

食管胃结合部腺癌术后早期复发与死亡的相关危险因素

李宝重¹,刘世伟²,何明¹,陈新¹,朱辉¹,徐新建¹,李飞¹

(1.河北医科大学第四医院,河北 石家庄 050011;2.邢台市医专第一附属医院,河北 邢台 054001)

摘要:[目的] 探讨食管胃结合部腺癌患者术后1年内复发与死亡的相关危险因素。[方法] 回顾性分析了2006年3月至2007年2月在河北医科大学第四医院胸外科诊治的387例食管胃结合部腺癌患者的临床病例资料。[结果] 全组患者1年生存率为79.0%,5年生存率为28.7%,术后1年内复发死亡的患者71例,术后5年以上未复发的患者为109例。单因素分析显示:性别、肿瘤最大直径、肿瘤浸润深度、淋巴结转移及残端是否阳性是影响预后的因素。多因素分析显示:性别($P=0.037$)、肿瘤最大直径($P=0.030$)、淋巴结转移($P=0.000$)是影响预后的独立危险因素。[结论] 食管胃结合部腺癌的预后仍较差,复发转移依然是主要的致死原因。而性别、肿瘤最大直径和淋巴结转移是预测术后早期复发转移的独立危险因素。

关键词:食管胃结合部腺癌;外科治疗;预后;生存分析

中图分类号:R735.1 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2014)07-0608-04

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2014.07.A015

Relative Risk Factors of Early Recurrence and Death in Patients with Adenocarcinoma of Esophagogastric Junction Postoperation

LI Bao-zhong¹, LIU Shi-wei², HE Ming¹, et al.

(1. Fourth Hospital, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China;

2. First Hospital of Xingtai Medical Institute, Xingtai 054001, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the relative risk factors of early recurrence and death within 1 year after surgery in patients with adenocarcinoma of esophagogastric junction(AEG). [Methods] The records of 387 patients with AEG who underwent surgery in the Fourth Hospital of Hebei Medical University from March 2006 to February 2007 were reviewed. [Results] The overall 1-year and 5-year survival rates were 79.0% and 28.7%, respectively. Seventy-one patients died within 1 year and 109 patients survived more than 5 years without recurrence. Univariate analysis showed that gender, maximum tumor diameter, tumor invasion depth, metastatic lymph nodes and margin status were the prognostic risk factors of AEG. Multivariate analysis demonstrated that gender, maximum tumor diameter and metastatic lymph node were independent prognostic factors. [Conclusions] The prognosis of AEG patients remains poor, and recurrence is shown to be as the main cause of death. Gender, maximum tumor diameter and metastatic lymph nodes are independent prognostic factors predicting early recurrence and death in patients with AEG.

Key words: adenocarcinoma of esophagogastric junction; surgery; prognosis; survival analysis

食管胃结合部腺癌(adenocarcinoma of esophagogastric junction, AEG)是常见的消化道恶性肿瘤之一,发病率和死亡率都居高不下。国内将发生于食管胃交界区域的腺癌统称为“贲门癌”,尽管胃癌在全世界范围内呈现下降的趋势,但食管胃结合部腺癌

的发病率却逐年上升^[1-4]。由于外科手术治疗可以缓解进食困难和提供治愈机会,目前仍然是AEG的首选治疗方法。然而,肿瘤术后复发是导致患者死亡的最主要原因。

有文献报道,贲门癌患者自症状出现至死亡的自然生存期为8~12个月^[5]。因此在手术后1年内死亡的患者的手术效果不佳,这些患者是否通过外科

收稿日期:2013-11-20;修回日期:2013-12-24

通讯作者:何明,E-mail:heming6699@sina.com

获益尚需商榷。我们认为,术后 1 年内复发死亡的患者与术后生存 5 年以上未复发的患者之间存在差异因素。因此,发现和总结 AEG 患者早期复发的危险因素非常重要,为选择适合手术的患者接受合理的治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2006 年 3 月 1 日至 2007 年 2 月 28 日在河北医科大学第四医院胸外科住院并行手术治疗的 387 例 AEG 患者。其中男性 333 例,女性 54 例,男女比例为 6.2:1。患者年龄 22~83 岁,中位年龄 61 岁。

