

doi: 10. 13705/j. issn. 1671-6825. 2018. 12. 078

# 肿瘤家族史对贲门腺癌患者术后预后的影响

雷玲玲<sup>1 2)</sup> 王献增<sup>3)</sup> 魏锦昌<sup>4)</sup> 程 锐<sup>1 2)</sup> 李吉林<sup>5)</sup> 周福有<sup>6)</sup> 韩月霞<sup>2)</sup> 李欣然<sup>2)</sup> 赵学科<sup>2)</sup> 李 贝<sup>2)</sup> ,  
宋 昕<sup>2)</sup> 王建坡<sup>7)</sup> 王立东<sup>2)</sup>

1) 郑州大学基础医学院病理学与病理生理学教研室 郑州 450001 2) 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 3) 林州市人民医院胸外科 河南林州 456550 4) 林州市食管癌医院胸外科 河南林州 456592 5) 林州市食管癌医院病理科 河南林州 456592 6) 安阳市肿瘤医院胸外科 河南安阳 455000 7) 安阳市肿瘤医院防治办公室 河南安阳 455000

关键词 贲门腺癌; 高低发区; 肿瘤家族史; 术后预后

中图分类号 R735.2

摘要 目的: 探讨肿瘤家族史对贲门腺癌(GCA)患者术后预后的影响。方法: 3 088例接受根治术治疗的GCA患者的临床、病理和随访信息取自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。高发区2 315例, 低发区773例。结果: 在高发区, 家族史阴性和阳性患者肿瘤长径、分化程度差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 在低发区, 家族史阴性和阳性患者肿瘤长径差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。Cox回归分析结果显示, 肿瘤家族史阳性是低发区GCA患者术后预后的独立保护因素 [ $HR(95\% CI) = 1.338(1.084 \sim 1.651)$ ]。结论: 低发区肿瘤家族史可能是GCA患者术后预后的独立影响因素。

## Influence of tumor family history on postoperation prognosis of patients with gastric cardia adenocarcinoma

LEI Lingling<sup>1 2)</sup> , WANG Xianzeng<sup>3)</sup> , WEI Jinchang<sup>4)</sup> , CHENG Kun<sup>1 2)</sup> , LI Jilin<sup>5)</sup> , ZHOU Fuyou<sup>6)</sup> ,  
HAN Yuexia<sup>2)</sup> , LI Xinran<sup>2)</sup> , ZHAO Xueke<sup>2)</sup> , LI Bei<sup>2)</sup> , SONG Xin<sup>2)</sup> , WANG Jianpo<sup>7)</sup> , WANG Lidong<sup>2)</sup>

1) Department of Pathology and Pathophysiology, School of Basic Medical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001 2) Henan Key Laboratory of Esophageal Cancer Research, the First Affiliated Hospital, Zhengzhou University; State Key Laboratory of Esophageal Cancer Prevention and Treatment, Zhengzhou 450052 3) Department of Thoracic Surgery, Linzhou People's Hospital, Linzhou, Henan 456550 4) Department of Thoracic Surgery, Linzhou Esophageal Cancer Hospital, Linzhou, Henan 456592 5) Department of Pathology, Linzhou Esophageal Cancer Hospital, Linzhou, Henan 456592 6) Department of Tho-

【基金项目】国家自然科学基金项目(81872032 J1804262); 河南省科技重大专项(161100311300)

【作者简介】王立东, 通讯作者, 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, Email: ldwang2007@126.com

[11] 孙斌, 杨林. 超声内镜在食管癌分期及治疗评价中的应用[J]. 安徽医药, 2018, 22(4): 599

[12] GRIFFITHS EA, BRUMMELL Z, GORTHI G, et al. Tumor length as a prognostic factor in esophageal malignancy: univariate and multivariate survival analyses [J]. J Surg Oncol, 2006, 93(4): 258

[13] ARIGAMI T, UCHIKADO Y, OMOTO I, et al. Primary tumor score based on tumor depth and length predicts prognosis in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Anticancer Res, 2018, 38(9): 544

