



· 论 著 ·

Siewert II、III 型食管胃结合部腺癌根治术上切缘距离与预后的相关性研究

曾 奕 叶再生 魏晟宏 王 益 林志涛 陈路川*

福建省肿瘤医院 福建医科大学附属肿瘤医院胃肠肿瘤外科 福建省肿瘤生物治疗重点实验室 350014

摘要：目的 探讨 Siewert II、III 型食管胃结合部腺癌根治术上切缘距离对预后的影响。方法 采用回顾性病例对照研究方法，收集 2010 年 7 月-2015 年 7 月福建省肿瘤医院单一主诊组 Siewert II/III 型食管胃结合部腺癌根治术后（开腹行全胃 R0 切除术 +D2 淋巴结清扫）患者共 293 例，按上切缘距离分为 $\geq 5\text{cm}$ 、3-5cm、2-3cm、1-2cm 组，分析不同上切缘距离对预后的影响。观察指标：（1）食管胃结合部腺癌术后上切缘距离与生存率关系；（2）不同 TNM 分期食管胃结合部腺癌术后上切缘距离与生存率关系。所有正态分布的计量资料均以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示。两组均值对比采用 t 检验，计数资料用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。生存分析采用 Kaplan-Meier 方法，生存率的比较采用 Log-rank 检验，均以 $P < 0.05$ 表示具有统计学差异。**结果** 1、293 名食管胃结合部腺癌根治术后患者按上切缘距离分为 $\geq 5\text{cm}$ 、3-5cm、2-3cm、1-2cm 组，各组之间生存率对比均无明显统计学差异；2、293 名食管胃结合部腺癌根治术后患者按上切缘距离分为 $\geq 5\text{cm}$ 及 $< 5\text{cm}$ 2 组，两组之间生存率对比均无明显统计学差异；3、进一步按 UICC 第 7 版 TNM 分期分层，其中 I 期 38 例、IIA 期 15 例、IIB 期 49 例、IIIA 期 46 例、IIIB 期 59 例、IIC 期 86 例，各 TNM 分期按上切缘距离分为 $\geq 5\text{cm}$ 、3-5cm、2-3cm、1-2cm 组，层内各组之间生存率对比均无明显统计学差异。**结论** Siewert II/III 型食管胃结合部腺癌在根治性切除前提下，若上切缘无癌细胞浸润，则上切缘距离肿瘤的距离对患者的生存并无影响。

关键词：食管胃结合部癌 上切缘 预后

中图分类号：R472.3 **文献标识码：**A **文章编号：**1009-5187(2018)14-008-04

基金项目：福建省科技厅自然科学基金项目(2017Y0022)；福建医科大学启航基金项目(2017XQ1219)

1 资料与方法

1.1 研究对象

2010 年 7 月-2015 年 7 月 Siewert II/III 型食管胃结合部腺癌根治术（均开腹行全胃 R0 切除术 +D2 淋巴结清扫）患者共 293 例。纳入标准：（1）根据术前术中肿瘤位置判定为 Siewert II/III 型并经病理确诊为食管胃结合部腺癌；（2）接受 D2 淋巴结清扫根治术。排除标准：（1）姑息性手术；（2）接受新辅助化疗患者。293 例患者中男性 214 例，女性 79 例，年龄范围 17-83 岁，平均年龄 58.5 ± 11.7 岁，按肿瘤距上切缘距离分为 $\geq 5\text{cm}$ （16 例），3-5cm（85 例），2-3cm（102 例），1-2cm 组（90 例）。两组患者在年龄、性别、术前合并症方面相比差异均无统计学意义。术前合并症主要为循环系统、呼吸系统、神经系统疾病，经相关科室会诊及治疗后，患者无手术禁忌证。术后随访（每例患者均为 6 个月电话随访 1 次，直至其死亡），其中 8 例失访，随访率为 97.3%。

1.2 治疗方法

所有患者均接受根治性手术治疗，切除的范围包括所有病灶的切除，并进行规范淋巴结的清扫，即 D2 淋巴结清扫术，全胃后切除行 Roux-en-Y 重建，部分患者接受辅助性化疗。病理标本均参照日本胃癌学会制定的第 14 版日本胃癌处理公约进行处理。胃癌及淋巴结标本经 4% 多聚甲醛缓冲液固定，常规石蜡包埋、切片、HE 染色进行组织学检查。

