

doi: 10.13705/j.issn.1671-6825.2018.12.080

早期与中晚期贲门腺癌患者术后预后影响因素

韩月霞¹⁾ 杨海军²⁾ 李吉林³⁾ 李欣然¹⁾ 周福有⁴⁾ 鲍启德⁵⁾ 樊冰雨¹⁾ 程 锐^{1 6)} 韩雪娜¹⁾ 王 苒¹⁾ ,
宋 昕¹⁾ 赵学科¹⁾ 王立东¹⁾

1) 郑州大学第一附属医院河南省食管癌重点开放实验室; 省部共建食管癌防治国家重点实验室 郑州 450052 2) 安阳肿瘤医院病理科 河南安阳 455000 3) 林州市食管癌医院病理科 河南林州 456592 4) 安阳市肿瘤医院胸外科 河南安阳 455000
5) 安阳市地区医院肿瘤科 河南安阳 455000 6) 郑州大学基础医学院病理学与病理生理学教研室 郑州 450001

关键词 贲门癌; 术后预后; 影响因素

中图分类号 R735.2

摘要 目的: 探讨早期与中晚期贲门腺癌(GCA)患者的术后预后影响因素。方法: 从河南省食管癌重点开放实验室50万例食管癌和贲门癌临床信息数据库中收集5 596例GCA患者的资料。其中男4 321例,女1 275例;早、中、晚期患者分别有335、5 168和93例。患者均接受根治术治疗。结果: Cox分析结果显示,确诊年龄 ≥ 60 岁($HR = 3.069$, $95\% CI = 1.167 \sim 5.625$)、有癌栓($HR = 3.137$, $95\% CI = 1.063 \sim 9.253$)是早期GCA患者术后预后的危险因素;男性($HR = 1.090$, $95\% CI = 1.002 \sim 1.185$)、确诊年龄 ≥ 60 岁($HR = 1.409$, $95\% CI = 1.312 \sim 1.531$)、有癌栓($HR = 1.299$, $95\% CI = 1.167 \sim 1.446$)、溃疡浸润型($HR = 1.260$, $95\% CI = 1.108 \sim 1.432$)、中低分化($HR = 1.167$, $95\% CI = 1.103 \sim 1.344$)、浸润程度深($HR = 1.502$, $95\% CI = 1.350 \sim 1.671$)是中晚期GCA患者术后预后的危险因素。结论: 确诊年龄 ≥ 60 岁、有癌栓是所有病期GCA患者术后预后的独立危险因素,而男性、浸润溃疡型、低分化、浸润程度深是中晚期患者术后预后的独立危险因素。

Influencing factors of postoperation prognosis of early and advanced gastric cardiac adenocarcinoma patients

HAN Yuexia¹⁾, YANG Haijun²⁾, LI Jilin³⁾, LI Xinran¹⁾, ZHOU Fuyou⁴⁾, BAO Qide⁵⁾, FAN Bingyu¹⁾,
CHENG Kun^{1 6)}, HAN Xuena¹⁾, WANG Ran¹⁾, SONG Xin¹⁾, ZHAO Xueke¹⁾, WANG Lidong¹⁾

1) Henan Key Laboratory of Esophageal Cancer Research, the First Affiliated Hospital, Zhengzhou University; State Key Laboratory of Esophageal Cancer Prevention and Treatment, Zhengzhou 450052 2) Department of Pathology, Anyang Tumor Hospital, Anyang, Henan 455000 3) Department of Pathology, Linzhou Esophageal Cancer Hospital, Linzhou, Henan 456592 4) Department of Thoracic Surgery, Anyang Tumor Hospital, Anyang, Henan 455000 5) Department of Oncology, Anyang Regional Hospital, Anyang, Henan 455000 6) Department of Pathology and Pathophysiology, School of Basic Medical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001

Keywords gastric cardia adenocarcinoma; postoperation prognosis; influencing factor