[14] ZHANG HJ, BI LW, ZHANG LZ, et al. Prognostic value of tumor length in predicting survival for patients with esophageal cancer [J]. Trans Can Res, 2018, 7(3): 506

[15] WU J, CHEN QX. Prognostic and predictive significance of tumor length in patients with esophageal squamous cell carcinoma undergoing radical resection [J]. BMC Cancer, 2016, 16: 394

[16] 王占东, 杨杰, 陈砚凝, 等. 食管胃交界腺癌的病理特征及预后分析[J]. 山东医药, 2010, 50(26): 19

(2018-12-17 收稿 责任编辑王 曼)

racic Surgery ,Anyang Tumor Hospital ,Anyang ,Henan 455000 7) Prevention and Control office ,Anyang Tumor Hospital ,Anyang ,Henan 455000

**Keywords** gastric cardia adenocarcinoma; high- and low- incidence area; tumor family history; postoperation prognosis

**Abstract** Aim: To explore the effects of tumor family history on the postoperation prognosis of patients with gastric cardia adenocarcinoma( GCA) in high- and low- incidence areas. **Methods:** The clinical , pathological and follow-up information of 3 088 patients with GCA treated by radical resection was collected from the clinical information database of 500 000 cases of esophageal and gastric cardia carcinoma of Henan key laboratory of esophageal cancer research. A total of 2 315 patients were from the high-incidence area , and 773 from the low-incidence area. **Results:** There were statistical differences in tumor long diameter , differentiation degree between the pateints with positive and negative family history from the high-incidence area(  $P < 0.05$  ) , and in tumor long diameter between the pateints with positive and negative family history from the low-incidence area(  $P < 0.05$  ) . Cox analysis showed that family history was an independent factor affecting the postoperation prognosis of GCA patients from low-incidence area , and  $HR(95\% CI) = 1.338(1.084 - 1.651)$  . **Conclusion:** Family history of tumor in low-incidence area may be an independent factor affecting the postoperation prognosis of patients with GCA.

贲门腺癌( gastric cardia adenocarcinoma ,GCA) 是我国北方最常见的上消化道恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup> , 显著的地域性分布差异和明显的家族聚集现象是 GCA 突出的流行病学特征<sup>[2]</sup> ,提示环境和遗传因素在 GCA 发生中起重要作用。肿瘤家族史是重要的临床表型之一 ,传统上认为肿瘤家族史一定程度上反映了遗传倾向。近年的研究<sup>[3-4]</sup> 提示 ,肿瘤家族史和遗传高易感基因有明显的相关性 ,并与预后有关。由于 GCA 与食管癌发病区域一致<sup>[5]</sup> ,我们以食管癌高发区为参照 ,依据中国食管癌流行病学调查结果 ,调整年龄与死亡率 ,将 GCA 死亡率在 50/10 万以上的地区认定为 GCA 高发区 ,其他为低发区。区域划分参照《食管癌》<sup>[6]</sup>。除患者为 GCA 外 ,连续 3 代有 1 例或 1 例以上患有 GCA 或其他上消化道肿瘤为 GCA 家族史阳性。本研究通过对比 GCA 高、低发区患者肿瘤家族史分布及其与患者术后预后的关系 ,探讨肿瘤家族史对 GCA 术后预后的影响。

### 1 对象与方法

1.1 研究对象 3 088 例接受根治术治疗、经手术病理明确诊断为 GCA 患者的临床诊疗、病理和随访信息均来自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。病例纳入标准: ①接受 GCA 根治性手术治疗。②患者来自安阳、南阳和新乡等 8 家市级医院 ,并且临床病理信息齐全。③术后病理诊断为 GCA。④随访资料完整。排除标准: ①术前或术后接受过放疗、化疗或其他治疗。②合并其他类型恶性肿瘤。③病例资料不完整。收集患者住院病历信息 ,包括性别、年龄、地址、家族

