

影响胃食管结合部腺癌术后患者预后的因素： 一项单中心回顾性研究

张超*, 张方源*, 刘磊, 刘化胜, 王东升, 张宪祥#

青岛大学附属医院, 山东 青岛

收稿日期: 2022年3月24日; 录用日期: 2022年4月18日; 发布日期: 2022年4月26日

摘要

目的: 本研究旨在探究影响根治性手术治疗后的胃食管结合部腺癌患者的预后因素。方法: 通过电话和门诊随访患者, 以患者的一般临床资料为变量进行Kaplan-Meier单因素生存分析。将单因素生存分析具有统计学意义的因素纳入Cox比例风险模型进行多因素生存分析, 并绘制生存曲线。结果: Kaplan-Meier分析结果显示术前新辅助放化疗、病理分化程度、pT分期和pN分期对预后有影响($P < 0.05$), 组间3年累积生存率具有显著差异。Cox多因素生存分析结果显示, 病理分化程度(HR: 4.588/2.263~9.302)、T分期(HR: 2.816/1.700~4.666)和N分期(HR: 4.425/2.276~8.606)是影响AEG患者预后的独立危险因素($P < 0.05$)。结论: 对于病理分化差、高T分期和高N分期的AEG患者, 外科医生应认真制定个体化的综合治疗方案, 对提高AEG患者的预后和生存率具有重要意义。

关键词

胃食管结合部腺癌(AEG), 生存分析, 预后, 生存率, 手术治疗

Factors Influencing Postoperative Prognosis of Patients with Adenocarcinoma of Esophagogastric Junction: A Single-Center Retrospective Study

Chao Zhang*, Fangyuan Zhang*, Lei Liu, Huasheng Liu, Dongsheng Wang, Xianxiang Zhang#

Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Mar. 24th, 2022; accepted: Apr. 18th, 2022; published: Apr. 26th, 2022

*第一作者。

#通讯作者 Email: xianxiang1115@163.com

文章引用: 张超, 张方源, 刘磊, 刘化胜, 王东升, 张宪祥. 影响胃食管结合部腺癌术后患者预后的因素: 一项单中心回顾性研究[J]. 临床医学进展, 2022, 12(4): 3286-3293. DOI: 10.12677/acm.2022.124474

Abstract

Objective: To explore the prognostic factors of patients with adenocarcinoma of esophagogastric junction who underwent radical surgery. **Methods:** We followed up patients by telephone and outpatient clinics, and performed Kaplan-Meier survival analysis using the general clinical data of the patients as variables. The single factor with statistical significance in prognosis was included in the Cox proportional hazards model for multivariate analysis, and drew the survival curve. **Results:** The results of Kaplan-Meier analysis showed that preoperative neoadjuvant chemoradiation, degree of pathological differentiation, pT staging and pN staging have an impact on the prognosis ($P < 0.05$), and the three-year cumulative survival rate between the groups is significantly different. Cox multivariate survival analysis results show that degree of pathological differentiation (HR: 4.588/2.263~9.302), T staging (HR: 2.816/1.700~4.666) and N staging (HR: 4.425/2.276~8.606) are independent risk factors that affect the prognosis of patients with adenocarcinoma of esophagogastric junction ($P < 0.05$). **Conclusion:** For poorly differentiated, high T stage and high N stage adenocarcinoma of esophagogastric junction patients, surgeons should carefully formulate individualized comprehensive treatment plans for them, which is of great significance to improve the prognosis and survival rate of adenocarcinoma of esophagogastric junction patients.