1.3 观察内容

记录患者术前、术中与术后的病例资料，出院后开始随访，随访方式包括电话、短信、门诊复诊等，随访内容包括生存情况、内镜检查、腹部增强 CT、肿瘤标志物及常规化验检查等。随访时间截止为 2018 年 7 月。

1.4 统计学处理

采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析，所有正态分布的计量资料均以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，组间比较采用独立样本 t 检验，计数资料用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法，两组生存分析采用 Kaplan-Meier 方法，生存率的比较采用 Log-rank 检验，均以 $P < 0.05$ 表示具有统计学差异。

2 研究结果

2.1 食管胃结合部腺癌术后上切缘距离与生存率关系

将 293 名食管胃结合部腺癌根治术后患者按上切缘距离分为 $\geq 5\text{cm}$ 、3-5cm、2-3cm、1-2cm 组，各组之间生存率对比均无明显统计学差异。

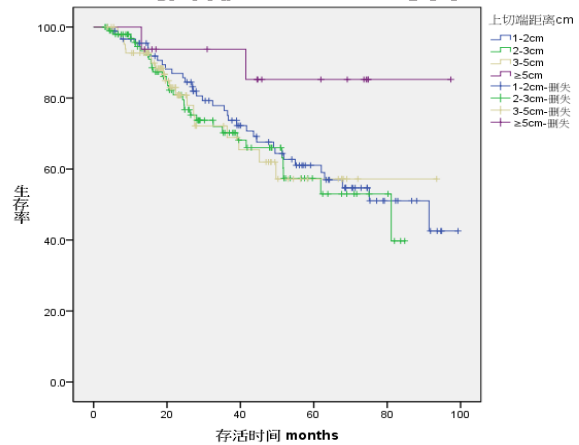


图 1：食管胃结合部腺癌术后上切缘距离与生存率关系

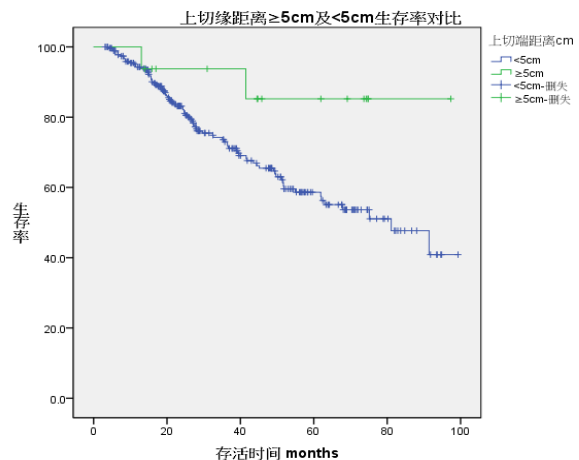


图 2：食管胃结合部腺癌术后上切缘距离与生存率关系 ($\geq 5\text{cm}$ 及 $< 5\text{cm}$)

* 通信作者：陈路川



表 1: 食管胃结合部腺癌术后上切缘距离与生存率关系

上切端距离	1-2cm		2-3cm		3-5cm		≥ 5cm	
	卡方	Sig.	卡方	Sig.	卡方	Sig.	卡方	Sig.
Log-Rank								
1-2cm			0.497	0.481	0.215	0.643	2.8	0.094
2-3cm	0.497	0.481			0.005	0.941	3.295	0.069
3-5cm	0.215	0.643	0.005	0.941			2.63	0.105
≥ 5cm	2.8	0.094	3.295	0.069	2.63	0.105		

