

## II/III 型胃食管结合部腺癌淋巴结转移的影响因素及其对预后的影响



高军, 李富良, 何旭

十堰市中医医院普外科 (湖北十堰 442012)

**【摘要】** 目的 探索 II/III 型胃食管结合部腺癌 (AEG) 淋巴结转移的影响因素及其对患者预后的影响。方法 回顾性分析 2010 年 1 月至 2013 年 1 月期间十堰市中医医院收治的 49 例 II/III 型 AEG 患者的临床病理学资料。AEG 淋巴结转移影响因素的单因素和多因素分析分别采用成组  $\chi^2$  检验和非条件 logistic 回归模型; 淋巴结转移对患者预后的影响分析采用 log-rank 检验。结果 多因素非条件 logistic 回归分析结果显示, 肿瘤直径 ( $P=0.014$ )、浸润深度 ( $P=0.016$ )、脉管癌栓 ( $P=0.020$ ) 和分化程度 ( $P<0.001$ ) 均是淋巴结转移的影响因素。无淋巴结转移的 II/III 型 AGE 患者的生存情况优于淋巴结转移者 ( $P=0.005$ )。结论 肿瘤直径、侵犯深度、分化程度和脉管癌栓是影响 II/III 型 AEG 患者淋巴结转移的独立危险因素, 且淋巴结转移与患者的不良预后有关。

**【关键词】** 胃食管结合部腺癌; 淋巴结转移; 预后

### Influencing factors of lymph node metastasis and its effect on prognosis for patients with type / gastroesophageal junctional adenocarcinoma

GAO Jun, LI Fuliang, HE Xu

Department of General Surgery, Shi Yan Hospital of Traditional Chinese, Shiyan, Hubei 442012, P. R. China

Corresponding author: GAO Jun, Email: bluexiao2018@163.com

**【Abstract】 Objective** To explore the influencing factors of lymph node metastasis of type II/III gastroesophageal junction adenocarcinoma (AEG) and its influence on prognosis of this kind of patients. **Methods** The clinical and pathological data of 49 patients with type II/III AEG who admitted to Shiyan Hospital of Traditional Chinese from January 2010 to January 2013 were retrospectively analyzed. Univariate and multivariate analyses of factors affecting lymph node metastasis of AEG were performed by using a chi-square test and an unconditional logistic regression model; the effect of lymph node metastasis on the prognosis of patients with type II/III AEG was performed by log-rank test. **Results** Multivariate unconditional logistic regression analysis showed that, tumor diameter ( $P=0.014$ ), depth of invasion ( $P=0.016$ ), vascular tumor thrombus ( $P=0.020$ ), and degree of differentiation ( $P<0.001$ ) were all influencing factors of lymph node metastasis. Patients with type II/III AGE without lymph node metastasis had better survival than those with lymph node metastasis ( $P=0.005$ ). **Conclusion** Tumor diameter, depth of invasion, degree of differentiation, and vascular tumor thrombus are independent risk factors for lymph node metastasis for patients with type II/III AEG, and lymph node metastasis is associated with poor prognosis.

**【Keywords】** adenocarcinoma of gastroesophageal junction; lymph node metastasis; prognosis

胃食管结合部腺癌 (adenocarcinoma of the esophagogastric junction, AEG) 患者的发病率在过去的几十年中一直在升高<sup>[1-3]</sup>, 同时 AEG 被认为是一种特殊类型的消化道肿瘤<sup>[4-5]</sup>, 主要是其血行转移和淋巴侵犯出现得较早, 即使通过手术、化疗等治