吸烟定义为一生中吸食超过 100 支卷烟或者烟斗。饮酒定义为饮用的频率至少为 1 次/月。肿瘤家族史是指在一级遗传学亲属(父母、兄弟姐妹、子女)中,患有恶性肿瘤的对象^[6]。所有病例均经胃镜下咬检或术后病理证实为食管胃结合部腺癌,并根据 2009 年 UICC 第 7 版胃癌 TNM 分期进行分期。

1.2 治疗方法

所有患者均未接受术前化疗或放疗。手术入路包括:左侧胸部后外侧切口、上腹部正中切口、左侧胸腹部联合切口。根据术前检查及术中探查情况选择术式,主要有根治性切除术、姑息性切除术、扩大切除术(合并肝左叶或胰体尾部分切除术),消化道重建方式均为食管胃弓下吻合。术后根据病理结果进行 TNM 分期,有肿瘤残留或淋巴结转移者接受辅助性放疗或者化疗。

1.3 研究方法

通过查阅患者的住院病历,了解患者一般资料、手术情况和术后病理情况,通过电话、书信及门诊咨询进行随访,对预后相关因素进行分析。肿瘤复发包括:吻合口复发、纵隔、腹腔及腹膜后转移性淋巴结等处的局部复发,以及肝、肺、骨等器官和颈部淋巴结的远处复发。将 1 年内因肿瘤复发而死亡的患者归为 A 组,生存 5 年以上未复发者归为 B 组,两组间除生存期不同,其余临床参数及治疗原则均一致。

1.4 统计学处理

应用 SPSS19.0 统计软件进行统计学分析,生存

率的分析采用寿命表法,单因素生存分析采用 χ^2 检验,多因素分析采用 Logistic 回归模型(LR 法)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 总体生存率

随访截止时间为 2012 年 3 月 31 日,随访率为 90.44%,中位随访时间为 68 个月。387 例 AEG 患者手术后总体 1 年生存率为 79.0%,5 年生存率为 28.7%,中位生存时间为 27.88 个月。术后 1 年死亡患者 81 例(Table 1),其中围手术期死亡 2 例(术后 1 个月内死于感染性休克和呼衰),1 例于术后 6 个月死于其他非肿瘤因素引起的肾衰,另有 7 例患者死亡原因不详。共有 71 例患者归入 A 组。术后生存时间超过 5 年者 111 例,其中 2 例出现了晚期复发,因此共有 109 例患者归入 B 组。

Table 1 Components of early death within 1 year of 81 cases with AEG

Cause of death	Number of patients	Percentage (%)
Disease progression	71	88.9
Anastomotic recurrence	11	
Lymph nodes metastasis	47	
Distance metastasis	12	
Others	2	
Peri-operative complications	2	2.5
Infectious shock	1	
Pyothorax combined with respiratory failure	1	
Non cancerous death	1	1.2
Unknown	7	8.6

2.2 单因素分析结果

我们对年龄、性别、吸烟史、饮酒史、恶性肿瘤家族史、肿瘤最大直径、病理分化程度、肿瘤浸润深度、淋巴结转移及残端是否阳性等因素进行单因素分析,结果显示性别($P=0.024$)、肿瘤最大直径($P=0.000$)、肿瘤浸润深度($P=0.000$)、淋巴结转移($P=0.000$)及残端是否阳性($P=0.013$)是影响预后的主要因素。男性患者的预后较女性更差;肿瘤最大直径越大、肿瘤浸润深度严重者预后均不良;淋巴结转移者预后不良;残端阳性者预后差。

而年龄、有无吸烟史、有无饮酒史、恶性肿瘤家族史及病理分化程度等各组之间的生存率差异均无

统计学意义。

2.3 多因素 Logistic 回归分析结果

应用多因素 Logistic 回归模型对单因素分析中对预后影响较明显的 6 个预后因素进行分析,结果显示性别($P=0.037$)、肿瘤最大直径($P=0.030$)、淋巴结转移($P=0.000$)是影响食管胃结合部腺癌外科治疗后预后的独立危险因素,即男性患者,肿瘤最大直径越大和存在淋巴结转移者早期复发比例更大