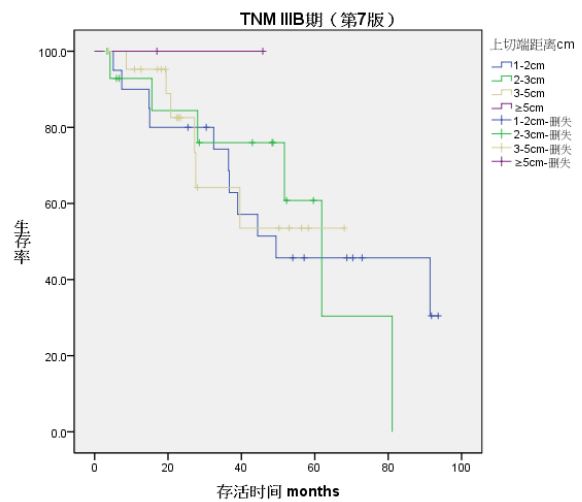
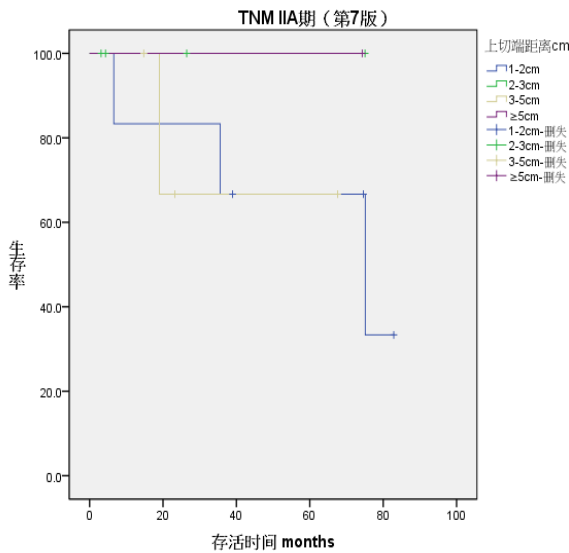
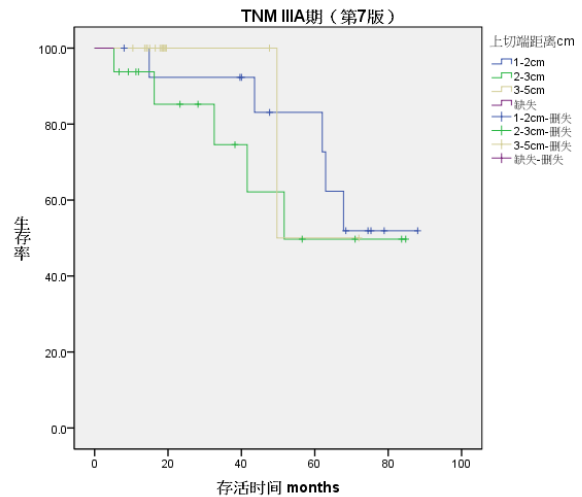
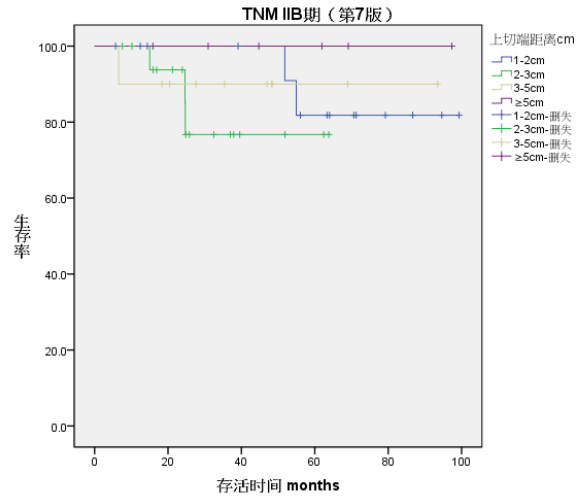
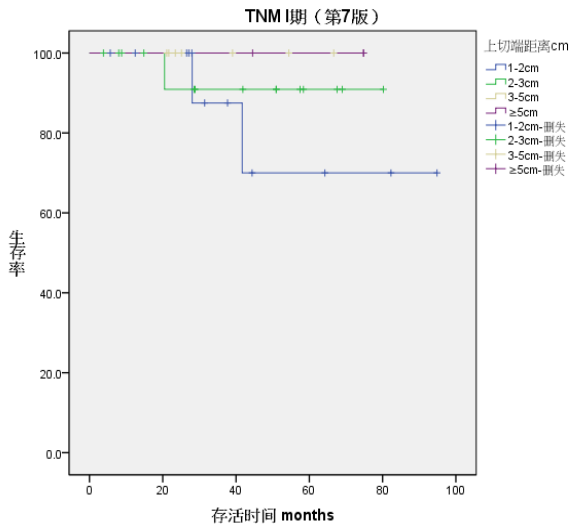
按上切缘距离分为 ≥ 5cm 及 < 5cm 两组, 两组之间生存率对比无明显统计学差异。

表 2: 食管胃结合部腺癌术后上切缘距离与生存率关系 (≥ 5cm 及 < 5cm)

	卡方	df	Sig.
Log Rank	3.281	1	0.070

2.2 不同 TNM 分期食管胃结合部腺癌术后上切缘距离与生存率关系

进一步将 293 名食管胃结合部腺癌根治术后患者按 UICC 第 7 版 TNM 分期分层, 其中 I 期 38 例、IIA 期 15 例、IIB 期 49 例、IIIA 期 46 例、IIIB 期 59 例、IIC 期 86 例, 各 TNM 分期按上切缘距离分为 ≥ 5cm, 3-5cm, 2-3cm, 1-2cm 4 组, 层内各组之间生存率对比均无明显统计学差异。见图 3, 表 3



