

贲门癌瘤体最长直径与临床病理特征的关系及其对患者生存期的影响

陈 曦¹, 范宗民¹, 蔺红丽^{1,2}, 崔纪丽^{1,2}, 刘亚丽^{1,2}, 陈莉莎^{1,2}, 宋 昕¹, 王 苒¹, 李 贝¹, 黄浦慧³, 王立东^{1,2}

Relationship between Cardia Tumors with A Maximum Diameter and Clinicopathological Features and Impact of Tumors on Survival

CHEN Xi¹, FAN Zongmin¹, LIN Hongli^{1,2}, CUI Jili^{1,2}, LIU Yali^{1,2}, CHEN Lisha^{1,2}, SONG Xin¹, WANG Ran¹, LI Bei¹, HUANG Puhui³, WANG Lidong^{1,2}

1.He'nan Key Laboratory for Esophageal Cancer Research The First Affiliated Hospital and Basic Medical College, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; 2.Cancer Research Center, Xinxiang Medical University; 3.San Quan Medical College
Corresponding Author: WANG Lidong, E-mail: ldwang2007@126.com

Abstract: Objective To investigate the relationship between the maximum tumor diameter (MTD) and lymph node metastasis, cancer cell invasion and differentiation degree, and the effects of MTD on the survival of gastric cardia adenocarcinoma (GCA), and to improve TNM staging of GCA. **Methods** MTD was examined in resected GCA specimens from 4 826 cases with GCA. All of 1 756 cases were follow-up by interview and questionnaires at home and (or) telephone communication. Kaplan-Meier, Log-rank test and Cox proportional hazard model was used to analyze the difference of survival. **Results** The mean and the median MTD of 4 826 cases were (5.6±2.3) cm and 5.0 cm (0.5-18.0 cm), respectively. Based on MTD, GCA patients were divided into four groups (MTD < 3 cm, ≥3-6 cm, ≥6-9 cm, ≥9 cm). With MTD increasing, the positive rate of lymph node metastasis, and the invasion depth became increased significantly ($r=0.254$ and $0.102, P<0.05$), but differentiation degree decreased gradually ($r=0.069, P<0.05$); Furthermore, the five-year survival rate was lower significantly ($P<0.05$). It was noteworthy that, even in GCA patients with negative lymph node metastasis, the increased MTD was related to the shorter five-year survival. Cox multivariate survival analysis found that MTD, lymph node metastasis, cancer cell invasion and differentiation degree were independent factors for the prognosis. **Conclusion** Lymph node metastasis, cancer cell invasion and differentiation degree were independent risk factors for the prognosis of GCA.

Key words: Gastric cardia carcinoma; Maximum tumor diameter; Infiltration; Lymph node metastasis; Differentiation

摘 要: 目的 探讨贲门癌瘤体最长直径 (maximum tumor diameter, MTD) 与浸润程度、淋巴结转移和分化程度的关系及其对患者生存期的影响, 为贲门癌临床病理TNM分期提供依据。 **方法** 测量4826例手术治疗的贲门癌患者MTD, 分析MTD与肿瘤浸润程度、淋巴结转移和分化程度的关系; 对其中1 756例患者进行入户问卷调查、和(或)电话随访, 采用Kaplan-Meier法计算其生存期并绘制生存曲线, Log rank检验分析组间生存期的差异, Cox比例风险回归模型分析MTD对患者生存期的影响。 **结果** 4 826例贲门癌患者平均MTD为 (5.6±2.3) cm, MTD中位数为5.0 cm (0.5~18.0 cm)。依MTD长度, 将贲门癌患者分为四组 (MTD<3 cm、3~6 cm、≥6~9 cm、≥9 cm)。随MTD增长, 患者淋巴结转移阳性率明显升高 ($r=0.254, P<0.05$), 浸润程度逐渐加深 ($r=0.102, P<0.05$), 癌细胞分化程度变差 ($r=0.069, P<0.05$); 5年生存率明显降低 ($P<0.05$)。特别需要指出的是, 随