Keywords

Adenocarcinoma of Esophagogastric Junction (AEG), Survival Analysis, Prognosis, Survival Rate, Surgical Treatment

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近年来,全球胃食管交界处腺癌(Adenocarcinoma of esophagogastric junction, AEG)的发病率呈上升趋势[1],吸烟、肥胖和胃食管反流病是 AEG 发病的重要危险因素[2]。AEG 的手术方法一直是争议的焦点之一[3]。目前,全球范围内 AEG 患者的手术方法往往依赖于 Siewert 分期[4]。对于 AEG, TNM 分期是临床最常用的分期方法,也是指导手术的重要因素[5]。在临床中,我们发现这些因素往往对手术后 AEG 患者的预后有一定的影响。因此,本研究利用 AEG 的一些基础临床资料,对接受根治性手术的 AEG 患者进行随访和生存分析。现将结果报告如下:

2. 材料和方法

2.1. 患者信息

研究小组回顾性收集了 2015 年 12 月至 2019 年 12 月在青岛大学附属医院手术治疗的 248 例 AEG 病例的数据。本研究的所有参与者均为成年人。我们的研究已获得青岛大学附属医院伦理委员会的审批。纳入标准为接受根治性手术及术后病理诊断为 AEG 的患者;排除标准为有胸腹部手术史、后无病理证实、胸部和腹部有其他恶性肿瘤、有免疫系统疾病、淋巴结炎等疾病的患者。根据 2017 年 AJCC 第 8 版食管胃结合部癌诊疗指南,记录所有病例的 pT 分期和 pN 分期。并将性别、年龄、BMI、NRS2002 营养评分、手术方式、手术切除范围、Siewert 分型、最大肿瘤直径、术前新辅助放化疗、病理分化程度、pT 分期和 pN 分期作为患者一般临床资料。

