

食管—胃交界癌根治术后的疗效观察及预后因素分析

谢良喜,周礼雅,谢文佳,吴晓玲,翟田田,秦允生

(汕头大学医学院附属肿瘤医院,广东 汕头 515031)

摘要: [目的] 回顾性分析食管—胃交界癌根治术后患者的远期生存情况,并探讨其预后影响因素。[方法] 收集 2000 年 10 月至 2002 年 10 月间行食管—胃交界癌根治术治疗的 137 例患者的临床病理资料,对所有患者治疗结果进行随访。Kaplan-Meier 法行生存分析, Cox 比例风险模型筛选独立的预后影响因素。[结果] 本组患者平均生存时间为 (38.0 ± 2.52) 个月,中位生存时间为 25 个月;5 年总生存率和无瘤生存率分别为 32.9%、32.5%。单因素分析结果显示临床分期、T 分期、N 分期、性别、年龄、肿瘤最长径、术后化疗、清扫淋巴结总数、上瘤距、下瘤距对治疗预后有明显影响。Cox 多因素分析显示 T 分期、N 分期、术后化疗、下瘤距、清扫淋巴结总数为独立的预后影响因素。[结论] 术后辅助化疗可明显提高患者生存期。肿瘤切除范围包括 7cm 以上正常食管和胃组织,可避免绝大多数切缘阳性。食管—胃交界癌根治术淋巴结清扫多于 9 枚患者有明显生存获益。

关键词: 食管—胃交界癌;根治性切除术;预后;Cox 比例风险模型

中图分类号: R735 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2013)10-0787-05

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2013.10.B010

Clinical Efficacy and Prognostic Factors of Patients with Esophagogastric Junction Adenocarcinoma (EGJA) After Radical Resection

XIE Liang-xi, ZHOU Li-ya, XIE Wen-jia, et al.

(Cancer Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515031, China)

Abstract: [Purpose] To evaluate the clinical efficacy and to explore the independent prognostic factors of patients with esophagogastric junction adenocarcinoma (EGJA) after Radical resection. [Methods] The clinical and pathological data of 137 patients with EGJA underwent Radical resection from October 2000 to October 2002 were analyzed retrospectively. All patients had been followed up for at least 5 years. Univariate analysis (Kaplan-Meier method) was used for survival analysis. For those statistically significant factors in univariate analysis, multivariate analysis (Cox Proportional Hazard Model) was performed to explore the independent prognostic factors. [Results] The mean follow-up time for the whole group was (38.0 ± 2.52) months; 5-year overall survival (OS) rate, disease-free survival (DFS) rate were 32.9% and 32.5%, respectively. In univariate analysis, significant prognostic factors for OS were T stage, N stage, sex, age, tumor size, chemotherapy, total number of dissected lymph nodes, upper and lower distance of tumor to margins. Cox Proportional Hazard Model showed that T stage, N stage, chemotherapy, lower distance of tumor to margin, numbers of dissected lymph nodes were independent prognostic factors for overall survival. [Conclusions] Postoperative chemotherapy improves the long-term survival and thus remains a better management for EGJA. Adequate resection margins should include at least 7cm of normal esophagus tissue and 7cm of normal stomach tissue to avoid tumor residence. At least 9 lymph nodes should be dissected for pathological examination to assure adequate removal of the regional lymph node.

Subject words: esophagogastric junction adenocarcinoma; radical resection; prognosis; Cox proportional hazard model

食管—胃交界癌 (esophagogastric junction ade-

nocarcinoma, EGJA) 为恶性度较高的一类肿瘤,目前的治疗手段仍以手术为主。患者术后生存情况受诸多因素影响。本资料收集了 2000 年 10 月至 2002 年 10 月在汕头大学医学院肿瘤医院接受根治术治疗的 137 例食管—胃交界癌患者资料,所有患者的临床治疗结果均行至少 5 年以上的随访,现对该组患

基金项目: 国家自然科学基金(81171994)和广东省自然科学基金(10151503102000029)

通讯作者: 秦允生,副主任医师,学士;汕头大学医学院附属肿瘤医院胸外科,广东省汕头市金平区饶平路 7 号(515031); E-mail: yesqin@139.com