收稿日期: 2013-06-05; 修回日期: 2013-10-10
基金项目: 国家科技部863重大项目资助 (2012AA02A201, 2012AA02A503)
作者单位: 1. 450052郑州, 河南省食管癌重点开放实验室 郑州大学第一附属医院 郑州大学基础医学院; 2. 新乡医学院癌症研究中心; 3. 三全医学院
通信作者: 王立东, E-mail: ldwang2007@126.com
作者简介: 陈曦 (1987-), 女, 硕士, 主要从事食管和贲门癌变机制与防治研究

MTD增长, 淋巴结转移阴性组患者5年生存率也明显降低。Cox多因素生存分析发现, MTD、淋巴结转移、浸润程度和分化程度是影响贲门癌患者预后的独立因素。 **结论** 贲门癌MTD与淋巴结转移、肿瘤细胞浸润程度和分化程度密切相关; 是影响贲门癌患者预后的独立因素。

关键词：贲门癌；肿瘤最长直径；浸润程度；淋巴结转移；分化程度

中图分类号：R735.1; R735.2 **文献标识码：**A

0 引言

贲门癌(gastric cardia adenocarcinoma, GCA)是我国北方最常见的恶性肿瘤之一，其显著的流行病学特征是与食管癌地域分布的一致性，在食管癌高发区因上消化道梗阻为主要表现的肿瘤中，食管癌约占60%，其余为贲门癌^[1]。上世纪80年代以前，贲门癌被归为食管癌。而西方国家，将贲门癌归为食管胃交界部腺癌（Ⅱ型）^[2-3]。国内外至今尚无贲门癌统一的临床病理分型标准，临床上多借鉴食管或胃癌的TNM病理分期标准。目前食管或胃癌的TNM分期以肿瘤的浸润程度、淋巴结转移、远处器官转移三项指标划分肿瘤生长扩张的严重程度。但肿瘤的扩张性生长不仅表现在浸润程度、淋巴结转移、远处转移等指标上，肿瘤最长直径也在一定程度上反映了肿瘤在平面水平扩张性生长的特殊方式。近年的研究提示肿瘤大小（直径）可能与肿瘤淋巴结转移和预后有关，但因样本量较小等尚无一致认可的结论^[4-5]。本研究旨在通过对4 826例贲门癌瘤体最长直径（maximum tumor diameter,MTD）的测量，进一步结合贲门癌生存期，阐明MTD与浸润程度、淋巴结转移和分化程度的关系及其对贲门癌患者生存和预后的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

4 826例贲门癌患者来自河南省食管癌生物样品信息资料库，均为1973—2012年间经病理确诊为贲门腺癌并行贲门癌根治术的患者。其中男3 741例（中位诊断年龄62岁，年龄范围22~87岁），女1 085例（中位诊断年龄61岁，年龄范围23~85岁），男女比值为3.5:1。

1.2 研究方法

1.2.1 肿瘤最长直径的测量

测量方法：将手术切除的贲门癌标本沿非肿瘤侧剪开，平铺固定在平板上，充分完整地暴露肿瘤，黏膜面朝上，用标尺测量肿瘤各曲度直径，选肿瘤最长直径做为肿瘤长径。

1.2.2 问卷调查和生存随访

对4 826例贲门癌患者中1 756例家庭住址准确、联系电话清楚的患者，采用入户问卷调查和

（或）电话随访记录患者的基本信息和生存状况。随访时间从手术当日起，截至2012年12月8日。

1.3 统计学方法

所有数据采用SPSS 17.0进行统计学分析。计数资料采用 χ^2 检验；计量资料用秩和检验；关联性分析用Spearman秩相关；生存率根据Kaplan-Meier法计算，并用Log rank检验分析组间生存率的差异；采用Cox比例风险回归模型对影响贲门癌患者预后的多因素进行分析。检验水准： $\alpha < 0.05$ 。

2 结果

2.1 肿瘤长径、浸润程度和淋巴结转移、分化程度的关系

4 826例患者的MTD平均数和中位数分别为(5.6±2.3cm)、5.0 cm(0.5 ~ 18.0 cm)。依MTD长度，将贲门癌患者分为四组（MTD < 3 cm、3 ~ 6 cm、≥6 ~ 9cm、≥9 cm），随着MTD的增长，患者淋巴结转移阳性率逐渐升高（ $r=0.254$, $P=4.0E-72$ ），浸润程度也逐渐加深（ $r=0.102$, $P=1.2E-12$ ）。4 079例分化程度明确的患者分析发现，随着MTD增长，癌细胞分化程度变差（ $r=0.069$, $P < 0.05$ ），见表1、2。