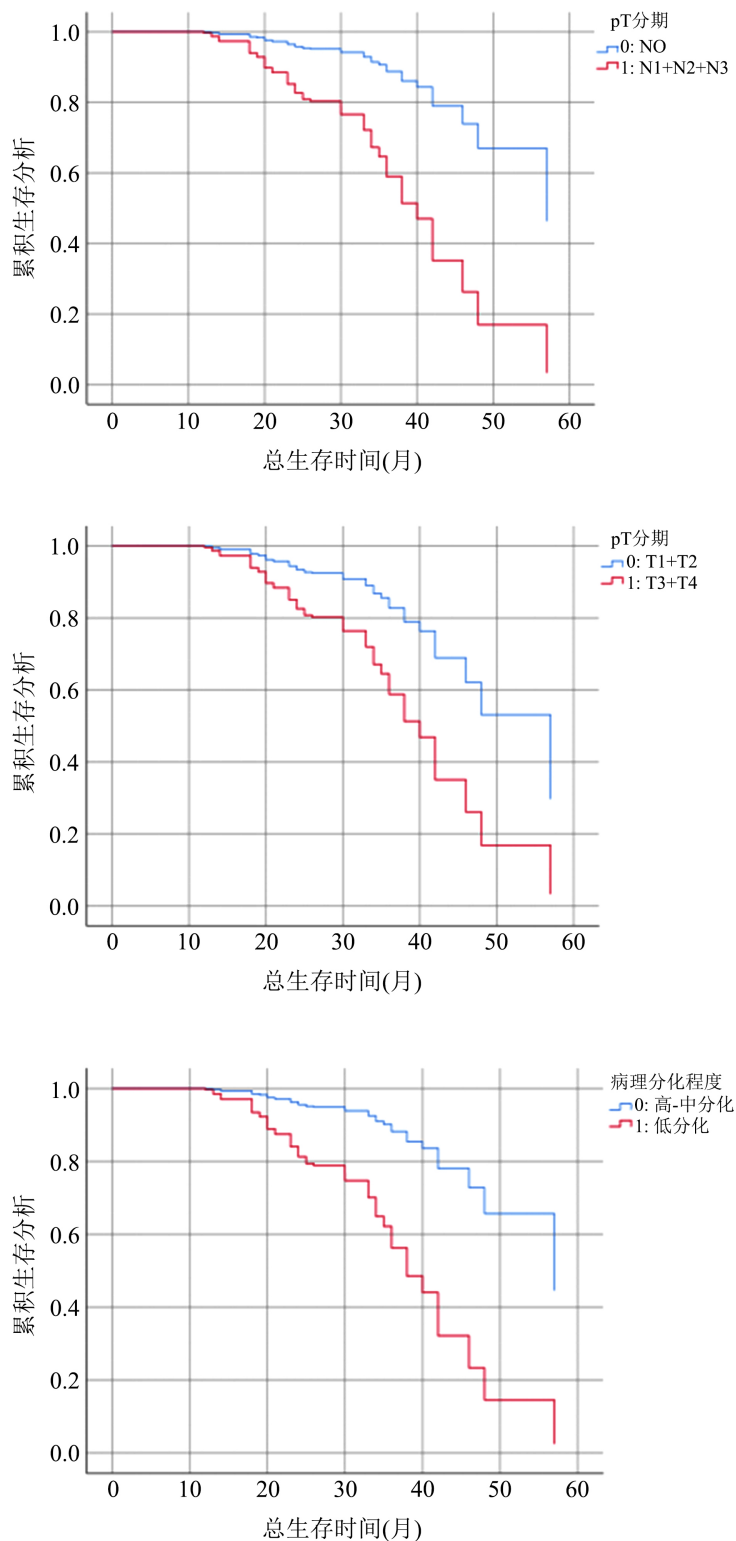


Figure 1. Curves for multivariate survival analysis: (a) is the survival curve of pN staging; (b) is the survival curve of pT staging; (c) is the survival curve of the degree of pathological differentiation

图 1. 多变量生存分析曲线：(a) 是 pN 分期的生存曲线；(b) 是 pT 分期的生存曲线；(c) 为病理分化程度的生存曲线

Table 1. General clinical characteristics of all patients and results of univariate analysis affecting prognosis
表 1. 所有患者的一般临床特征和影响预后的单因素分析结果

变量	患者数	占比(%)	三年累积生存率	χ^2 值	P 值	
性别	男	212	85.5	0.627	0.816	0.366
	女	36	14.5	0.555		
年龄	≤65 岁	126	50.8	0.587	1.094	0.296
	>65 岁	122	49.2	0.638		
体重指数(BMI)	<24 kg/m ²	166	66.9	0.624	0.014	0.906
	≥24 kg/m ²	82	33.1	0.590		
NRS 2002 营养评分	≤2 分	163	65.7	0.614	0.336	0.562
	≥3 分	85	34.3	0.611		
手术入路	经腹	193	77.8	0.613	0.811	0.368
	胸腹联合	55	22.2	0.643		
手术切除范围	全胃	145	58.5	0.626	0.017	0.897
	近端胃 + 部分食管	103	41.5	0.610		
Siewert 分型	I	69	27.8	0.650	0.440	0.507
	II + III	179	72.2	0.606		
肿瘤最大直径	<5 cm	106	71.6	0.645	0.227	0.634
	≥5 cm	142	28.4	0.596		
术前新辅助放化疗	是	122	49.2	0.796	24.308	<0.001
	否	126	50.8	0.459		
pT 分期	T1 + T2	109	44.0	0.853	57.614	<0.001
	T3 + T4	139	56.0	0.364		
pN 分期	N0	75	30.2	0.835	43.119	<0.001
	N1 + N2 + N3	173	69.8	0.488		
病理分化程度	中 - 高分化	87	35.1	0.893	40.913	<0.001
	低分化	161	64.9	0.481		

Table 2. Results of multivariate analysis affecting prognosis

表 2. 影响预后的多因素分析结果

变量	β 值	标准误	Wald	P 值	HR	95.0% HR	
						最小值	最大值
病理分化程度	1.523	0.361	17.841	<0.001	4.588	2.263	9.302
pT 分期	1.035	0.258	16.155	<0.001	2.816	1.700	4.666
pN 分期	1.487	0.339	19.210	<0.001	4.425	2.276	8.606