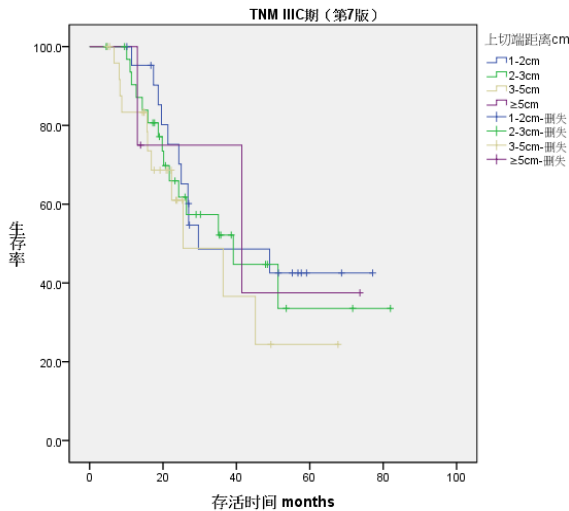


图3: 不同TNM分期食管胃结合部腺癌术后上切缘距离与生存率关系

3 讨论

近年来胃癌的发病率在全球范围内呈下降趋势, 但食管胃结合部腺癌(AEG)的发病率却明显升高^[1], 包括中国在内的亚洲国家也难以幸免^[2]。

1996年德国学者JR Siewert等提出了食管胃结合部腺癌(AEG)概念为规范诊治这一区域腺癌提供了基础, 并进一步把AEG分为三型: 其中II型, 指肿瘤中心位于EGJ上方1cm~下方2cm者, 即真正意义上的贲门癌, 发生于解剖学贲门或食管胃交界部的肠上皮化生区; III型, 指肿瘤中心位于EGJ下方2-5cm者, 即贲门下的胃癌, 可从下方浸润食管胃交界部及食管下端^[3]。

AEG的手术预后和总体生存水平较远端胃癌差, 国外文献报道手术根治率在80%左右, 根治术后的5年生存率在14%~58%不等, 平均为3%左右^[4]。

我国西安交大白纪纲报道根治术后的5年生存率为33.3%^[5]。日本JCOG9502的研究认为, 对于食管浸润3cm以内的SiewertII、III型病例, 开腹经食管裂孔径路手术应作为标准术式^[6]。目前对于SiewertII、III型食管胃结合部癌手术的近端切除范围仍有争议, 有的学者认为, 要距离肿瘤有

表3: 不同TNM分期食管胃结合部腺癌术后上切缘距离与生存率关系

TNM	上切缘距离	1-2cm		2-3cm		3-5cm		≥5cm	
		卡方	Sig.	卡方	Sig.	卡方	Sig.	卡方	Sig.
I 期	1-2cm			0.614	0.433	0.775	0.379	0.97	0.325
	2-3cm	0.614	0.433			0.636	0.425	0.273	0.602
	3-5cm	0.775	0.379	0.636	0.425			.	.
	≥5cm	0.97	0.325	0.273	0.602
Log Rank IIA	1-2cm			0.532	0.466	0.006	0.941	0.367	0.545
	2-3cm	0.532	0.466			0.667	0.414	.	.
	3-5cm	0.006	0.941	0.667	0.414			0.333	0.564
	≥5cm	0.367	0.545	.	.	0.333	0.564		
IIB	1-2cm			1.184	0.277	0.135	0.713	0.573	0.449
	2-3cm	1.184	0.277			0.285	0.593	1.328	0.249
	3-5cm	0.135	0.713	0.285	0.593			0.6	0.439
	≥5cm	0.573	0.449	1.328	0.249	0.6	0.439		
IIIA	1-2cm			0.554	0.457	0.091	0.762		
	2-3cm	0.554	0.457			0.887	0.346		
	3-5cm	0.091	0.762	0.887	0.346				
IIIB	1-2cm			0	0.988	0.106	0.745	0.856	0.355
	2-3cm	0	0.988			0.074	0.786	0.424	0.515
	3-5cm	0.106	0.745	0.074	0.786			0.635	0.425
	≥5cm	0.856	0.355	0.424	0.515	0.635	0.425		
IIIC	1-2cm			0.195	0.659	1.385	0.239	0.038	0.846
	2-3cm	0.195	0.659			0.56	0.454	0.015	0.902
	3-5cm	1.385	0.239	0.56	0.454			0.159	0.69
	≥5cm	0.038	0.846	0.015	0.902	0.159	0.69		