谢良喜、周礼雅、谢文佳为并列第一作者

收稿日期: 2013-05-23; **修回日期:** 2013-08-08

者的临床治疗结果以及预后影响因素进行回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本组患者年龄 35~81 岁, 中位年龄 60 岁, 平均 (60.2±9.51) 岁; 其中男性 114 例, 女性 23 例, 男女性比例为 4.96:1; 临床分期 (UICC1997 TNM 标准): I~IV 期病例数分别为 6 例 (4.4%)、35 例 (25.5%)、62 例 (45.3%)、34 例 (24.8%); 病理类型: 高分化管状腺癌 7 例 (5.5%)、中分化管状腺癌 47 例 (34.3%)、低分化管状腺癌 54 例 (39.4%)、黏液性腺癌 24 例 (17.5%) 及其他病理类型 5 例 (3.6%); 大体类型: 溃疡型 56 例 (40.9%)、溃疡浸润型 64 例 (46.7%)、浸润型 10 例 (7.3%)、其他 7 例 (5.1%)。

1.2 治疗方法

所有患者均行食管—胃交界癌根治术, 主要术式为“开左胸主动脉弓下食管—胃吻合术”, 少数病灶较小且无明显食管侵犯者则行“经腹食管—胃交界癌切除术”。137 例患者中有 28 例接受术后辅助化疗, 化疗方案以 PF 方案为主 (DDP 75mg/m² 静滴, d₁+5-Fu 1.0g/m² 静滴, d₁₋₃), 共 4~6 周期。

1.3 统计学处理

所有数据均用 SPSS13.0 统计软件进行分析。两组计量资料比较采用 *t* 检验, 相关分析采用 Spearman 等级相关分析, 单因素生存分析采用 Kaplan-Meier 法, 组间生存差异使用对数秩检验 (Log-Rank), 预后因素的多因素分析采用 Cox 比例风险模型, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术并发症

本组患者共有 15 例出现手术并发症或后遗症, 其中吻合口漏 4 例, 吻合口狭窄 4 例, 心脏病 2 例, 吻合口周围炎 2 例, 肺部感染 1 例, 脓胸 1 例, 引流口周围炎 1 例。本组无术中死亡病例。

2.2 远期生存情况

截至 2007 年 8 月, 137 患者中共 89 例死亡, 存活 48 例。5 年总生存率、无瘤生存率分别为 32.9%、32.5% (Figure 1、2)。

2.3 死亡原因分析

本组共死亡 89 例, 其中 44 例死因明确, 分别为肿瘤特异性死亡 38 例, 手术并发症死亡 3 例, 非肿瘤疾病死亡 3 例。肿瘤相关死亡中, 吻合口复发 10 例次, 术后淋巴结转移 15 例次, 术后远处器官转移 15 例次。

2.4 单因素分析

2.4.1 TNM 分期对生存的影响

按 UICC1997 年发布的 TNM 分期标准, 本组患者临床 I~IV 期患者例数分别为 6 例 (4.4%)、35 例 (25.5%)、62 例 (45.3%)、34 例 (24.8%)。T₁、T₂、T₃、T₄ 期患者分别为 0 例、8 例 (5.8%)、82 例 (59.9%)、47 例 (34.3%), N₀、N₁、N₂、N₃ 期患者分别为 42 例 (30.7%)、85 例 (62.0%)、10 例 (7.3%)、0 例。按我国胃癌协作组 1978 年制定的 TNM 标准, N₀、N₁、N₂、N₃ 患者例数

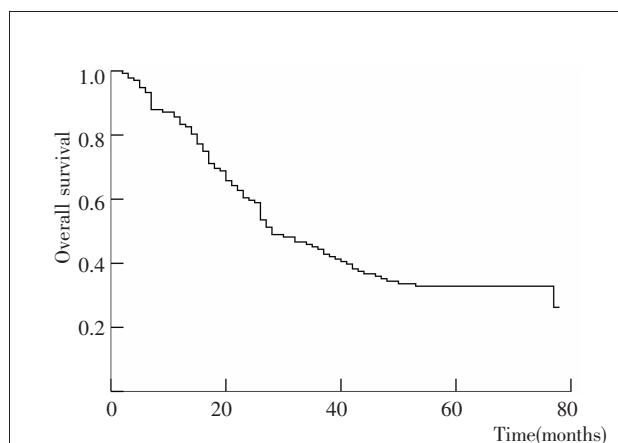


Figure 1 Overall survival curve of 137 cases of EGJA treated with definitive surgical resection