2.2. 术后随访

248 例患者均以电话、门诊、查阅病历等形式进行随访。随访截止日期为 2020 年 12 月 31 日, 以患者生存率作为预后指标。随访从手术结束之日起, 直至随访截止日期或患者死亡, 按月计算患者的生存时间。共随访 233 例, 随访率为 93.95%, 随访时间 1~60 个月, 中位随访时间 32 个月。患者一般临床资料(性别、年龄、BMI、NRS 营养评分、手术方式、切除范围、Siewert 分型、肿瘤最大直径、术前新辅助放化疗、病理分化程度、pT 分期和 pN 分期)作为变量, 用于生存分析确定各种变量对术后患者生存的影响。

2.3. 统计分析

采用 SPSS 26.0 统计软件对数据进行分析。定量数据根据实际临床应用转化为分类数据, 采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法进行比较。12 个变量首先采用 Kaplan-Meier 单因素方法分析, 并进行 Log-rank 检验。采用 Cox 比例风险模型对预后具有统计学意义的单因素进行多因素生存分析, 检验水平 α 为 0.05。P 值 < 0.05 被认为具有统计学意义。

3. 结果

Kaplan-Meier 分析结果显示术前新辅助放化疗、病理分化程度、pT 分期和 pN 分期 4 个因素对预后有影响($P < 0.05$), 术后 3 年累积生存率组具有显著差异。其余 8 个因素不影响预后($P > 0.05$)。所有患者的一般临床特征和影响预后的单因素分析结果见表 1。

根据 $\alpha = 0.05$ 的检验水平, 将对预后具有统计学意义的单因素纳入 Cox 比例风险模型进行多因素分析, 结果显示与预后相关的独立因素为 pT 分期、pN 分期和病理分化程度。由于各变量分析结果 β 值大于 0, HR 值大于 1, 所以高 T 分期、高 N 分期和病理分化差是影响 AEG 患者预后的独立危险因素。多因素分析显示术前新辅助放化疗不是影响患者预后的独立因素, 见表 2, 绘制 Cox 比例风险模型多因素分析生存曲线, 如图 1 所示。

4. 讨论

AEG 的手术治疗是目前外科领域的热点问题[6]。胃食管交界处(GEJ)是一个独特的解剖部位[7]。在中国大多数医疗机构中, 胃肠外科和胸外科在 AEG 的诊断和治疗上存在重叠, 这使得 AEG 术前诊断和治疗难以统一[6]。虽然有大量数据提供证据, 但侵袭性 AEG 的最佳手术方式仍存在争议[8], 这也影响了其手术治疗。并且, 胃食管结合部腺癌的预后较远端胃癌更差。因此, 深刻了解影响 AEG 手术患者预后的因素对指导手术非常重要。

一项关于组织病理学与 AEG 预后关系的研究表明, 低分化腺癌组和高分化腺癌组预后具有显著差异($P = 0.001$), 低分化腺癌提示预后不良[9]。我们的研究数据证明, 与中高分化腺癌相比, 低分化腺癌预后较差, 生存率显著降低。

国内一项回顾性研究表明, T 分期对 AEG 患者的预后没有显著影响, 仅对胃窦腺癌的预后有显著不良影响[10]。但本研究的多因素分析结果表明, 肿瘤浸润深度(T 分期)对 AEG 患者预后具有显著影响, 肿瘤浸润深度达到固有基层及以上的患者 3 年累积生存率显著降低, 这与许多国外研究的结论一致[11][12][13]。

AEG 转移淋巴结常分布于胸腹部, AEG 淋巴结引流的特点是同时引流至纵隔和腹部淋巴管[14]。一项针对于局部晚期 AEG 的研究结果表明, 在 5 年总生存率方面观察到类似的模式: 无淋巴结转移占 59.3%, 仅局部淋巴结转移占 42.7%。躯干淋巴结阳性为 16.2%, 胸部近端淋巴结阳性为 24.4%, 躯干淋巴结和近端野淋巴结转移的患者是 0.0% ($P < 0.001$)。高 N 分期和躯干和/或胸部近端淋巴结转移是 AEG 预后不良

