1] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 胰腺癌诊治指南(2014 版)[J]. 中华消化外科杂志, 2014, 13(11): 831-837.
- [2] Cameron JL, Riall TS, Coleman J, et al. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies[J]. Ann Surg, 2006, 244(1): 10-15.
- [3] Xiao Z, Luo G, Liu C, et al. Molecular mechanism underlying lymphatic metastasis in pancreatic cancer[J]. Biomed Res Int, 2014: 925845.
- [4] 熊隆信, 刘俊吉, 余志龙. 影响胰腺癌患者预后多因素的临床分析[J]. 重庆医学, 2013, 42(22): 2597-2602.
- [5] 傅德良. 胰腺癌淋巴结转移的特性及手术治疗[J]. 上海医药, 2014, 35(8): 3-7.
- [6] 于琦, 赵平, 王成峰. 胰腺癌淋巴结转移情况与预后关系的研究探讨[J]. 临床和实验医学杂志, 2014, 13(7): 578-581.
- [7] 洪建国, 孙祺, 梁木军, 等. 胰腺癌手术治疗的临床评估(附 89 例分析)[J]. 中国现代普通外科进展, 2015, 18(1): 43-46.
- [8] 金忱, 张波, 傅德良, 等. 胰头癌淋巴结微转移与淋巴结分组关系的初步探讨[J]. 外科理论与实践, 2008, 13(5): 431-434.
- [9] Liu ZQ, Xiao ZW, Luo GP, et al. Effect of the number of positive lymph nodes and lymph node ratio on prognosis of patients after resection of pancreatic adenocarcinoma[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2014, 13(6): 634-641.
- [10] Schnelldorfer T, Ware AL, Sarr MG, et al. Long-term survival after pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: is cure possible? [J]. Ann Surg, 2008, 247(3): 456-462.
- [11] Kim JY, Chung SM, Choi BO, et al. Prognostic significance of the lymph node ratio regarding recurrence and survival in rectal cancer patients treated with postoperative chemoradiotherapy [J]. Gut Liver, 2012, 6(2): 203-209.
- [12] Li Q, Li G, Palmer JD, et al. Lymph Node Burden as a Predictive Factor for Selective Chemoradiotherapy in Patients With Locally Advanced Gastric Cancer After a D2 Dissection: A Retrospective Study[J]. Am J Clin Oncol, 2014 [Epub ahead of print].
- [13] Moug SJ, Oliphant R, Balsitis M, et al. The lymph node ratio optimises staging in patients with node positive colon cancer with implications for adjuvant chemotherapy [J]. Int J Colorectal Dis, 2014, 29(5): 599-604.
- [14] Pomianowska E, Westgaard A, Mathisen Ø, et al. Prognostic relevance of number and ratio of metastatic lymph nodes in resected pancreatic, ampullary, and distal bile duct carcinomas[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(1): 233-241.
- [15] Robinson SM, Rahman A, Haugk B, et al. Metastatic lymph node ratio as an important prognostic factor in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Eur J Surg Oncol, 2012, 38(4): 333-339.
- [16] Tol JA, Brosens LA, van Dieren S, et al. Impact of lymph node ratio on survival in patients with pancreatic and periampullary cancer[J]. Br J Surg, 2015, 102(3): 237-245.
- [17] Slidell MB, Chang DC, Cameron JL, et al. Impact of total lymph node count and lymph node ratio on staging and survival after pancreatotomy for pancreatic adenocarcinoma: a large, population-based analysis[J]. Ann Surg Oncol, 2008, 15(1): 165-174.
- [18] 罗国培, 肖志文, 刘祖强, 等. 胰腺癌淋巴结转移诊治进展与处理规范[J]. 中国癌症杂志, 2014, 24(2): 81-85.
- [19] Schwarz RE, Smith DD. Extent of lymph node retrieval and pancreatic cancer survival: Information from a large US population database[J]. Ann Surg Oncol, 2006, 13(9): 1189-1200.
- [20] 刘颖斌, 吴文广. 胰腺癌淋巴结清扫范围的探讨[J]. 上海医学, 2010, 33(11): 986-988.
- [21] Jang JY, Kang MJ, Heo JS, et al. A prospective randomized controlled study comparing outcomes of standard resection and extended resection, including dissection of the nerve plexus and various lymph nodes, in patients with pancreatic head cancer[J]. Ann Surg, 2014, 259(4): 656-664.
- [22] Farnell MB, Pearson RK, Sarr MG, et al. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma[J]. Surgery, 2005, 138(4): 618-628.
- [23] Dasari BV, Pasquali S, Vohra RS, et al. Extended Versus Standard Lymphadenectomy for Pancreatic Head Cancer: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [J]. J Gastrointest Surg, 2015 [Epub ahead of print].

(收稿日期: 2015-05-30)

(本文编辑: 张玉琳)