疗手段, AEG 患者的 5 年生存率也较低<sup>[6-7]</sup>。手术治疗被认为是治疗 AEG 患者最佳的方法<sup>[8-10]</sup>。关于 AEG 的分型, 目前最认可的是 Siewert 分型, I 型肿瘤位于食管胃结合部 (the esophagogastric junction, EGJ) 上方 1~5 cm, II 型肿瘤位于 EGJ 上方 1 cm (含 1 cm) 到下方 2 cm (含 2 cm) 之间, III 型肿瘤位于 EGJ 下方 2~5 cm<sup>[11]</sup>。由于肿瘤位置的特异性, AEG 的生物学行为与其他肿瘤不同, 尤其是

淋巴结转移出现得较早,但是关于淋巴结的清扫范围仍有争议<sup>[12-13]</sup>。近年来随着微创理念和快速康复外科的兴起,能够对 AEG 患者的淋巴结清扫达到精准治疗,是提高患者生存质量的重要手段。由于笔者所在单位科室属于普外科,只能对 Siewert II/III 型的患者进行手术和治疗,因此本研究主要分析 Siewert II/III 型(后文直接简称 II/III 型)AEG 淋巴结转移的危险因素,以争取为这类患者的治疗提供一定的理论指导。

## 1 资料和方法

### 1.1 纳入和排除标准

纳入标准:①患者均经病理学检查证实为 AEG II/III 型;②接受手术切除,且行 D2 淋巴结清扫。排除标准:①患者术前已行新辅助化疗;②有同时或异时的多原发性肿瘤或者患者多处转移而无法行根治术;③伴随其他较严重的疾病;④出现恶病质、大出血等严重并发症。

### 1.2 临床资料

回顾性收集 2010 年 1 月至 2013 年 1 月期间十堰市中医医院收治的 49 例 II/III 型 AEG 患者的临床病理学资料。男 43 例,女 6 例;年龄 40~76 岁,中位年龄为 62 岁,其中 <60 岁者 21 例,≥60 岁者 28 例;肿瘤直径 1~9 cm,平均 4.0 cm,其中 <2 cm 者 5 例,≥2 cm 者 44 例;II 型 36 例,III 型 13 例;大体形态:隆起型 5 例,扁平型 4 例,凹陷型 40 例;手术方式:近端胃切除 18 例,全胃切除 31 例;浸润深度(T 分期):T1 期 4 例,T2 期 5 例,T3 期 22 例,T4 期 18 例;N 分期:N0 期 17 例,N1 期 8 例,N2 期 7 例,N3 期 17 例;均未发生远处转移(M0 期);TNM 分期:I 期 9 例,II 期 15 例,III 期 25 例;有癌结节 1 例,无癌结节 48 例;有脉管癌栓 24 例,无脉管癌栓 25 例;分化程度:分化 24 例(高分化 11 例,中等分化 13 例),未分化 25 例(差分化 21 例,黏液细胞癌 3 例,印戒细胞癌 1 例);合并高血压 18 例,合并糖尿病 9 例。术前所有患者均行胃镜、CT、腹部超声和上消化道造影检查,并经术后病理学检查证实为 Siewert II/III 型 AEG。所有的患者均行 D2 淋巴结清扫,并且淋巴结清扫数目≥15 枚。在淋巴结清扫过程中,淋巴结清扫平均数目为 17 枚(6~31 枚),阳性淋巴结数平均为 4 枚(2~12 枚)。其中,<60 岁者的淋巴结清扫平均数目为 18 枚(9~29 枚),阳性淋巴结数平均为 7 枚(4~11 枚);≥60 岁患者的淋巴结平均清扫数目为 19 枚(11~31 枚),阳性淋巴结平均数

为 9 枚(2~11 枚)。男性患者的淋巴结清扫平均数目为 19 枚(11~26 枚),阳性淋巴结数平均为 8 枚(3~10 枚);女性患者淋巴结平均清扫数目为 15 枚(6~24 枚),阳性淋巴结平均数为 6 枚(3~12 枚)。II 型 AEG 患者的淋巴结清扫平均数目为 18 枚(7~24 枚),阳性淋巴结数平均为 8 枚(5~11 枚);III 型 AEG 患者的淋巴结平均清扫数目为 16 枚(5~28 枚),阳性淋巴结平均数为 7 枚(4~12 枚)。所有的患者签署知情同意书。