2.2 肿瘤长径、浸润程度及淋巴结转移对患者生存期的影响

4 826例患者中家庭住址准确、联系电话清楚的患者有1 756例，成功随访1 668例，随访率为95%。该组患者的5年生存率为40%，中位生存期为4.31年。Log rank检验显示：MTD、淋巴结转移、浸润程度和分化程度等因素均明显影响食管癌患者生存期。

随着MTD的增长，患者生存率明显下降（ $P=3.3E-24$ ），见图1。淋巴结转移阴性患者的生存期随着MTD的增加逐渐下降，阳性患者与之相同且预后更差（ $P=8.5E-5$ 、 $P=1.4E-9$ ），见图2。随着浸润程度的增加，患者生存期也逐渐下降，且患者的肿瘤浸润程度分别在T1~4的情况下，随着MTD的增加，患者的生存率也逐渐下降（ $P=0.036$ 、 $P=1.3E-7$ 、 $P=1.5E-4$ 、 $P=2.7E-9$ ），见图3。分化程度较差的患者预后也明显较分化程度好的患者差（ $P=1.4E-9$ ），见图4。

1 454例各项资料均齐全的病例，经Cox风险回归模型分析，结果表明肿瘤长径、TNM分期和分化程度是影响贲门癌患者预后的独立因素（ $P < 0.05$ ），见表3。MTD越长，患者生存期越差。

表1 贲门癌MTD与浸润程度、淋巴结转移的比较

Table1 Comparison of MTD with infiltration and lymph node metastasis of GCA

MTD (cm)	N0					N1				
	<i>n</i> (%)	T1 (%)	T2 (%)	T3 (%)	T4 (%)	<i>n</i> (%)	T1 (%)	T2 (%)	T3 (%)	T4(%)
<3	223(13.9)	89(70.6)	66(15.2)	55(7.6)	13(4.0)	91(2.8)	5(45.5)	20(3.6)	38(2.5)	28(2.5)
3-6	895(55.8)	36(28.6)	229(52.6)	419(58.3)	211(64.9)	1 502(46.6)	6(54.5)	230(40.9)	732(47.8)	534(47.8)
≥6-9	407(25.4)	1(0.8)	114(26.2)	204(28.4)	88(27.1)	1 224(38.0)	0	239(42.5)	583(38.1)	402(36.0)
≥9	80(5.0)	0	26(6.0)	41(5.7)	13(4.0)	404(12.5)	0	73(13.0)	178(11.6)	153(13.7)
χ^2		159.072	16.656	7.604			49.997	8.668	2.976	
<i>P</i>		1.9E-34	0.001	0.055			8.0E-11	0.034	0.395	

Notes: MTD: maximum tumor diameter

表3 贲门癌患者的病理多因素生存分析

Table3 Multivariate analysis of pathology variables for the survival of patients with GCA

Characteristic	<i>n</i>	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>HR</i>	95% <i>CI</i>
MTD (cm)				36.249	6.6E-8		
<3	100					1	
≥3-6	740	0.304	0.253	1.757	0.185	1.356	0.865-2.125
6-9	488	0.685	0.131	8.662	0.003	1.983	1.257-3.128
≥9	126	0.926	0.131	13.436	2.5E-4	2.525	1.539-4.143
T stage				8.745	0.033		
T1	51					1	
T2	391	1.016	0.471	4.646	0.031	2.762	1.097-6.956
T3	616	0.788	0.470	2.810	0.094	2.199	0.875-5.526
T4	396	0.873	0.473	3.407	0.065	2.395	0.947-6.055
N stage							
N0	507					1	
N1	947	0.791	0.100	62.201	3.1E-15	2.206	1.812-2.685
Differentiation				6.952	0.031		
Well	94					1	
Moderate	744	0.076	0.198	0.148	0.701	1.079	0.732-1.592
Poorly	616	0.292	0.201	2.118	0.146	1.339	0.904-1.985