史、肿瘤长径、切缘状况、分化程度、病理诊断和随访信息等 ,并对其临床及病理信息进行核对和补充。参照 2009 年美国癌症联合会与国际抗癌联盟 ( AJCC-UICC) 制定的第 6 版食管癌恶性肿瘤 TNM 分期标准进行分期。

1.2 随访 采用电话、入户调查和村医询问等方式进行随访 ,患者出院后第一年每 3 个月随访 1 次 ,以后每年随访 1 次 ,截止时间为 2018 年 8 月。终点事件为死亡。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 21.0 进行统计学分析。家族史阴性和阳性患者的性别、确诊年龄、病理特征等的比较采用  $\chi^2$  检验; 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 风险比例回归模型筛选 GCA 患者术后预后的主要影响因素; 检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

### 2 结果

2.1 患者临床病理特征 3 088 例 GCA 患者中 ,男 2 423 例 ,女 665 例 ,男女比为 3.6:1。高发区 2 315 例 ,低发区 773 例 ,高低发区比例为 3.0:1。在高发区 ,家族史阴性和阳性患者肿瘤长径、分化程度和 TNM 分期的分布差异有统计学意义(  $P < 0.05$  ); 在低发区 ,家族史阴性和阳性患者肿瘤长径的分布差异有统计学意义(  $P < 0.05$  )。见表 1。

2.2 高、低发区 GCA 患者术后预后影响因素分析 Kaplan-Meier 生存分析结果见表 2。结果显示 ,在高发区 ,家族史阳性与阴性患者 Kaplan-Meier 生存曲线差异无统计学意义; 在低发区 ,家族史阳性与阴性患者生存曲线差异有统计学意义(  $P = 0.005$  )。

表1 高、低发区家族史阴性和阳性患者临床病理特征的分布

临床病理特征	高发区		$\chi^2(P)$	低发区		$\chi^2(P)$
	家族史阳性 (n=858)	家族史阴性 (n=1 457)		家族史阳性 (n=215)	家族史阴性 (n=558)	
性别						
男	640(74.6)	1 143(78.4)	4.538(0.330)	180(83.7)	460(82.4)	0.180(0.672)
女	218(25.4)	314(21.6)		35(16.3)	98(17.6)	
确诊年龄						
<60岁	296(34.5)	460(31.6)	2.104(0.147)	73(34.0)	166(29.7)	1.284(0.257)
≥60岁	562(65.5)	997(68.4)		142(66.0)	392(70.3)	
肿瘤长径						
<5 cm	450(52.4)	678(46.5)	7.559(0.006)	111(51.6)	232(41.6)	6.352(0.012)
≥5 cm	408(47.6)	779(53.5)		104(48.4)	326(58.4)	
分化程度						
中、高分化	309(36.0)	449(30.8)	6.623(0.010)	78(36.3)	209(37.5)	0.092(0.762)
未、低分化	549(64.0)	1 008(69.2)		137(63.7)	349(62.5)	
切缘状况						
净	795(92.7)	1 341(92.0)	0.290(0.590)	202(94.0)	520(93.2)	0.147(0.702)
不净	63(7.3)	116(8.0)		13(6.0)	38(6.8)	
TNM分期						
I期	57(6.6)	72(4.9)	5.346(0.148)	9(4.2)	20(3.6)	-(0.889)
II期	251(29.3)	404(27.7)		64(29.8)	163(29.2)	
III期	544(63.4)	963(66.1)		142(66.0)	370(66.3)	
IV期	6(0.7)	18(1.3)		0(0.0)	5(0.9)	