Abstract **Aim:** To investigate the influencing factors of postoperation prognosis of early and advanced gastric cardiac adenocarcinoma(GCA) patients. **Methods:** The data of 5 596 patients with GCA from the clinical information database of 500 000 cases of esophageal and gastric cardia carcinoma of Henan key laboratory of esophageal cancer research were collected. Among them, 4 321 cases were male, 1 275 cases were female; 335 patients were early stage, 5 168 patients were advanced stage and 93 patients were terminal stage. All the patients were treated with radical resection. **Results:** The Cox results showed age at diagnosis ≥ 60 years($HR = 3.069$, $95\% CI = 1.167 \sim 5.625$), and cancer thrombosis($HR = 3.137$, $95\% CI = 1.063 \sim 9.253$) were independent influencing factors for prognosis of early GCA patients; male($HR = 1.090$,

【基金项目】国家自然科学基金项目(81872032, U1804262, 81472323)

【作者简介】王立东, 通信作者, 男, 1958年8月生, 博士, 教授, 研究方向: 食管、贲门癌变机制及防治, E-mail: ldwang2007@126.com

95% CI = 1.002 - 1.185) ,age at diagnosis ≥ 60 years(HR = 1.409 95% CI = 1.312 - 1.531) , cancer thrombosis(HR = 1.299 95% CI = 1.167 - 1.446) ,invasive ulcer type(HR = 1.260 95% CI = 1.108 - 1.432) , median or low differentiation degree(HR = 1.167 95% CI = 1.103 - 1.344) ,deep infiltration degree(HR = 1.502 95% CI = 1.350 - 1.167) were independent influencing factors for prognosis of patients with advanced GCA. **Conclusion:** Age at diagnosis ≥ 60 years and cancer thrombosis are independent risk factors for GCA prognosis; male ,invasive ulcer type , poor differentiation and deep infiltration degree are only independent risk factors for the patients with advanced GCA.

贲门腺癌(gastric cardia adenocarcinoma ,GCA) 是一种常见的上消化道恶性肿瘤 ,其发病率不断上升^[1] ,目前治疗方式仍以手术切除为主 ,不同病期患者术后生存状况明显不同 ,甚至相近或相同病期的患者经过同等手术及综合治疗后其生存质量仍差异明显^[2]。因此对于临床医师而言 ,有必要了解早期与中晚期 GCA 患者的术后生存状况及其影响因素 ,从而采取更好的治疗方式 ,以提高患者术后生存质量。本研究从河南省食管癌重点开放实验室 50 万例食管癌和贲门癌临床信息数据库中选取 5 596 例早期和中晚期 GCA 患者的临床病理及随访资料进行回顾性分析 ,探讨早期及中晚期 GCA 术后预后的影响因素 ,为优化 GCA 的临床治疗方案提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本组 5 596 例病例纳入标准: 患者来源于河南省同级别医院;均来自 GCA 高发区;均经术后病理确诊;未合并其他恶性肿瘤 ,且非双灶或多灶 GCA 患者;均未行新辅助治疗。参考第 6 版食管癌国际 TNM 分期标准^[3] ,早期(TNM I 期) 335 例 ,男 253 例 ,女 82 例 ,男女比例为 3.08 : 1;中期(TNM II ~ III 期) 5 168 例 ,其中男 3 996 例 ,女 1 172 例 ,男女比例为 3.41 : 1;晚期(TNM IV 期) 93 例 ,其中男 72 例 ,女 21 例 ,男女比例为 1.42 : 1。

1.2 随访 随访起始时间为患者病理确诊时间 ,末次随访时间为 2018 年 8 月。采用入户和电话问卷调查的方式随访。出院后第一年每 3 个月随访一次 ,以后每年随访一次。终点事件为死亡。

1.3 统计学处理 采用 Excel 录入数据 ,使用 SPSS 21.0 处理。采用 Kaplan-Meier 法绘制不同临床病理特征患者的生存曲线并进行 log-rank 检验;采用 Cox 回归模型对 GCA 术后预后影响因素进行筛选;检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 不同临床病理特征患者 Kaplan-Meier 生存曲线的比较 早期 GCA 患者分析结果见表 1 ,可以看

出 ,确诊年龄 ≥ 60 岁、有癌栓、非溃疡浸润型、黏膜内浸润的患者中位生存期较短。中晚期患者的分析结果见表 2 ,可以看出 ,男性、确诊年龄 ≥ 60 岁、有癌栓、溃疡浸润型、中低分化、浆膜和浆膜外浸润的患者中位生存期较短。