足够的切除范围才能保证切缘无癌浸润以避免局部复发, 但是具体切除距离肿瘤几厘米的明确要求至今没有统一的标准, 尤其是有效的近端切除范围^[7]。

本研究排除了远处转移及上切缘阳性病例, 共纳入293例SiewertII、III型食管胃结合部腺癌患者。虽然从生存曲线上来看, 上切缘距离大于等于5cm较小于5cm患者似乎更有生存优势, 但实际上二者并无统计学差异(P=0.07)。继续细

分两组病例发现, 在上切缘距离大于等于5cm组中, I-II期病例为64%, 而在上切缘距离小于5cm组中, I-II期病例仅为33%, 因此两组的生存差异极有可能来源于分期比例不一致。另一方面也意味着, 对于局部早中期的食管胃结合部腺癌, 由于肿瘤直径小, 浸润层次浅, 获取大范围的上切缘距离更容易, 但大范围的上切缘距离是否可以使得患者预后更佳有待验证。我们进一步就肿瘤分期作分层分析, 以排除肿瘤分期对上切



缘距离的预后干扰。研究发现, 无论 I、II、III 期的食管胃结合部癌, 上切缘距离 $\geq 5\text{cm}$, 3-5cm, 2-3cm, 1-2cm 之间均无明显生存差异。

根据国际抗癌协会的指南, 胃癌的治愈性手术标准是彻底切除原发肿瘤和周围淋巴结, 不残留任何肉眼和镜下的残存癌细胞, 所以切缘无癌细胞浸润是胃癌治愈性手术的前提。如果在治愈性手术后出现切缘局灶的复发, 患者的转归会很差, 大部分患者会在诊断后的一年内死亡, 平均存活时间仅为 8.7 个月, 美国外科医师学院统计, 残端癌细胞阴性的胃癌患者 5 年存活率为 35%, 而残端癌细胞浸润阳性的患者只能达到 13%^[8]。因此, 努力争取食管胃结合部癌的上切端癌残留阴性对于患者预后至关重要。

对于切缘已无癌细胞浸润, 切缘是否距离肿瘤越远越好? 对于食管胃结合部癌的经腹手术, 切除食管下端距离过长可能导致消化道重建困难以及术后吻合口并发症率增高。所以近年来, 已有学者指出, 只要切缘无癌细胞浸润, 那么在术后病理检查中无论切缘距离肿瘤的远近均对患者的 5 年生存率无任何影响。国外 Ohe 等研究结果均发现上切缘距离不是影响胃癌生存的独立危险因素, 上切缘距离对复发形式的影响无显著差异^[9]。

当然, 亦有学者提出不同观念。Kim 等发现在肿瘤病灶位于胃上部者中上切缘小于 2cm 增加复发风险, 另有研究证实上切缘小于 3cm 降低胃癌患者生存率^[10]。但上述研究中的不良预后可能是肿瘤本身恶性浸润或切缘肿瘤残留导致。

虽然本研究的结果提示只要切缘无癌细胞浸润, 上切缘距离肿瘤的远近对食管胃结合部患者的生存并无影响, 但这一结论仍需大数据的进一步验证。当然, 在这其中, 努力确保切缘无癌细胞浸润至关重要, 术中冰冻以及合理的吻合手法仍是其中的关键因素。

4 结论

Siewert II/III 型食管胃结合部腺癌在根治性切除前提下, 若上切缘无癌细胞浸润, 则上切缘距离肿瘤的距离对患者的生存并无影响。

参考文献

[1] Dolan K, Walker S J, Sutton R, et al. New classification of oesophageal and gastric carcinomas[J]. British Journal of Surgery,

2001, 88(3):477-477.

[2] Hasegawa S, Yoshikawa T, Cho H, et al. Is adenocarcinoma of the esophagogastric junction different between Japan and western countries? The incidence and clinicopathological features at a Japanese high-volume cancer center.[J]. World Journal of Surgery, 2009, 33(1):95-103.

[3] Siewert J. Carcinoma of the cardia: Carcinoma of the gastroesophageal junction-classification, pathology and extent of resection[J]. Disease of the Esophagus, 1996, 9(3):173-182.

[4] Yoshida M, Ohtsu A, Boku N, et al. Long-term survival and prognostic factors in patients with metastatic gastric cancers treated with chemotherapy in the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) study[J]. Japanese Journal of Clinical Oncology, 2004, 34(11):654-659.