表2 高、低发区不同临床病理特征 GCA 患者 Kaplan-Meier 生存曲线的比较

临床病理特征	高发区			低发区		
	n	中位生存期 ( $T_{75}$ , $T_{25}$ ) / a	$\chi^2(P)$	n	中位生存期 ( $T_{75}$ , $T_{25}$ ) / a	$\chi^2(P)$
性别						
男	1 763	4.4(1.9, 12.1)	0.003(0.953)	640	3.5(1.4, 9.2)	0.035(0.852)
女	532	4.1(1.8, 17.1)		133	3.3(1.6, 8.2)	
确诊年龄						
<60岁	756	5.2(2.2, 17.4)	22.271(<0.001)	239	4.7(2.0, -)	14.716(<0.001)
≥60岁	1 559	4.0(1.7, 10.2)		534	3.1(1.2, 7.6)	
家族史						
阳性	858	4.3(1.8, 13.1)	0.973(0.324)	558	4.4(1.8, 11.0)	8.013(0.005)
阴性	1 457	4.3(1.9, 12.1)		215	3.1(1.3, 8.0)	
肿瘤长径						
<5 cm	1 128	5.7(2.3, 17.4)	56.995(<0.001)	343	4.4(1.6, -)	6.728(0.009)
≥5 cm	1 187	3.5(1.5, 9.0)		430	3.1(1.3, 7.9)	
分化程度						
中、高分化	758	6.0(2.5, 17.4)	32.987(<0.001)	287	4.4(1.7, 11.6)	8.680(0.003)
未、低分化	1 557	3.8(1.6, 10.8)		486	3.1(1.2, 8.2)	
切缘状况						
净	2136	4.4(1.9, 15.6)	15.822(<0.001)	722	3.7(1.5, 9.2)	10.541(0.001)
不净	179	3.6(1.2, 8.3)		51	2.3(0.8, 3.6)	
TNM分期						
I期	129	-(6.7, -)	150.777(<0.001)	29	-(3.3, -)	53.523(<0.001)
II期	655	7.7(3.0, 17.4)		227	7.0(2.6, 14.1)	
III期	1 507	3.2(1.5, 8.9)		512	2.7(1.2, 5.8)	
IV期	29	3.0(1.0, 4.4)		5	5.1(1.1, 5.1)	

**2.3 Cox 回归分析结果** 在高发区,肿瘤长径、分化程度、TNM 分期与家族史之间不存在共线性(容差分别为 0.928、0.891、0.850; VIF 分别为 1.077、1.122、1.176);在低发区,肿瘤长径、TNM 分期与家族史之间亦不存在共线性(容差为 0.953、0.953, VIF 为 1.049、1.049)。将表 2 中有统计学意义的变量纳入 Cox 回归模型,变量赋值见表 3。结果(表 4、5)显示:在高发区,确诊年龄、肿瘤长径、分化程度、切缘状况和 TNM 分期是 GCA 患者术后预后的独立影响因素;在低发区,家族史、术后切缘、TNM 分期、确诊年龄是 GCA 术后预后的独立影响因素。

表 3 变量赋值表

变量	赋值
确诊年龄	0 = “<60 岁” 1 = “≥60 岁”
家族史	0 = 阳性 1 = 阴性
肿瘤长径	0 = “<5.0 cm” 1 = “≥5.0 cm”
分化程度	0 = 中高分化 1 = 未分化和低分化
切缘状况	0 = 净 1 = 不净
TNM 分期	0 = I 期 1 = II 期 2 = III 期 3 = IV 期

表 4 高发区贲门腺癌患者术后预后影响因素的 Cox 回归分析结果

变量	$\beta$	SE	P	HR(95% CI)
确诊年龄	0.293	0.061	<0.001	1.341(1.190~1.510)
肿瘤长径	0.258	0.058	<0.001	1.294(1.156~1.450)
分化程度	0.142	0.065	0.028	1.153(1.016~1.309)
切缘状况	0.275	0.091	0.002	1.3164(1.102~1.572)
TNM 分期	0.552	0.056	<0.001	1.736(1.556~1.936)

表 5 低发区贲门腺癌患者术后预后影响因素的 Cox 回归分析结果

变量	$\beta$	SE	P	HR(95% CI)
确诊年龄	0.435	0.105	<0.001	1.346(1.090~1.661)
家族史	0.297	0.107	0.006	1.338(1.084~1.651)
切缘状况	0.490	0.164	0.003	1.632(1.183~2.251)
TNM 分期	0.658	0.094	<0.001	1.930(1.604~2.323)