表 1 不同临床病理特征
早期 GCA 患者 Kaplan-Meier 生存曲线的比较

临床病理特征	n	中位生存期 (T_{75}, T_{25}) / a	χ^2	P
性别				
男	253	13.0(10.3, 27.9)	0.300	0.564
女	82	21.5(8.5, 21.5)		
确诊年龄			18.100	<0.001
<60 岁	139	21.5(12.9, 21.5)		
≥ 60 岁	196	11.1(5.9, 11.1)		
是否有癌栓			16.600	<0.001
是	6	3.7(2.6, 8.5)		
否	329	13.0(10.3, 22.5)		
大体类型			4.100	0.043
溃疡浸润型	244	21.5(11.1, -)		
非溃疡浸润型	91	13.0(6.8, -)		
分化程度			0.500	0.483
高分化	115	21.5(10.3, -)		
中低分化	220	13.0(6.9, 27.9)		
浸润程度			4.617	0.032
黏膜内	152	13.0(11.1, -)		
黏膜下	183	21.5(6.9, -)		

表 2 不同临床病理特征
中晚期 GCA 患者 Kaplan-Meier 生存曲线的比较

临床病理特征	n	中位生存期 (T_{75}, T_{25}) / a	χ^2	P
性别				
男	4 068	4.4(1.9, 10.8)	4.731	0.030
女	1 193	4.4(2.0, 14.1)		
确诊年龄			90.607	<0.001
<60 岁	2 199	5.5(2.3, 15.0)		
≥ 60 岁	3 062	3.8(1.7, 9.1)		
是否有癌栓			35.846	<0.001
是	626	3.2(1.4, 7.4)		
否	4 635	4.6(2.0, 12.0)		

续表 2

临床病理特征	n	中位生存期 (T_{75} , T_{25}) /a	χ^2	P
大体类型				
溃疡浸润型	4 813	4.3(1.9, 11.0)	17.955	<0.001
非溃疡浸润型	448	6.4(2.6, 14.1)		
分化程度				
高分化	375	6.0(2.9, 14.5)	10.669	0.001
中低分化	4 886	4.3(1.9, 11.1)		
浸润程度				
肌层	752	7.6(3.0, 17.1)	71.895	<0.001
浆膜和浆膜外	4 509	4.1(1.8, 10.1)		

2.2 Cox 回归分析结果 变量赋值见表 3。Cox 回归结果见表 4 和表 5。结果显示: 确诊年龄 ≥ 60 岁、有癌栓是所有病期贲门癌患者死亡的独立危险因素 而男性、溃疡浸润型、分化差、浸润程度深是中晚期贲门癌患者死亡的独立危险因素 ($P < 0.05$)。

表 3 变量赋值表

变量	赋值
性别	0 = 女, 1 = 男
确诊年龄	0 = “<60 岁”, 1 = “ ≥ 60 岁”
是否有癌栓	0 = 否, 1 = 是
大体类型	0 = 非溃疡浸润型, 1 = 溃疡浸润型
分化程度	0 = 高分化, 1 = 中低分化
浸润程度	0 = 黏膜内, 1 = 黏膜外(早期); 0 = 肌层, 1 = 浆膜和浆膜外(中晚期)

表 4 早期患者 Cox 回归分析结果

变量	β	SE	P	HR	95% CI
性别	0.075	0.274	0.785	1.078	0.629 ~ 1.845
确诊年龄	1.121	0.309	<0.001	3.069	1.674 ~ 5.625
是否有癌栓	1.143	0.552	0.038	3.137	1.063 ~ 9.258
大体类型	0.311	0.275	0.259	1.364	0.795 ~ 2.340
分化程度	0.19	0.272	0.485	1.209	0.709 ~ 2.061
浸润程度	0.445	0.271	0.100	1.561	0.918 ~ 2.656