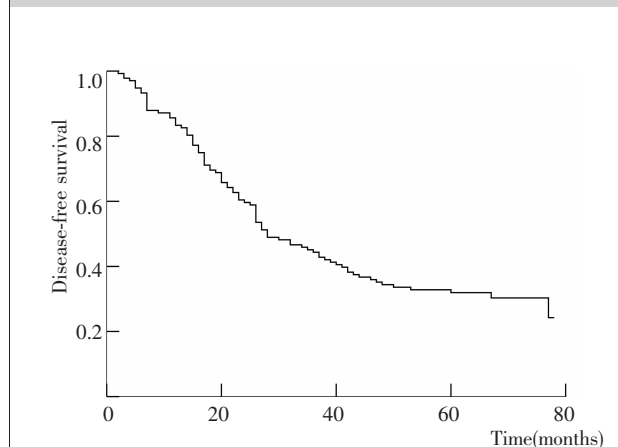


Figure 2 Disease-free survival curve of 137 cases of EGJA treated with definitive surgical resection

分别为 43 例(31.4%)、16 例(11.7%)、78 例(56.9%)、0 例。各生存曲线差异均有统计学意义(Figure 3~5)。

2.4.2 辅助化疗对生存的影响

本组共有 109 例首次治疗仅行单纯外科手术, 28 例行术后辅助化疗。术后化疗组 5 年生存率明显好于单纯手术组, 分别为 44.4% 和 29.8%($P=0.05$)。

2.4.3 手术切缘阳性对生存的影响

本组共 14 例术后病理报告显示切缘阳性, 123 例切缘阴性。前者预后略差于后者, 但两者差异无统计学意义($P=0.117$)。11 例上切缘阳性患者, 上瘤距 ≥ 5 cm 者共 5 例, 其中 5cm 4 例, 6cm 1 例。7 例下切缘阳性患者, 下瘤距 ≥ 5 cm 共 4 例, 其中 5cm 2 例, 6cm 1 例, 8cm 1 例。

2.4.4 手术上下切缘与肿瘤距离(瘤距)对生存的影响

本组患者上切缘平均瘤距为(4.6 ± 1.51)cm, 按切缘瘤距将患者分为 ≥ 4 cm 组和 <4 cm 组, ≥ 4 cm 组的患者生存情况明显好于 <4 cm 组的患者, 两组 5 年总生存率分别为 39.4% 和 19.0%($P=0.023$)。

下切缘平均瘤距分别为(4.9 ± 1.54)cm, 按切缘瘤距将患者分为 ≥ 4 cm 组和 <4 cm 组, ≥ 4 cm 组的患者生存情况明显好于 <4 cm 组的患者, 两组 5 年总生存率分别为 36.4% 和 17.6%($P=0.002$)。

2.4.5 清扫淋巴结总数对生存的影响

本组患者平均每例清扫的淋巴结数为 (6.4 ± 3.22)枚, 清扫淋巴结数 ≥ 9 枚的患者(37 例)总生存率明显好于 <9 枚的患者(100 例), 5 年总生存率分别为 43.9% 和 28.9%($P=0.033$)。

42 例 N_0 期患者中, 清扫淋巴结 ≥ 9 枚患者的预后也明显好于 <9 枚患者。清扫淋巴结总数与阳性淋巴结检出数两者间存在显著正相关关系($r=0.270$, $P=0.001$)。

2.4.6 年龄和性别对总生存率的影响

>53 岁年龄组治疗效果优于 ≤ 53 岁年龄组 ($P=0.012$), 男性患者治疗效果优于女性($P=0.020$)。

2.4.7 肿瘤大小对总生存率的影响

本组病例肿瘤最长径平均为 (6.1 ± 2.49)cm, 长径 ≤ 5 cm 的患者(67 例)总生存情况明显好于 >5 cm 患者(70 例)($P=0.007$)。