的重要指标[15]。由此可见 AEG 淋巴结转移情况较为复杂,不同淋巴结转移部位对预后的影响不同。并且随着 T 分期的增加、肿瘤直径的增大和肿瘤分化程度的降低,淋巴结转移率也会增加[16]。因此,AGG 的淋巴结转移与其他临床病理因素协同作用,显著影响患者的预后。我们的生存分析结果显示,淋巴结阴性患者和淋巴结阳性患者的预后存在显著差异,无淋巴结转移的患者 3 年累积生存率远高于存在淋巴结转移的患者。

根据肿瘤中心与齿状线的位置关系,AEG 分为 Siewert I、II 和 III 型。目前对于 Siewert I 型和 Siewert III 型的手术方法没有太大的争议。Siewert I 型的治疗和预后大多与下段食管癌相似,Siewert III 型常被视为胃癌,而 Siewert II 型是当前学术争论的焦点。研究指出,Siewert II 型 AEG 的总生存期短于 Siewert I 型肿瘤($P = 0.024$) [17],Siewert III 型占 EGJ 肿瘤的 40%,且预后最差[18]。另一项研究表明,AEG 按部位分类,临床病理特征不同,但预后相似[19]。临床上,Siewert II 型和 Siewert III 型的 AEG 通常由胃肠外科医生治疗,而 Siewert I 型则需要胸外科医生的协助。因此,我们的研究将 Siewert II 型和 Siewert III 型归为一组。结果显示,Siewert I 型与其他类型 AEG 患者的生存率无显著差异。

研究表明,Siewert II 型 AEG 患者的生存时间在经胸入路组和经腹入路组之间没有显著差异($P = 0.278$) [20]。在总生存期和无病生存期方面,两种入路之间也未发现显著差异。经右胸入路组 30 天死亡率为 1.1%,经胸腹入路组为 4.5% ($P = 0.134$) [21]。这也与我们的研究结论一致。我们认为手术入路的选择与外科医生的习惯有较大的关系,对患者的预后没有显著影响。此外,我们的生存分析结果也没有发现与肿瘤切除范围(一种评估手术的方法)相关的任何生存益处。

在过去的二十年中,几项大型随机研究表明,在胃癌和食管癌的治疗中,术前和/或术后进行放化疗可显著提高其生存率。然而,目前仍没有独立的 III 期临床试验研究仅局限于 GEJ 的腺癌[22]。最近的一项研究表明,新辅助治疗后切除是局部晚期癌症的主要治疗选择,多模式方法可以改善治疗结果。在腺癌患者中,降期与分期无变化相比可显著延长生存期(中位数: 82 个月 vs. 26 个月, $P < 0.001$) [23]。另一项研究指出,在术前化疗或放化疗后,78%的患者表现出部分临床反应,17%肿瘤状态稳定,5%产生了疾病进展。手术标本的病理学检查显示有 10%的完全缓解率。中位和平均生存时间分别为 26 个月和 36 个月(95%置信区间: 分别为 14~37 个月和 30~41 个月) [24]。在我们的研究数据中,单因素分析的结果表明,新辅助放疗和化疗可以显著改善预后,使 AEG 患者 3 年累积生存率提高 34%。但多因素分析并未证明新辅助放化疗能改善 AEG 患者的预后,我们中心认为,这可能与研究中患者数量不足有关。

一项研究指出,在被诊断为 AEG 的患者中,年龄较大(≥ 70 岁, $HR = 1.70$, 95% CI 1.24~2.32)和报告为当前吸烟者($HR = 1.45$, 95% CI 1.02~2.06)的五年生存率更低;但包括胃食管反流症状、酒精和使用非甾体抗炎药在内的其他与 AEG 发病相关的生活方式风险因素与 AEG 患者的生存无关[25]。尽管肥胖也是发生 AEG 的高风险因素[26],但我们的研究数据表明,体重指数(BMI)对术后患者的生存率没有显著影响。此外,本研究的单因素分析结果显示,性别、年龄、营养状况等可能导致 AEG 发病的高危因素对 AEG 患者的预后也无显著影响。