表 5 中晚期患者 Cox 回归分析结果

变量	β	SE	P	HR	95% CI
性别	0.086	0.043	0.045	1.090	1.002 ~ 1.185
确诊年龄	0.343	0.036	<0.001	1.409	1.312 ~ 1.531
是否有癌栓	0.262	0.055	<0.001	1.299	1.167 ~ 1.446
大体类型	0.231	0.065	<0.001	1.260	1.108 ~ 1.432
分化程度	0.154	0.072	0.032	1.167	1.013 ~ 1.344
浸润程度	0.407	0.054	<0.001	1.502	1.350 ~ 1.671

3 讨论

本研究结果显示 确诊年龄 ≥ 60 岁是所有病期

GCA 患者术后预后的独立危险因素。确诊年龄越大意味着手术年龄越大。老年患者身体机能和抵抗力差于年轻患者, 手术耐受力差, 术后并发症发生率也会增加。已有研究^[4]表明老年 GCA 患者较年轻患者术后更容易发生肺部感染。此外, 老年患者多合并有慢性器质性疾病, 尤其是心脑血管疾病, 这些疾病容易引起患者术后抵抗力降低, 从而导致机体代谢和调节功能紊乱。高血压、高血脂、糖尿病是手术高危因素, 会增加老年患者术后并发症的风险。

脉管癌栓是指肿瘤临近组织微淋巴管或血管有癌细胞浸润^[5-6], 是引起肿瘤浸润和转移的重要因素^[7-8]。本研究结果表明, 脉管有癌栓是所有病期 GCA 患者术后预后的独立危险因素。脉管癌栓很有可能是肿瘤淋巴结转移或者远处转移的亚临床期。我们认为脉管癌栓的发生要先于淋巴结转移, 即使在术前或术中未发现淋巴结转移, 但是存在脉管癌栓的患者癌栓内的癌细胞很可能已经游离, 已经发生了远处转移。

早期 GCA 不存在转移现象, 复发也很少见, 所以早期与中晚期 GCA 患者的术后生存影响因素有可能不同。已有学者^[9]研究认为女性为食管鳞癌预后的保护因素, 雌激素能有效预防食管鳞癌的发生, 抑制食管鳞癌的复发和转移。而肿瘤分化程度、大体类型、浸润程度与食管癌的淋巴结转移密切相关^[10-12]。GCA 与食管鳞癌同为常见的上消化道肿瘤, 其症状相似, 解剖部位相邻且临床上时常同时发生, 已有“姊妹癌”一说, 所以我们推测 GCA 中也存在相似的情况。本研究结果显示, 男性、肿瘤为溃疡浸润型、低分化及浸润程度深是中晚期 GCA 患者术后预后的独立危险因素。

综上所述, 确诊年龄 ≥ 60 岁、有癌栓是所有病期 GCA 患者术后预后的独立危险因素, 而男性、溃疡浸润型、低分化、浸润程度深是中晚期患者术后预后的独立危险因素。本研究结果有助于完善 GCA 的 TNM 分期, 为 GCA 的术后放化疗、基因检测、靶向治疗和其他综合治疗提供理论依据。

参考文献

[1] 魏矿荣, 陈志峰, 彭侠彪, 等. 食管癌高低发区贲门癌发病对比分析[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(1): 59
 [2] 戴以文. 经腹手术治疗贲门癌的效果及对患者术后生活质量及生存期的影响[J]. 河南医学研究, 2017, 26(12): 2212
 [3] 王燕, 王立东, 李吉林, 等. 河南贲门癌高发区 2196 例贲门癌发生部位分析[J]. 肿瘤学杂志, 2010, 16(5): 350
 [4] 赵冰超. 老年食管癌贲门癌的临床特点和外科治疗

[J]. 中国校医 2017 31(8):567

[5] KARAKAYALI FY ,TEZCANER T ,MORAY G. Anorectal function and outcomes after transanal minimally invasive surgery for rectal tumors [J]. J Minim Access Surg 2015 , 11(4) : 257

[6] YANGM ,REHMANAU ,ZUOC ,et al. A novel histologic grading scheme based on poorly differentiated clusters is applicable to treated rectal cancer and is associated with established histopathological prognosticators [J]. Cancer Med 2016 5(7) : 1510