Notes: *B*: partial regression coefficient *B*; *SE*: standard error; *HR*: hazard ratio, *CI*: confidence intervals

表2 贲门癌MTD与分化程度的比较

Table2 Comparison of MTD with differentiation of GCA

MTD(cm)	Differentiation			
	<i>n</i> (%)	Well (%)	Moderate (%)	Poorly (%)
<3	251(6.2)	40(16.1)	107(5.5)	104(5.5)
3-6	2041(50.0)	146(58.9)	955(49.3)	940(49.7)
≥6-9	1402(34.4)	53(21.4)	733(37.8)	616(32.5)
≥9	385(9.4)	9(3.6)	143(7.4)	233(12.3)
χ^2		6.805	31.327	
<i>P</i>		2.41E-13	7.25E-7	

3 讨论

近年已有多篇关于贲门癌MTD的研究报道^[4-5]，提示MTD与贲门癌预后有关。但是，这些研究或因样本量较小，或因随访时间较短，或因缺乏Cox多因素分析，有关MTD与贲门癌生存关系，特别是MTD与淋巴结转移、浸润程度和分化程度的关系尚无明确的结论。

本研究发现：贲门癌瘤体最长径（MTD）是贲门癌的独立生存影响因素，特别值得指出的是，MTD也能够反映淋巴结转移阴性患者的生存和预后。多因素Cox分析证明MTD、淋巴结转移、瘤细胞浸润程度和分化程度是贲门癌患者独

立预后因素。这些结果进一步说明贲门癌瘤体最长径是影响患者预后的重要因素之一。

本研究的第二个主要发现是：MTD与淋巴结转移、瘤细胞浸润程度和分化程度密切相关。这一结果进一步为贲门癌临床病理分期提供重要客观指标。近年的研究已证明淋巴结转移、瘤细胞浸润程度和分化程度与贲门癌患者生存和预后关系十分密切^[6-8]。但是，这三种重要病理变化指标都依赖于贲门癌术后切除组织大标本的病理检立查，对于非手术治疗的患者和淋巴结转移阴性患者的预后评价受到局限。此外，淋巴结转移的阳性检出率也受到许多人为因素的影响^[9]。临床外科医师的经验是获取可疑转移淋巴结的数量的重要保证。在获取数十枚可疑淋巴结后，正确的临床病理取材和组织学检查是发现转移淋巴结的又一重要保证。很显然，临床病理检查发现转移淋巴结是判断淋巴结转移的金标准，但是，由于外科医师切除或清扫淋巴结的技术或经验的局限，对病理检查未发现淋巴结转移的患者，并不能完全排除患者已发生淋巴结转移的可能。瘤细胞

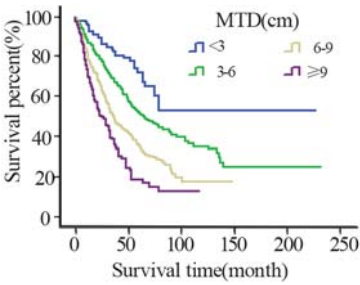


图1 贲门癌患者不同MTD的整体生存曲线
Figure1 Overall survival curves of different MTD

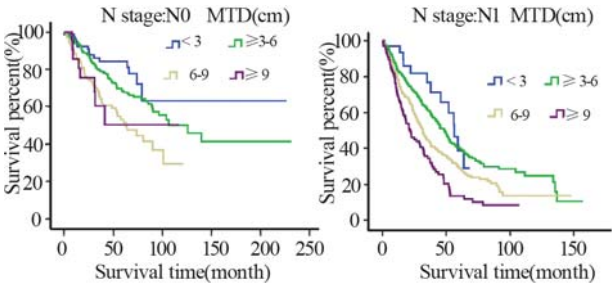


图2 贲门癌患者有无淋巴结转移不同MTD的整体生存曲线
Figure2 Overall survival curves of GCA with different MTD in each N stage

浸润程度和分化程度更多的受到临床病理取材的影响。即使在一张病理切片中也可以观察到不同区域存在不同的浸润深度和癌细胞不同的分化程度。与此相反，瘤体最长径的测量能更客观的反映肿瘤的生物学特性，方法简单，重复性极好，人为判断影响因素轻微，特别是结合目前高精影像学检查，术前即可得到比较明确的判断，并能弥补淋巴结转移和瘤细胞浸润程度因需手术后判断带来的不足，应作为贲门癌临床病理分期、判断预后和治疗方式选择的重要指标之一。