5. 结论

综上所述,通过单因素和多因素生存分析,我们认为肿瘤浸润深度、淋巴结转移、病理分化程度是影响 AEG 患者预后的独立危险因素。因此,针对 AEG 患者制定个体化的综合治疗方案,对提高 AEG 患者的预后和生存率具有重要意义。

致 谢

感谢青岛大学附属医院对本项研究实施的支持;感谢国家自然科学基金青年基金(批准号: 81802473)

的资金支持。

参考文献

- [1] Nobel, T. and Molena, D. (2019) Surgical Principles for Optimal Treatment of Esophagogastric Junction Adenocarcinoma. *Annals of Gastroenterological Surgery*, **3**, 390-395. <https://doi.org/10.1002/ags3.12268>
- [2] Stange, D.E., Weitz, J. and Welsch, T. (2017) Chirurgische Therapie von Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs und des Magens. *Gastroenterologe*, **12**, 401-406. <https://doi.org/10.1007/s11377-017-0190-0>
- [3] Amenabar, A., Hoppe, T. and Jobe, B.A. (2013) Surgical Management of Gastroesophageal Junction Tumors. *Seminars in Radiation Oncology*, **23**, 16-23. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2012.09.002>
- [4] Jung, M.K., Schmidt, T., Chon, S.H., et al. (2020) Current Surgical Treatment Standards for Esophageal and Esophagogastric Junction Cancer. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1482**, 77-84. <https://doi.org/10.1111/nyas.14454>
- [5] Birla, R., Ganda, C., Hoara, P., et al. (2018) Clinical and Therapeutic Implications of the 8th Edition TNM Classification of Adenocarcinomas of the Esophagogastric Junction. *Chirurgia*, **113**, 747-757. <https://doi.org/10.21614/chirurgia.113.6.747>
- [6] Mazer, L.M. and Poultsides, G.A. (2019) What Is the Best Operation for Proximal Gastric Cancer and Distal Esophageal Cancer? *Surgical Clinics of North America*, **99**, 457-469. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.02.003>
- [7] Wallner, B. (2009) Endoscopically Defined Gastroesophageal Junction Coincides with the Anatomical Gastroesophageal Junction. *Surgical Endoscopy*, **23**, 2155-2158. <https://doi.org/10.1007/s00464-008-0238-9>
- [8] Coit, D. (2013) Surgical Approaches to Invasive Adenocarcinoma of the Gastroesophageal Junction. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, **33**, e144-e150. https://doi.org/10.14694/EdBook_AM.2013.33.e144
- [9] Fiocca, R., Mastracci, L., Lugaresi, M., et al. (2021) The Prognostic Impact of Histology in Esophageal and Esophago-Gastric Junction Adenocarcinoma. *Cancers (Basel)*, **13**, 5211. <https://doi.org/10.3390/cancers13205211>
- [10] Ziyu, Z., Yimin, W., Fengke, L., et al. (2019) Comparison of Clinicopathological Features and Prognosis between Adenocarcinoma of Esophagogastric Junction and Adenocarcinoma of Gastric Antrum. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, **22**, 149-155.
- [11] Cao, J., Yang, T., Wang, G., et al. (2018) Analysis of the Clinicopathological Features and Prognostic Factors in 734 Cases of Chinese Hui and Han Patients with Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction. *Surgical Oncology*, **27**, 556-562. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2018.07.008>
- [12] Zhou, Z., Zhang, H., Xu, Z., Li, W., Dang, C. and Song, Y. (2015) Nomogram Predicted Survival of Patients with Adenocarcinoma of Esophagogastric Junction. *World Journal of Surgical Oncology*, **13**, 197. <https://doi.org/10.1186/s12957-015-0613-7>
- [13] Zhang, H., Zhang, W.J., Peng, D.F. and Zhu, J.H. (2018) Short-Term Postoperative Complications and Prognostic Factors in Patients with Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction. *Thoracic Cancer*, **9**, 1018-1025. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12780>
- [14] Chen, X.D., He, F.Q., Chen, M. and Zhao, F.Z. (2020) Incidence of Lymph Node Metastasis at Each Station in Siewert Types II/III Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Surgical Oncology*, **35**, 62-70. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2020.08.001>
- [15] Anderegg, M.C.J., Lagarde, S.M., Jagadeshm, V.P., et al. (2016) Prognostic Significance of the Location of Lymph Node Metastases in Patients with Adenocarcinoma of the Distal Esophagus or Gastroesophageal Junction. *Annals of Surgery*, **264**, 847-853. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001767>
- [16] Okholm, C., Svendsen, L.B. and Achiam, M.P. (2014) Status and Prognosis of Lymph Node Metastasis in Patients with Cardia Cancer—A Systematic Review. *Surgical Oncology*, **23**, 140-146. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2014.06.001>
- [17] Reeh, M., Mina, S., Bockhorn, M., et al. (2012) Staging and Outcome Depending on Surgical Treatment in Adenocarcinomas of the Oesophagogastric Junction. *British Journal of Surgery*, **99**, 1406-1414. <https://doi.org/10.1002/bjs.8884>
- [18] Di Leo, A. and Zanoni, A. (2017) Siewert III Adenocarcinoma: Treatment Update. *Updates in Surgery*, **69**, 319-325. <https://doi.org/10.1007/s13304-017-0429-9>
- [19] Ustaalioglu, B.B.Ö., Tilki, M., Sürmelioglu, A., et al. (2017) The Clinicopathologic Characteristics and Prognostic Factors of Gastroesophageal Junction Tumors According to Siewert Classification. *Turkish Journal of Surgery*, **33**, 18-24. <https://doi.org/10.5152/UCD.2017.3379>
- [20] Yang, Z.-F., Wu, D.-Q., Wang, J.-J., et al. (2018) Surgical Approach for Siewert Type II Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction: Transthoracic or Transabdominal?—A Single-Center Retrospective Study. *Annals of Transla-*