[7] CHAND M ,SIDDIQUI MR ,SWIFT I ,et al. Sytematic review of prognostic importance of extramural venous invasive on rec-tal cancer [J]. World J Gastroenterol 2016 22(4) : 1721

[8] BRUKETA T ,MAJEROVIC M ,AUGUSTIN G. Rectal cancer and Fournier’s gangrene-current knowledge and therapeutic options [J]. World J Gastroenterol ,2015 ,21(30) :9002

[9] PIERRE B. Influence of sex on the survival of patients with esophageal cancer [J]. J Clin Oncol 2012 30(18) :2265

[10] 吴敏杰,吕双,王立东,等. 食管鳞癌浸润深度(T分期)与淋巴结转移的关系[J]. 肿瘤基础与临床 2016 29(2) :93

[11] 张惠娟,张朋,王立东,等. 食管鳞癌分化程度与淋巴结转移的关系[J]. 肿瘤基础与临床 2014 27(5) :369

[12] 姬玲粉,范宗民,王立东,等. 食管鳞癌大体类型与淋巴结转移的关系[J]. 河南医学研究 2016 25(4) :587

(2018-12-17 收稿 责任编辑王曼)

doi: 10. 13705/j. issn. 1671-6825. 2018. 12. 083

食管鳞癌组织中 E-cadherin 蛋白表达及对术后预后的影响

韩少华¹⁾, 万里新²⁾, 李秀敏³⁾, 王海玲¹⁾, 董金城⁴⁾, 靳艳^{1,5)}, 杨洋^{1,6)}, 肖凡凯¹⁾, 宋昕¹⁾, 胡守佳¹⁾, 赵学科¹⁾, 王建坡⁷⁾, 王立东¹⁾

1) 郑州大学第一附属医院河南省食管癌重点开放实验室; 省部共建食管癌防治国家重点实验室 郑州 450052 2) 南阳市中心医院肿瘤科 河南南阳 473003 3) 新乡医学院第三附属医院胃肠科 河南新乡 453003 4) 淇县人民医院内科 河南淇县 456750 5) 新乡医学院基础医学院组织学与胚胎学教研室 河南新乡 453003 6) 郑州大学基础医学院病理学与病理生理学教研室 郑州 450001 7) 安阳市肿瘤医院肿瘤防治办公室 河南安阳 455000

关键词 食管鳞癌; E-cadherin; 术后预后

中图分类号 R735.1

摘要 目的: 探讨食管鳞癌组织中 E-cadherin 蛋白表达对术后预后的影响。方法: 5 620 例 1985 年至 2016 年间收集的食管鳞癌患者生物样本及临床病理信息均来自河南省食管癌重点开放实验室建立的 50 万例食管癌和贲门癌临床信息数据库, 利用组织芯片和 SP 免疫组化法测定患者食管鳞癌组织中 E-cadherin 的表达。结果: 男性患者中, 分化程度低、淋巴结转移阳性、病理分期晚的患者 E-cadherin 表达强于分化程度高、淋巴结转移阴性、病理分期早者($P < 0.05$)。女性患者中, 淋巴结转移阳性、病理分期晚的患者 E-cadherin 表达强于淋巴结转移阴性、病理分期早者($P < 0.05$)。Cox 回归分析结果显示, E-cadherin 阳性表达不是女性患者术后预后的独立影响因素($P = 0.089$); 但是男性患者的术后预后独立危险因素 $HR(95\% CI)$ 为 1.126(1.066 ~ 1.189)。结论: 癌组织中 E-cadherin 蛋白阳性表达是食管鳞癌男性患者术后预后的危险因素。

Impact of E-cadherin protein expression in esophageal squamous cell carcinoma tissue on postoperation prognosis

HAN Shaohua¹⁾, WAN Lixin²⁾, LI Xiumin³⁾, WANG Hailing¹⁾, DONG Jincheng⁴⁾, JIN Yan^{1,5)}, YANG

【基金项目】国家自然科学基金项目(U1804262 81872032); 河南省科技重大专项(161100311300); 河南省自然科学基金项目(162300410238)
【作者简介】王立东 通信作者 男, 1958年8月生 博士 教授 研究方向: 食管、贲门癌变机制及防治 E-mail: ldwang2007@126.com