2.4.8 病理类型

各种病理类型中, 中、高分化管状腺癌预后最好, 低分化管状腺癌和黏液性腺癌预后最差, 但各组间差异无统计学意义($P=0.384$)。

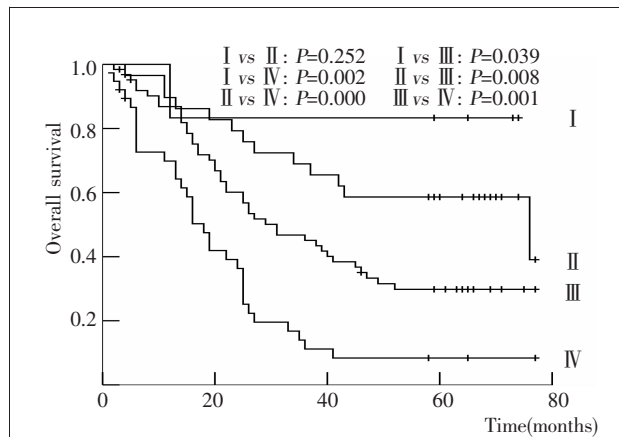


Figure 3 Impact of UICC97 Clinical stage on patients' survival

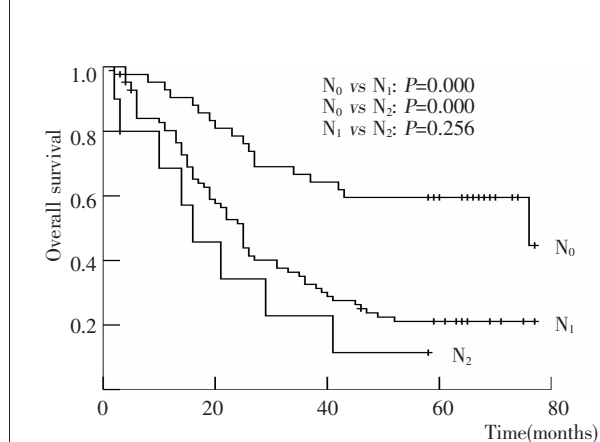


Figure 4 Impact of UICC97 N stage on patients' survival

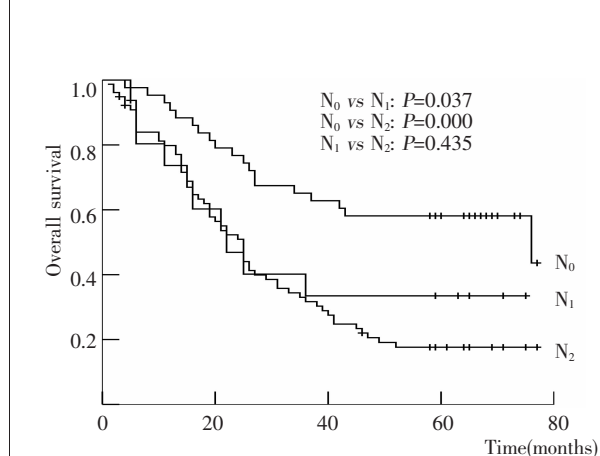


Figure 5 Impact of China-domestic N stage on patients' survival

2.4.9 肉眼大体类型对预后的影响

各种肉眼大体类型(浸润型、溃疡浸润型、溃疡型)之间对预后影响的差异无统计学意义($P=0.101$)。

2.5 多因素分析

利用 Cox 逐步回归模型,将单因素分析中对预后影响较明显的 9 个预后因素纳入分析,最后共有 5 个预后因素进入回归模型方程,分别为 T 分期、N 分期、术后化疗、下瘤距、清扫淋巴结总数(Table 1)。

3 讨论

本组患者 5 年生存率、无瘤生存率分别为 32.9%、32.5%。10.9% 患者出现手术并发症,与文献报道相似^[1]。本组患者均为 2002 年 10 月份之前收治的患者,入院当时使用分期标准为 1978 年我国胃癌协作组制订的 TNM 分期标准(国内分期)。从 2003 年开始,我院所有患者已经采用了国际抗癌联盟(UICC)的 TNM 分期系统(第 5 版,1997 年制定)。这两个分期系统最根本的区别在于淋巴结转移分期的依据。前者根据转移淋巴结的解剖位置来确定 N 分期,后者根据手术清扫的阳性淋巴结数目确定 N 分期。从本组治疗分析结果看,国内分期中 N₁ 和 N₂ 两条生存曲线几乎完全重叠(Figure 5),新分期中, N₁ 和 N₂ 患者两条生存曲线可见分离。可见新的分期系统更好地预示了患者的临床治疗预后。