-
- tional Medicine*, **6**, 450-450. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.10.66>
- [21] Tosolini, C., Reim, D., Schirren, R., Feith, M., Friess, H. and Novotny, A.R. (2019) Influence of the Surgical Technique on Survival in the Treatment of Carcinomas of the True Cardia (Siewert Type II)—Right Thoracoabdominal vs. Transhiatal-Abdominal Approach. *European Journal of Surgical Oncology*, **45**, 416-424. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.09.017>
- [22] Kim, B.J., Chiang, Y.J., Das, P., *et al.* (2020) Treatment Patterns for Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma in the United States. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, 3495. <https://doi.org/10.3390/jcm9113495>
- [23] Kamarajah, S.K., Navidi, M., Wahed, S., *et al.* (2020) Significance of Neoadjuvant Downstaging in Carcinoma of Esophagus and Gastroesophageal Junction. *Annals of Surgical Oncology*, **27**, 3182-3192. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-08358-0>
- [24] Orditura, M., Galizia, G., Di, Martino, N., *et al.* (2014) Effect of Preoperative Chemoradiotherapy on Outcome of Patients with Locally Advanced Esophagogastric Junction Adenocarcinoma—A Pilot Study. *Current Oncology*, **21**, 125-133. <https://doi.org/10.3747/co.21.1570>
- [25] Thrift, A.P., Nagle, C.M., Fahey, P.P., Smithers, B.M., Watson, D.I. and Whiteman, D.C. (2012) Predictors of Survival among Patients Diagnosed with Adenocarcinoma of the Esophagus and Gastroesophageal Junction. *Cancer Causes & Control*, **23**, 555-564. <https://doi.org/10.1007/s10552-012-9913-1>
- [26] Tang, W., Liu, J., Zhong, Z., Qiu, H. and Kang, M. (2019) Association of Metabolism-Related Genes Polymorphisms with Adenocarcinoma of the Oesophagogastric Junction: Evidence from 2261 Subjects. *Journal of Cellular Biochemistry*, **120**, 18689-18701. <https://doi.org/10.1002/jcb.29167>