[5] Bai J G, Lv Y, Dang C X. Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction in China According to Siewert's Classification[J]. Japanese Journal of Clinical Oncology, 2006, 36(6):364-367.

[6] Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: a randomised controlled trial.[J]. Lancet Oncology, 2006, 7(8):644.

[7] Shin D, Park S S. Clinical importance and surgical decision-making regarding proximal resection margin for gastric cancer[J]. World Journal of Gastrointestinal Oncology, 2013, 5(1):4-11.

[8] Ahmedin Jemal DVM PhD, Bray F, Center M M, et al. Global cancer statistics[J]. Ca A Cancer Journal for Clinicians, 2011, 61(2):69-90.

[9] Ohe H J, Lee W Y, Hong S W, et al. Prognostic value of the distance of proximal resection margin in patients who have undergone curative gastric cancer surgery[J]. World Journal of Surgical Oncology, 2014, 12(1):296.

[10] Kim J H, Park S S, Kim J, et al. Surgical outcomes for gastric cancer in the upper third of the stomach[J]. World Journal of Surgery, 2006, 30(10):1870-1876.

(上接第 5 页)

其 25-(OH)₂D₃、血清钙的浓度较高, 且可维持在正常水平, 其对于血脂、体重及甲状腺素的影响较小, 表明采取 VD 滴剂胶囊治疗, 可提高并维持机体内钙离子浓度, 且文中数据亦提示, 为孕晚期的妇女摄入高剂量的钙, 可改善母婴情况, 有利于胎儿摄取充分的钙, 有利于改善分娩形式。且对于肥胖症孕妇早期常实施 VD 滴剂胶囊治疗, 其能够预防骨质疏松症、软骨病、佝偻病的发生, 促进胎儿骨骼发育和生长, 保证磷代谢和血钙的稳定性, 促使肠道对磷钙的吸收^[3], 其能够上调胰岛素 mRNA 的转录表达水平, 加速胰岛素 β 细胞分泌胰岛素, 抑制游离脂肪酸产生的作用, 调节血液中的钙浓度, 促进胰岛素分泌, 维持机体足够的维生素 D, 同时还能够预防妊娠期糖尿病的发生, 改善机体胰岛素抵抗状态, 降低空腹血糖, 调控胰岛素 β 细胞的凋亡和增殖, 减少钙离子水平, 促进胰岛素分泌, 最终提高整体疗效, 维持机体水电解质平衡,

控制孕妇体重^[4]。

总而言之, 对妊娠期糖尿病孕妇实施高剂量维生素 D₃ 治疗, 能够预防妊娠期糖尿病的发生率, 维持孕妇机体内 25-(OH)₂D₃ 平衡, 对于改善妊娠形式具有积极意义, 亦有利于妊娠结局。

参考文献

[1] 张黎明, 龙艳, 苏珂等. 维生素 D 对妊娠期糖尿病孕妇胰岛素敏感性及视黄醇结合蛋白 4 的作用机制 [J]. 广东医学, 2014, 35(4):561-564.

[2] 宋鸿碧, 陆帆, 雷后康等. 维生素 D 血清水平与妊娠期糖尿病的相关性研究 [J]. 中国医药导报, 2015, 12(33):121-124.

[3] 华燕, 蒋成霞, 武金文等. 高剂量维生素 D 注射联合门冬胰岛素对妊娠期糖尿病孕妇胰岛素敏感性及甲状旁腺激素水平的影响 [J]. 中国药业, 2014, 33(12):38-39, 40.

[4] 神雪, 杨祖菁, 张琳等. 孕妇维生素 D 缺乏与妊娠期糖尿病的相关性分析 [J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(1):76-79, 113.

(上接第 7 页)

[3] Katz J, Cooper EM, Walther RR, et al. Acute pain in herpes zoster and its impact on health-related quality of life [J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(3):342-348.

[4] 崔承斌, 王京京, 吴中朝. 从背俞穴与夹脊穴的关系论背俞

功能带 [J]. 中国针灸, 2005, 25(7): 483-486.

[5] 李娜, 付球, 袁健辉, 包烨华. 夹脊穴深刺加铺棉灸治疗急性期带状疱疹 30 例疗效观察 [J]. 浙江中医杂志, 2017, 52(11):839-840.

[6] 苟明琴. 毫火针结合腕踝针治疗急性期带状疱疹的临床研究 [D]. 成都中医药大学, 2015.