### 1.3 随访

TNM 分期根据“国际抗癌联盟”<sup>[14]</sup>建议的指南为依据。术后对所有纳入患者进行随访,随访方式为门诊复查或电话随访等,总生存期指患者手术至死亡或随访截止的时间,随访截止时间 2018 年 1 月 1 日。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析。淋巴结转移危险因素的单因素分析采用成组  $\chi^2$  检验,多因素分析采用非条件 logistic 回归模型;采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,生存曲线比较采用 log-rank 检验。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 淋巴结转移的影响因素分析

**2.1.1 单因素分析** 49 例 II/III 型 AGE 患者中,有 32 例发生淋巴结转移,占 65.3%。单因素分析结果显示,II/III 型 AGE 淋巴结转移的影响因素包括:肿瘤直径( $P=0.001$ )、T 分期( $P<0.001$ )、脉管癌栓( $P=0.009$ )和分化类型( $P=0.027$ ),肿瘤直径≥2 cm 相对于 <2 cm 者,脉管癌栓阳性相对于阴性者,未分化型相对于分化型者,前者的淋巴结转移率均较高,且 T 分期越晚,淋巴结转移率越高;但淋巴结转移与患者的性别、年龄、肿瘤位置、大体形态、手术方式、TNM 分期及癌结节情况均无关( $P>0.05$ ),具体见表 1。

**2.1.2 多因素非条件 logistic 回归分析** 根据单因素分析结果和专业背景知识,选择纳入多因素分析模型的变量。多因素非条件 logistic 回归分析结果显示,肿瘤直径( $P=0.014$ )、T 分期( $P=0.016$ )和脉管癌栓( $P=0.020$ )和分化程度( $P<0.001$ )均是淋巴结转移的影响因素,肿瘤直径≥2 cm 相对于 <2 cm 者、T3+T4 期相对于 T1+T2 期者,有脉管癌栓相对于无脉管癌栓者,前者的淋巴结转移率较高。具体见表 2。

### 2.2 淋巴结转移与 II/III 型 AGE 患者预后的影响

表 1 II/III 型 AGE 患者淋巴结转移的影响因素的单因素分析结果

临床病理学特征	总例数	淋巴结转移例数 (%)	$\chi^2$ 值	P 值	临床病理学特征	总例数	淋巴结转移例数 (%)	$\chi^2$ 值	P 值
年龄 (岁)					浸润深度 (T 分期)				
<60	21	14 (66.7)	0.030	0.862	T1	4	0 (0)	28.016	<0.001
$\geq 60$	28	18 (64.3)			T2	5	0 (0)		
性别				T3	22	15 (68.2)			
男	43	29 (67.4)	0.707	0.400	T4	18	17 (94.4)		
女	6	3 (50)							
肿瘤直径 (cm)					TNM 分期				
<2	5	0	10.481	0.001	I 期	9	4 (44.45)	0.518	0.772
$\geq 2$	44	32 (72.7)			II 期	15	10 (66.67)		
肿瘤位置					III 期	25	18 (72.00)		
II	36	23 (63.9)	0.729	0.120	癌结节			0.542	0.461
III	13	9 (69.2)			无	48	31 (64.6)		
大体形态					有	1	1 (100)		
隆起型	5	3 (60)	3.319	0.190	脉管癌栓			6.747	0.009
扁平型	4	1 (25)			阳性	24	20 (83.3)		
凹陷型	40	28 (70)			阴性	25	12 (48.0)		
手术方式					分化类型			4.864	0.027
近端胃切除	18	12 (66.7)	分化	24	12 (50.0)				
全胃切除	31	20 (64.5)	0.023	0.879	未分化	25	20 (80.0)		