### 3 讨论

肿瘤发生发展是复杂的多步骤过程,受遗传和环境的交互作用<sup>[7]</sup>。很多研究<sup>[8]</sup>表明肿瘤家族史阳性是肿瘤恶性程度的指标。有研究<sup>[9]</sup>结果显示肿瘤家族史阳性的食管癌患者生存状况好于阴性患者。本研究结果也显示,在高发区,家族史不是 GCA 患者术后预后的独立影响因素;但在低发区,家族史阳性是 GCA 患者术后预后的保护性因素。这一发现与大家认为家族史阴性患者总体遗传作用、环境作用、心理作用(恐惧、担忧等)等明显小于

家族史阳性患者,因而预后可能好于家族史阳性患者的假设刚好相反。该结果提示在高、低发区家族史阳性所代表的实际意义可能不同,高发区家族史阳性是遗传和环境因素共同作用的结果,而低发区环境因素的作用很弱,所以高发区家族史存在更高的假阳性。导致高发区家族史假阳性的混杂因素的作用到底有多大,进一步了解患者的分子变化特征,进行分子分型将有助于揭示这一现象的机制<sup>[10]</sup>。另外,家族史阳性患者能更好更积极地了解 GCA,并重视疾病的发生和发展,做好预防、早期筛查、早期诊断、积极治疗等,同时在生活中也能注意饮食习惯,不喝酒吸烟、不吃过咸过烫食物、多吃瓜果、有良好的作息习惯、适当锻炼等,这些也可能导致家族史阳性患者的术后预后好于阴性者。

综上所述,本研究结果提示家族史阳性的 GCA 患者术后预后状况优于阴性患者;高发区有明显家族史的人们更要特别注意饮食和生活习惯,更要定期做早期筛查。

### 参考文献

- [1] LI JY, CHEN ZJ, LI GY, et al. A case control study of cancer of the esophagus and gastric cardia in Linxian [J]. Int J Cancer, 1989, 43(5): 755
- [2] WANG LD, ZHOU Q, YANG CS, et al. Esophageal and gastric cardia epithelial cell proliferation in northern Chinese subjects living in a high-incidence area [J]. J Cell Biochem Suppl, 1997, 67(S28/29): 159
- [3] 王立东, 杜丹凤, 宋昕, 等. 食管癌“环境-遗传-基因互作”组学研究: 核黄素、核黄素转运基因 2 和 NOTCH1-p53-Rb 互作关系 [J]. 郑州大学学报(医学版) 2018, 53(1): 1
- [4] 杨霞, 王建坡, 王立东, 等. 家族史、BMI、吸烟、饮酒与贲门癌发病风险及预后的关系 [J]. 郑州大学学报(医学版) 2013, 48(1): 124
- [5] 王立东. 河南食管癌研究的理解和思考 [J]. 郑州大学学报(医学版) 2006, 41(1): 1
- [6] 河南医学院. 食管癌 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1983: 36
- [7] 张连群, 范宗民, 孔国强, 等. 河南省贲门癌高/低发区贲门腺癌家族史病例对照研究 [J]. 中国肿瘤学杂志, 2010, 16(5): 362
- [8] 闫二帅, 赵宝生, 刘尚国, 等. 遗传因素在豫北地区食管癌中的作用分析 [J]. 现代肿瘤医学 2018, 26(21): 3418
- [9] 周福有, 王建坡, 王立东, 等. 食管癌高发区食管癌患者遗传易感性对生存期的影响 [J]. 实用医学杂志, 2010, 26(4): 675
- [10] 胡守佳, 宋昕, 王立东, 等. 农村和城市食管鳞癌患者生存影响因素对比分析 [J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(15): 773

(2018-12-17 收稿 责任编辑王 曼)