临床病理分期是恶性肿瘤预后和治疗方式选择的重要依据。根据瘤细胞浸润程度（T）淋巴结转移（N）和远处器官转移（M）而确定的TNM分期，即病理分期，已被广泛应用于临床对恶性肿瘤的预后和治疗方式选择的重要标准。遗憾的是，目前尚无贲门癌统一的TNM分期标准。由于解剖部位的特殊性，特别是考虑到贲门癌与食管

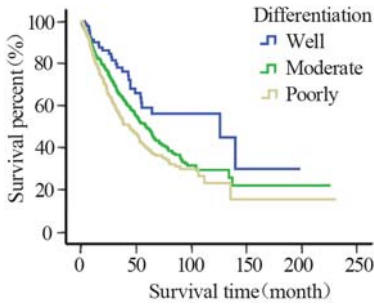


图4 贲门癌患者癌细胞高、中、低分化的整体生存曲线
Figure4 Overall survival curves of GCA with well-, moderate-, and poorly-differentiation

癌高度的地域流行一致性和相似的临床症状，加之上世纪80年代前，临床上把贲门癌归类为食管癌^[10]，目前临床上仍采用食管癌或胃癌的TNM分期标准对贲门癌进行病理分期。很显然，贲门癌在组织起源上和生长方式及治疗措施上均不同于食管癌，而在地域流行特征，主要危险因素等方面，贲门癌又明显不同于胃癌^[1]。有学者提出贲门癌是不同于食管癌和胃远端癌的一种独立的疾病^[1,11]。因此，制定贲门癌独特的病理分期标准是目前贲门癌研究领域的重要研究课题之一。

本研究提示，淋巴结转移、瘤细胞浸润程度和MTD是影响贲门癌的独立因素，据此，笔者提出如下贲门癌临床病理TNM分期设想：贲门癌TNM分期标准：贲门癌的T分级标准：Tis：黏膜内癌；T1a：肿瘤侵及黏膜下层、MTD <3 cm，T1b：肿瘤侵及黏膜下层MTD ≥3 cm；T2a：肿瘤侵及肌层、MTD <6 cm，T2b：肿瘤侵及肌层、MTD ≥6 cm；T3a：肿瘤侵及贲门浆膜、MTD <6 cm，T3b：肿瘤侵及贲门浆膜、MTD 6~9 cm，T3c：肿瘤侵及贲门浆膜、MTD ≥9 cm；T4a：肿瘤侵及邻近器官、MTD <6 cm，T4b：肿瘤侵及邻近器官、MTD 6~9 cm，T4c：肿瘤侵及邻近器官、MTD ≥9cm；贲门癌的N分级标准：N0：无区域淋巴结转移N1：有区域淋巴结转移；贲门癌的M分级标准：M0：无远处转移；M1：有远处转移；贲门癌TNM肿瘤分级标准：0期：Tis N0

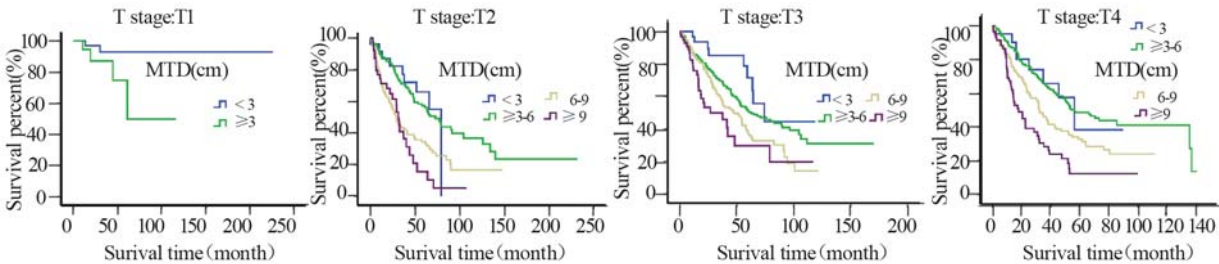


图3 贲门癌患者每层浸润程度不同MTD的整体生存曲线
Figure3 Overall survival curves of GCA with different MTD in each T stage