Table 2 Univariate analysis of the two groups

Factors	Group A (n=71)	Group B (n=109)	χ^2	P value
Age(years)			0.001	0.975
≥ 65	50	77		
< 65	21	32		
Gender			5.091	0.024
Male	65	86		
Female	6	23		
Smoking history			0.977	0.323
Yes	45	61		
No	26	48		
Alcohol drinking			2.999	0.083
Yes	38	44		
No	33	65		
Family history			0.020	0.887
Yes	15	24		
No	56	85		
Maxium diameter			20.414	0.000
$\geq 7\text{cm}$	38	27		
4~6cm	30	57		
$\leq 3\text{cm}$	3	25		
Differentiation			2.032	0.154
Low	26	29		
Moderate/high	45	80		
Depth of invasion			19.156	0.000
Tis/T ₁	2	21		
T ₂₋₃	1	13		
T ₄	68	75		
Metastatic lymph nodes			29.795	0.000
N ₀	18	73		
N ₁	53	36		
Margin status			6.152	0.013
Positive	13	7		
Negative	58	102		

Table 3 Multivariate Logistic analysis of the two groups

Item	B	S.E	Wals	df	P	OR	95% CI
Gender	1.055	0.535	3.896	1	0.048	2.872	1.007~8.189
Maxium diameter	-0.926	0.291	10.146	1	0.001	0.396	0.224~0.700
Lymph nodes metastasis	-1.535	0.358	18.420	1	0.000	0.215	0.107~0.434

(Table 3)。

3 讨 论

近几十年来,AEG 已成为欧美等国家发病率增长较快的恶性肿瘤之一。中国、日本等亚洲国家也呈现了这一趋势^[1-4]。外科仍是治疗该病的主要治疗手段,外科手术的效果与患者的预后息息相关。

本研究 A 组患者中,87.7%死亡原因为肿瘤复发进展。非肿瘤原因死亡者主要包括:围手术期死亡、非手术原因引起的肾衰等情况。我们的研究表明:性别、肿瘤最大直径、淋巴结转移是影响食管胃结合部腺癌患者术后早期复发的危险因素。该病发病以男性多见,本组中男性比例为 86.0%,与文献报道相符。本研究证实,性别也是 AEG 患者术后早期复发的危险因素,男性患者复发风险更高,为女性的 2.872 倍。另外,由于肿瘤的生长是一个多阶段、多步骤的过程,实体瘤的大小是反映肿瘤生长程度的最直观的因素^[7,8]。我们的数据表明 A 组患者与 B 组患者在最大直径方面存在显著性差异,肿瘤直径大者,其 1 年内复发死亡的风险较大,与方德康等^[9]的研究结果相近。我们的研究还表明,淋巴结转移是 AEG 重要转移途径之一,淋巴结转移影响患者的预后,可导致患者早期复发和治疗失败。张常华等^[10]研究显示,淋巴结转移与 3 年、5 年生存率呈负相关。de Manzoni 等^[11]对 116 例食管胃结合部腺癌患者淋巴结转移的情况进行研究,淋巴结转移的个数和站数对患者预后均有显著性影响,淋巴结转移个数越多及转移站数越远,其 5 年生存率越差。本研究中淋巴结转移与否是患者术后早期复发的独立危险因素。鉴于此,对于存在这些高危因素的患者应高度重视,应采取多学科参与的综合治疗手段给予干预,以期最大程度提高这些患者的生存期和生活质量。本组中病例选择为 2006 年的入院患者,均未接受新辅助化疗,因此缺少这方面的数据,需在今后的临床实践中逐步加以总结。

本研究表明年龄、吸烟史、饮酒史、恶性肿瘤家族史、病理分化程度及肿瘤浸润深度等因素均不是 AEG 患者独立预后因素。但肿瘤浸润深度

与患者生存相关,随着浸润深度的增加,其5年生存率逐渐下降。 $T_{is} \sim T_3$ 期患者较 T_4 期患者5年生存率明显下降,提示肿瘤浸透浆膜预后较差。但Logistic回归多因素分析肿瘤浸润深度不是独立的预后因素,可能与本组早期病例数相对较少,各期别分布不均有关,尚需大量样本进一步研究。

综上,早期复发仍然是威胁食管胃结合部腺癌患者术后生存的重要原因。性别、肿瘤最大直径、淋巴结转移是预测食管胃结合部腺癌患者术后早期复发的危险因素。由于该病特殊的解剖部位和生物学特性方面的复杂性,应该进一步研究预测早期复发的危险因素,以期最大程度地提高患者生存状况。