我们的结果仍显示有行辅助化疗患者 5 年生存率明显好于单纯手术患者(44.4% vs 29.8%)。虽然术后辅助化疗在很多实体肿瘤都是常见综合治疗手段,但在 EGJA 并未见大范围的研究报道。2001 年 SWAG9008/INT-0116 临床试验显示术后辅助化疗较单纯手术提高了患者的 3 年总生存率^[2]和无复发生存率^[2],该组患者 10 年随访结果也发现了术后辅助化疗的生存优势^[3]。但该临床试验中的 556 例患者仅有 20% 是 EGJA,其他 80% 均为胃腺癌,文中也并不

未将胃腺癌和食管胃交界腺癌分开进行生存分析。近十年来,EGJA 综合治疗的临床研究已经取得很大进展,研究的焦点主要集中在术前诱导化疗,2003 年和 2004 年,有 2 项 Meta 分析研究显示,术前放化疗明显降低患者 3 年复发和死亡风险^[4,5]。更新的一个 Meta 分析结果也显示术前放化疗可提高患者总生存率^[6]。基于以上多项研究结果,2013 年美国 NCCN 治疗指南把术前放化疗作为 T_{1b}~T_{4a} 食管胃交界腺癌标准的治疗方案。本研究均为 2003 年以前患者,治疗以单纯手术为主,仅 20.4%(28/137)行综合治疗,且均为术后辅助化疗,未有术前放化疗患者。即便如此,综合治疗组仍有明显的生存收益,我们的结果从另外一个角度说明食管—胃交界癌综合治疗的重要性。

对于实体肿瘤,R₀ 切除是手术的目标。切缘阳性患者预后不良^[1,9,10]。本组切缘阳性患者 5 年生存率仅为 7.7%,远低于平均生存率,但单因素分析结果显示差异无统计学意义($P=0.117$),这与切缘阳性的患者例数太少(占整组 10.2%)有关。

由于食管—胃交界癌常在黏膜下潜行浸润,所以根据表面黏膜的情况判断肿瘤侵犯的范围有一定困难。一般认为,手术切缘应包括 5cm 正常组织。本组 11 例上切缘阳性患者,上瘤距最大 6cm,其中 ≥ 5 cm 者共 5 例,占 45.5%。7 例下切缘阳性患者,下瘤距 ≥ 5 cm 共 4 例,占 57.1%。我们的结果提示,传统 5cm 的手术外扩切除范围容易出现切缘阳性,有必要增大切除范围。赵锡江等^[11]报道,外扩 5cm 的切除范围容易引起上切缘阳性,根据他们的资料,他们建议食管方向应切除 7cm 的正常组织,以避免大多数的切缘阳性。假如本组病例上下切缘都采取 7cm 这个外扩切除标准,将可以避免绝大多数的切缘阳性。所以我们建议在可能的情况下,食管—胃交界癌局部切除外扩范围应包括 7cm 的食管和胃正常组织。

Table 1 Multivariate analysis of prognostic factors for EGJA

Factors	β	S	Wald	P	OR	95%CI	
						Lower	Upper
With or without chemotherapy	-0.853	0.309	7.591	0.006	0.426	0.232	0.782
Numbers of dissected lymph nodes	-0.092	0.042	4.756	0.029	0.912	0.839	0.991
Lower resection visible margins	-0.270	0.083	10.578	0.001	0.763	0.649	0.898
T stage	0.488	0.221	4.886	0.027	1.630	1.057	2.512
N stage	0.942	0.225	17.521	0.000	2.566	1.650	3.989

本组患者平均每例清扫的淋巴结数为 (6.4±3.22)枚,清扫淋巴结数≥9 枚的患者总生存率明显好于<9 枚的患者 ($P=0.033$),5 年总生存率分别为 43.9%和 28.9%。Cox 模型进行回归分析显示它是独立的预后影响因素。