表 2 II/III 型 AGE 淋巴结转移危险因素多因素分析

变量	$\beta$ 值	SE	Wald $\chi^2$ 值	OR 值	OR 95% CI	P 值
肿瘤直径 (<2 cm)	3.652	1.456	6.290	3.345	1.281 ~ 8.737	0.014
分化程度 (分化)	1.135	0.689	3.759	3.759	0.986 ~ 14.656	0.051
脉管癌栓 (无脉管癌栓)	1.647	0.707	5.423	5.189	1.298 ~ 20.745	0.020
T 分期 (T1+T2 期)	1.829	0.713	5.545	5.217	1.394 ~ 22.613	0.019

括号内为对照

log-rank 检验结果显示, 无淋巴结转移的 II/III 型 AGE 患者的生存情况优于淋巴结转移者 ( $\chi^2=7.787, P=0.005$ ), 见图 1。

### 3 讨论

由于快速康复外科的发展, 准确评估淋巴结转移能够为手术切除范围和治疗提供较大的指导。本研究回顾性分析了 49 例 Siewert II/III 型 AEG 患者的临床病理学特征特点, 并探索了淋巴结转移的危险因素, 结果发现, 肿瘤直径、T 分期、分化程度和脉管癌栓是淋巴结转移的危险因素。Nomura 等<sup>[15]</sup>指出, 侵犯黏膜层的胃癌的淋巴结转移发生率 (1% ~ 6%) 低于黏膜下癌 (14% ~ 25%), 但是这仅限于早期胃癌。本研究结果表明, T1 期 II/III 型 AEG 患者的淋巴结转移率为 0, 低于进展期胃癌,

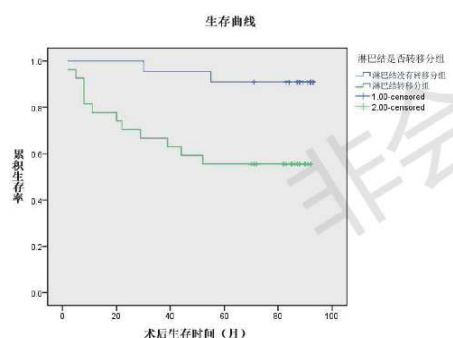


图 1 示淋巴结转移阳性和阴性 II/III 型 AGE 患者的生存曲线

与其他研究结果相类似<sup>[16]</sup>。Yasuda 等<sup>[17]</sup>指出, 肿瘤侵犯的深度小于  $\leq 0.3$  mm 时, 患者并没有出现淋巴结转移; 肿瘤侵犯深度为 0.3 ~ 1 mm 和  $>1$  mm 时, 淋巴结转移率分别为 14% 和 19%, 这可能的原因

是, 黏膜下层有更多的淋巴和血管暴露, 癌细胞有更多的机会侵犯, 然后导致淋巴结转移。

分化类型决定肿瘤的生物行为, 低分化类型有更高的淋巴结转移率, 原因是因为, 低分化类型的肿瘤有更高的异质性, 导致更高的肿瘤侵犯行为。另外本研究还表明, 24 例脉管癌栓患者中有 20 例出现淋巴结转移, 淋巴结转移率高于未发生脉管癌栓者, 其原因可能是, 由于脉管癌栓有内皮细胞, 而内皮细胞由毛细淋巴基底膜和外膜细胞组成, 淋巴毛细血管比毛细血管有更高的通透性, 使他们更容易发生淋巴结转移。脉管癌栓在手术前是较难诊断的, 所以其他的影响淋巴结转移的危险因素, 包括肿瘤直径、组织学类型和侵犯深度能够提供相对有价值的信息。