M0；Ⅰ期：T1a N0 M0；ⅡA期：T1b N0 M0，T2a N0 M0；ⅡB期：T2b N1 M0，T3a N0 M0，T3b N1 M0；Ⅲ期：T3c N1 M0，T4a N Any M0，T4b N Any M0，T4c N Any M0；Ⅳ期：T Any N Any M1；贲门癌临床分期：早期：0期和Ⅰ期；中期：Ⅱ期和Ⅲ期；晚期：Ⅳ期。

综上所述，对贲门癌进行瘤体最长径测量，并根据最长径数值将贲门癌分为4种类型可以反映贲门癌生存和预后，特别是对淋巴结转移阴性患者的预后评价。与淋巴结转移、瘤细胞浸润程度和分化程度一样，MTD为贲门癌预后的独立影响因素，与淋巴结转移、浸润程度和分化程度指标相比，最长径测量更客观，并不受手术治疗的局限和人为经验等因素的影响，测量简便，重复性好，特别是结合高精影像检查，术前或非手术治疗均可获得。据此，作者结合MTD提出贲门癌的独立TNM病理分型建议标准，这一标准尚需更多研究和临床实践证实。

参考文献:

[1] Wang LD, Zheng S.The mechanism of esophagus and gastric cardia change in Henan crowd with high incidence of esophageal cancer[J]. Zhengzhou Da Xue Xue Bao (Yi Xue Ban),2002,37(6):717-29.[王立东,郑树. 河南食管癌高发区人群食管和贲门癌变机制[J].郑州大学学报(医学版),2002,37(6):717-29.]

[2] Siewert JR, Stein HJ.Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction[J]. Br J Surg,1998,85(11):1457-9.

[3] Ichikura T,Chochi K,Sugasawa H,*et al*.Proposal for a new definition

of true cardia carcinoma[J].J Surg Oncol,2007,95(7):561-6.

[4] Fang DK,Wang LJ,Zhang DW,*et al*.Cardia maximum diameter grading and prognosis discussion[J].Zhonghua Zhong Liu Za Zhi,2000,22(2):161-3. [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):161-3.]

[5] Xu Y, Zhu HY,Long ZW,*et al*.Prognosis analysis of adenocarcinoma of gastroesophageal junction[J].Zhongguo Ai Zheng Za Zhi,2010,20(6):446-51.[徐宇,朱蕙燕,龙子雯,等.食管胃结合部腺癌的预后分析[J].中国癌症杂志,2010,20(6):446-51.]

[6] Liu W,Hao XS,Fan Q,*et al*.Cox proportional hazard model analysis of prognosis in patients with carcinoma of esophagus and gastric cardia after radical resection[J].Zhonghua Zhong Liu Za Zhi,2008,30(12):921-5.[刘巍, 郝希山, 范倩, 等. 行根治术治疗食管癌和贲门癌患者的预后分析[J].中华肿瘤杂志,2008,30(12):921-5.]

[7] Zhang M, Li Z, Ma Y,*et al*.Prognostic predictors of patients with carcinoma of the gastric cardia[J]. Hepatogastroenterology,2012, 59(115):930-3.

[8] Zhang YF,Shi J,Yu HP,*et al*.Factors predicting survival in patients with proximal gastric carcinoma involving the esophagus[J]. World J Gastroenterol,2012,18(27):3602-9.

[9] Huang CM,Lin JX,Zheng CH,*et al*.Prognostic impact of dissected lymph node count on patients with node-negative gastric cancer[J].World J Gastroenterol,2009,15(31):3926-30.

[10] Chen ZF.Incidence and geographic of esophagus-gastric junction adenocarcinoma[J].Zhongguo Zhong Liu Lin Chuang,2011,38(1):57-60. [陈志峰.食管-胃交界腺癌地域发病特点与思考[J].中国肿瘤临床,2011,38(1):57-60.]

[11] 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[J].World J Surg,2011,35(3):617-24.

[编辑：黄园玲；校对：周永红]