为了进一步分析清扫淋巴结数对预后的影响,我们单独对 42 例 N₀ 期患者的清扫淋巴结数进行单因素分析,结果表明,清扫淋巴结数≥9 枚的患者总生存率明显好于<9 枚的患者 ($P=0.033$),5 年总生存率分别为 43.9%和 28.9%。若以 8 枚淋巴结为限,将患者分为≥8 枚和<8 枚两组,则两组患者生存曲线差异无统计学意义 ($P=0.173$)。事实上,有人认为至少要清扫 15 枚淋巴结才能保证充分的淋巴结切除^[12],而 2009 年 NCCN 胃癌指南也建议至少切除 15 枚淋巴结并进行检查。

参考文献

- [1] Zhang RG, Fang DK, Zhang DW, et al. Surgical treatment results for carcinoma of the gastric cardia in 1832 cases [J]. Chinese Journal of Oncology, 1998, 20(2):140-142.[张汝刚,方德康,张大为,等.贲门癌的外科治疗结果(附 1832 例分析)[J].中华肿瘤杂志,1998,20(2):140-142.]
- [2] Roder JD, Bottcher K, Busch R, et al. Classification of regional lymph node metastasis from gastric carcinoma. German Gastric Cancer Study Group[J]. Cancer, 1998, 82(4): 621-631.
- [3] Ichikura T, Tomimastu S, Uefuji K, et al. Evaluation of the New American Joint Committee on Cancer/ International Union against cancer classification of lymph node metastasis from gastric carcinoma in comparison with the Japanese classification[J]. Cancer, 1999, 86(4):553-558.
- [4] Wang XL, Wu GX, Zhang MD, et al. Long term survival of cardiac cancer patients treated with preoperative chemotherapy[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 1999, 26(10): 747-749.[王小玲,吴国祥,张明道,等.贲门癌术前短期化疗与远期生存的探讨[J].中国肿瘤临床,1999,26(10): 747-749.]
- [5] Park SH, Kim DY, Heo JS, et al. Postoperative chemoradiotherapy for gastric cancer[J]. Ann Oncol, 2003, 14(9): 1373-1377.
- [6] Hao AL, Shi XT, Zhi HX, et al. Clinical study of pre- and post-operative chemotherapy in patients with gastric cardia cancer[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology and Rehabilitation, 2005, 12(2):145-146.[郝安林,师晓天,智会先,等.贲门癌患者术前术后化疗的临床研究[J].中国肿瘤临床与康复,2005,12(2):145-146.]
- [7] Shen B, Zhu JS. Advance of chemotherapy in gastric carcinoma[J]. International Journal of Digestive Diseases, 2005, 25(3):137-139.[沈波,朱金水.胃癌化疗方式研究进展[J].国际消化病杂志,2005,25(3):137-139.]
- [8] Sastre J, Carcia-Saenz JA, Diaz-Rubio E. Chemotherapy for gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(2): 204-213.
- [9] Wang CL, Gong LQ, Jiang HJ, et al. Clinical outcome of 74 cases of gastric cardia cancer with positive surgical margin [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2000, 27(7): 551-552.[王长利,宫立群,姜宏景,等.贲门癌手术切缘癌残留 74 例临床分析[J].中国肿瘤临床,2000,27(7): 551-552.]
- [10] Zhang YL, Ji WW. Clinical outcome of 520 cases of gastric cardia cancer treated with definitive surgical resection [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology and Rehabilitation, 2000, 7(1):65-66.[张有良,吉巍巍.贲门癌 520 例外科治疗分析[J].中国肿瘤临床与康复,2000,7(1):65-66.]
- [11] Zhao XJ, Huang JT, Tang P, et al. Study of the suitable extent of resection of esophagus and stomach for carcinoma of gastric cardia[J]. The Practical Journal of Cancer, 2007, 20(1):57-59.[赵锡江,黄景陶,唐鹏,等.贲门癌食管及胃切除范围的探讨[J].实用癌症杂志,2007,20(1):57-59.]
- [12] Barbour AP, Rizk NP, Gonen M, et al. Lymphadenectomy for adenocarcinoma of the gastroesophageal junction (GEJ): impact of adequate staging on outcome[J]. Ann Surg Oncol, 2007, 14(2):306-316.