参考文献:

- [1] Hasegawa S, Yoshikawa T, Cho H, et al. Is adenocarcinoma of the esophagogastric junction different between Japan and western countries the incidence and clinicopathological features at a Japanese high-volume cancer center [J]. *World J Surg*, 2009, 33(1): 95-103.
- [2] Chen ZF, Chen WQ, Zhang SW, et al. To pay attention on the study of diagnostic standard and epidemiology of esophageal adenocarcinoma and gastric cardia adenocarcinoma [J]. *China Cancer*, 2010, 19(8): 518-522. [陈志峰, 陈万青, 张思维, 等. 重视食管腺癌、贲门腺癌诊断标准及流行病学研究[J]. *中国肿瘤*, 2010, 19(8): 518-522.]
- [3] Chen ZF, Song GH, Hou J, et al. An analysis of the incidence of esophageal and gastric cardia cancer in Cixian from 1988 to 2007 [J]. *China Cancer*, 2011, 20(4): 262-265. [陈志峰, 宋国慧, 侯浚, 等. 磁县 1988~2007 年食管癌和贲门癌发病分析 [J]. *中国肿瘤*, 2011, 20(4): 262-265.]
- [4] Zhao CY, Zhang XH, Xue LY, et al. Analysis of the changing trends of frequency and localization of gastric cancers arising from different sites of the stomach in population of the high incidence area of esophageal and gastric cancers in Hebei province [J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2008, 30(11): 817-820. [赵晨燕, 张祥宏, 薛丽英, 等. 河北省食管癌和胃癌高发区居民胃癌发生部位的变化及趋势分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2008, 30(11): 817-820.]
- [5] Wang GQ, Wei WQ, Zhang JH. Natural progression of early stage adenocarcinoma of gastric cardia: a report of seventeen cases [J]. *Chinese Journal of Cancer*, 2007, 26(11): 1153-1156. [王国清, 魏文强, 张俊会. 17 例早期贲门腺癌患者的自然生存状况追踪分析[J]. *癌症*, 2007, 26(11): 1153-1156.]
- [6] Song QK, Zhao L, Li J, et al. The association between maize consumption and precancer lesion of esophageal cancer in high risk area of esophageal cancer [J]. *China Cancer*, 2013, 22(5): 365-369. [宋清坤, 赵琳, 李军, 等. 食管癌高发区食用玉米与食管癌癌前病变的相关性研究[J]. *中国肿瘤*, 2013, 22(5): 365-369.]
- [7] Wang LD. Mechanisms of human esophageal and gastric cardia multistage carcinogenesis [J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2006, 13(5): 321-323. [王立东. 食管和贲门癌癌变多阶段演进机制[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2006, 13(5): 321-323.]
- [8] Ding XW, Wang XN, Xue Q, et al. Clinicopathological characteristics of gastric cardia cancer [J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2010, 17(10): 770-772. [丁学伟, 王晓娜, 薛强, 等. 贲门癌的临床病理特征分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2010, 17(10): 770-772.]
- [9] Fang DK, Wang LJ, Zhang DW, et al. Correlation study of the longest diameter of gastric cardia cancer and its prognosis [J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2000, 22(2): 161-163. [方德康, 汪良骏, 张大为, 等. 贲门癌最大径分级与预后的关系探讨[J]. *中华肿瘤杂志*, 2000, 22(2): 161-163.]
- [10] Zhang CH, He YL, Zhan WH, et al. Multivariate prognostic analysis for patients with curative resection of gastric cardia cancer [J]. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2006, 9(6): 483-487. [张常华, 何裕隆, 詹文华, 等. 贲门癌根治术后患者预后的多因素分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2006, 9(6): 483-487.]
- [11] de Manzoni G, Pedrazzani C, Verlato G, et al. Comparison of old and new TNM systems for nodal staging in adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction [J]. *Br J Surg*, 2004, 91(3): 296-303.
- [12] Ji JF, Ji X. Current status and advancement of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of gastric cancer [J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2012, 39(20): 1458-1461. [季加孚, 季鑫. 胃癌新辅助化疗的现状与展望[J]. *中国肿瘤临床*, 2012, 39(20): 1458-1461.]