有研究<sup>[18]</sup>指出, 肿瘤直径也是影响 AEG 淋巴结转移的危险因素。当肿瘤直径小于 1 cm 时, 淋巴结转移率为 2.8%, 而肿瘤直径为 1.1 ~ 2.0 cm 或大于 2.0 cm 时, 淋巴结转移率分别增加到 7.0% 和 19.4%<sup>[19]</sup>。本研究结果表明, 肿瘤直径是影响淋巴结转移的独立的风险因素。然而, 由于本研究的样本量较小, 尚需要更高质量和大样本研究去证实研究结论。

术后 AEG 患者的 5 年生存率为 18% ~ 50%<sup>[20]</sup>, 淋巴结转移是影响 AEG 患者预后的非常重要的一项因素<sup>[21]</sup>。本研究的随访结果显示, 没有淋巴结转移患者的生存情况较有淋巴结转移患者好, 且有相关研究者<sup>[22]</sup>指出, AEG 患者术后的平均存活时间与淋巴结清扫的数量无关, 但与患者的 pN 分期相关。然而, Matsuda 等<sup>[23]</sup>指出, 淋巴结转移的数量和转移的站是 AEG 患者术后预后的重要影响因素, 淋巴结转移的数量和侵犯淋巴结站数量多者, 5 年生存率较低。还有其他国内外研究<sup>[24-25]</sup>也表明, 淋巴结侵犯数量和侵犯淋巴结范围是影响预后的重要因素。

对于 Siewert II / III 型 AGE, 手术方法的适当选择依赖于准确评估肿瘤的浸润深度、组织学类型和术前淋巴结转移的数量及范围。通过 CT 或超声内镜可以实现这一评估, 如果有必要进行活检, 才能制定一个合理的手术方法。而对于有高危因素的患者需行根治性全胃切除术和标准 D2 淋巴结切除术。

本研究结果表明, 肿瘤直径、T 分期、分化程度和脉管癌栓是 II / III 型 AEG 患者淋巴结转移的影响因素, 且淋巴结没有发生转移患者的生存情况优于发生淋巴结转移患者。但本研究存在以下研究局

限: 首先本研究的样本量较小, 需要更多的高质量的研究或随机对照试验进一步探索 II / III 型 AEG 淋巴结转移的危险因素及其预后; 此外, 本研究可能有其他潜在的混杂因素, 可能对研究结果造成一定的影响。

#### 参考文献

- Mullen JT, Kwak EL, Hong TS. What's the best way to treat GE junction tumors? Approach Like Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(12): 3780-3785.
- Deans C, Yeo MS, Soe MY, *et al.* Cancer of the gastric cardia is rising in incidence in an Asian population and is associated with adverse outcome. *World J Surg*, 2011, 35(3): 617-624.
- Steevens J, Botterweck AA, Dirx MJ, *et al.* Trends in incidence of oesophageal and stomach cancer subtypes in Europe. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 22(6): 669-678.
- Zhang H, Shang X, Chen C, *et al.* Lymph node ratio-based staging system as an alternative to the current TNM staging system to assess outcome in adenocarcinoma of the esophagogastric junction after surgical resection. *Oncotarget*, 2016, 7(45): 74337-74349.
- Turkington RC, Parkes E, Kennedy RD, *et al.* Clinical tumor staging of adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *J Clin Oncol*, 2015, 33(9): 1088.
- Zheng Z, Cai J, Yin J, *et al.* Transthoracic versus abdominal-transhiatal resection for treating Siewert type II / III adenocarcinoma of the esophagogastric junction: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(10): 17167-17182.
- Hasegawa S, Yoshikawa T, Rino Y, *et al.* Priority of lymph node dissection for Siewert type II / III adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(13): 4252-4259.
- Matsuda T, Takeuchi H, Tsuwano S, *et al.* Optimal surgical management for esophagogastric junction carcinoma. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 62(9): 560-566.
- Matsuda T, Kurokawa Y, Yoshikawa T, *et al.* Clinicopathological characteristics and prognostic factors of patients with Siewert type II esophagogastric junction carcinoma: a retrospective multicenter study. *World J Surg*, 2016, 40(7): 1672-1679.
- Mullen JT, Kwak EL, Hong TS. What's the Best Way to Treat GE Junction Tumors? Approach Like Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(12): 3780-3785.
- Matsuda T, Kurokawa Y, Yoshikawa T, *et al.* Clinicopathological characteristics and prognostic factors of patients with Siewert type II esophagogastric junction carcinoma: a retrospective multicenter study. *World J Surg*, 2016, 40(7): 1672-1679.
- Ito H, Inoue H, Odaka N, *et al.* Clinicopathological characteristics and optimal management for esophagogastric junctional cancer; a single center retrospective cohort study. *J Exp Clin Cancer Res*, 2013, 32: 2.
- Hosokawa Y, Kinoshita T, Konishi M, *et al.* Clinicopathological features and prognostic factors of adenocarcinoma of the esophagogastric junction according to Siewert classification: experiences at a single institution in Japan. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(2): 677-683.
- Washington K. 7<sup>th</sup> edition of the AJCC cancer staging manual:



- stomach. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(12): 3077-3079.
- 15 Nomura S, Kaminishi M. Surgical treatment of early gastric cancer. *Dig Surg*, 2007, 24(2): 96-100.
  - 16 Duan XF, Yue J, Tang P, *et al*. Lymph node dissection for Siewert II esophagogastric junction adenocarcinoma: a retrospective study of 3 surgical procedures. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(7): e6120.
  - 17 Yasuda K, Shiraishi N, Suematsu T, *et al*. Rate of detection of lymph node metastasis is correlated with the depth of submucosal invasion in early stage gastric carcinoma. *Cancer*, 1999, 85(10): 2119-2123.
  - 18 Zheng Z, Yin J, Wu HW, *et al*. Explored risk factors for lymph node metastasis with Siewert II / III adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *Anticancer Res*, 2017, 37(8): 4605-4610.
  - 19 Kofoed SC, Muhic A, Baeksgaard L, *et al*. Survival after adjuvant chemoradiotherapy or surgery alone in resectable adenocarcinoma at the gastro-esophageal junction. *Scand J Surg*, 2012, 101(1): 26-31.
  - 20 Kofoed SC, Muhic A, Baeksgaard L, *et al*. Survival after adjuvant chemoradiotherapy or surgery alone in resectable adenocarcinoma at the gastro-esophageal junction. *Scand J Surg*, 2012, 101(1): 26-31.
  - 21 Wu XN, Liu CQ, Tian JY, *et al*. Prognostic significance of the number of lymph nodes examined in node-negative Siewert type II esophagogastric junction adenocarcinoma. *Int J Surg*, 2017, 41: 6-11.
  - 22 Sasic L, Blank S, Weichert W, *et al*. Prognostic impact of lymph node involvement and the extent of lymphadenectomy (LAD) in adenocarcinoma of the esophagogastric junction (AEG). *Langenbecks Arch Surg*, 2013, 398(7): 973-981.
  - 23 Matsuda T, Kurokawa Y, Yoshikawa T, *et al*. Clinicopathological characteristics and prognostic factors of patients with Siewert type II esophagogastric junction carcinoma: a retrospective multicenter study. *World J Surg*, 2016, 40(7): 1672-1679.
  - 24 Wu XN, Liu CQ, Tian JY, *et al*. Prognostic significance of the number of lymph nodes examined in node-negative Siewert type II esophagogastric junction adenocarcinoma. *Int J Surg*, 2017, 41: 6-11.
  - 25 Steup WH, De Leyn P, Deneffe G, *et al*. Tumors of the esophagogastric junction. Long-term survival in relation to the pattern of lymph node metastasis and a critical analysis of the accuracy or inaccuracy of pTNM classification. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996, 111(1): 85-94.

收稿日期: 2018-06-05 修回日期: 2018-09-11

本文编辑: 罗云梅