

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000642

早期胃癌分化程度与临床病理因素的相关性分析

李玉强, 汤玉成, 孔德全, 徐 维, 杨书坤, 王子卫

(重庆医科大学附属第一医院胃肠外科, 重庆 400016)

【摘要】目的:探讨早期胃癌分化程度的影响因素, 为选择合适的治疗方案提供依据。**方法:**收集重庆医科大学附属第一医院 2009 年 1 月到 2014 年 1 月行胃癌 D2 根治术病例, 早期胃癌占 11%(97/852), 选 97 例早期胃癌资料行回顾性分析。对患者的肿瘤大小、大体类型、肿瘤部位、浸润深度、淋巴结转移、肿瘤标志物、血行转移、性别、年龄与分化程度的关系进行单因素及多因素分析。**结果:**97 例早期胃癌中, 未分化型为 73%(70/97)。logistic 回归多因素分析结果显示: 患者女性、年龄小于 50 岁及胃下 1/3 部位为未分化型的危险因素($P<0.05$), OR 值、95% CI 及 P 值分别为(4.9、13.7、3.4)、(2.4~13.6、4.2~24.1、1.7~8.4)、(0.019、0.013、0.027)。肿瘤大小、浸润深度、大体类型、淋巴结转移是否与未分化型腺癌无相关性。**结论:**早期胃癌的分化程度主要与患者的性别、年龄及肿瘤部位有关。

【关键词】早期胃癌; 分化程度; 影响因素**【中图分类号】**R735.2**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2014-11-13

Correlation between differentiation degree of early gastric cancer and clinical pathological factors

Li Yuqiang, Tang Yucheng, Kong Dequan, Xu Wei, Yang Shukun, Wang Ziwei

(Department of Gastrointestinal Surgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the influencing factors of differentiation degree of early gastric cancer (EGC) and to provide theoretical basis clinically. **Methods:** The clinical data of gastric cancer patients with D2 lymph node dissection who underwent surgery in the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from January 2009 to January 2014 were collected. The clinical data of 97 early gastric cancer patients were retrospectively analyzed. Tumor size, general type, tumor location, depth of invasion, lymph node metastasis, tumor markers, blood line transfer, gender, age and differentiation degree were analyzed using single factor and multiple factors analysis. **Results:** Logistic regression analysis showed that the undifferentiated carcinoma accounted for 73%(70/97). Multiple analysis showed that female, <50 years old, 1/3 part under the stomach were highly related to undifferentiated carcinoma($P<0.05$); OR , 95% CI and P were (4.9, 13.7, 3.4), (2.4-13.6, 4.2-24.1, 1.7-8.4) and (0.019, 0.013, 0.027, respectively. However, there was no correlation between patients' tumor size, general type, depth of invasion, lymph node metastasis, etc with undifferentiated carcinoma. **Conclusion:** The degree of differentiation in early gastric cancer has been proved to be mainly correlated with the gender, age, and tumor location.

【Key words】early gastric cancer; differentiation degree; influencing factors

早期胃癌(early gastric carcinoma, EGC)是指肿瘤仅侵犯胃黏膜或黏膜下层, 不考虑肿瘤大小及是否伴有淋巴结转移, 该概念最早由日本学者提出。随着微创技术的发展, 内镜下切除在日韩国家已广

泛接受, 且纳入《日本胃癌指南》。2013 年明确将内镜下黏膜剥离术(ESD)纳入 NCCN 指南, 并将以前推荐 D2 根治术中“推荐”二字去掉。足以说明对微创治疗的认识较前提高, 对其疗效予以认可。资料显示, 符合内镜下切除条件的病例, 内镜下切除术后 5 年生存率与 D2 根治术无明显差异。所以传统胃癌 D2 根治术在早期胃癌治疗中的争议越来越大。因此, 规范早期胃癌治疗方案显得尤为重要。日本胃癌协会(JGCA)2001 年制定的胃癌治疗规范中, 根据 ESD 治疗的扩大标准选择病例: (肿瘤直径 ≤

作者介绍: 李玉强, Email: 290688782@qq.com,

研究方向: 胃肠道肿瘤的研究。

通信作者: 王子卫, Email: wangziwei571@sina.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 30972872)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150519.2130.011.html>

(2015-05-19)

20 mm,无合并存在溃疡的未分化型黏膜内癌,不论病灶大小,无合并存在溃疡的分化型黏膜内癌;肿瘤直径 ≤ 30 mm,合并存在溃疡的分化型黏膜内癌;肿瘤直径 ≤ 30 mm,无合并存在溃疡的分化型 sm1。所以分化程度在选择相关治疗方案中至关重要。对 EGC 术前分期的研究已广受关注,但对分化程度的研究较少,本研究通过探讨 EGC 临床病理特征与分化程度的关系,以期术前制定合理的治疗方式提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择重庆医科大学附属第一医院胃肠外科 2009 年 1 月到 2014 年 1 月行胃癌 D2 根治术的 852 例胃癌,对 97 例术后病理符合 EGC 定义的临床资料行回顾性分析。所有患者术前均行全腹及盆腔增强 CT、胸片及胃镜检查,证实无远处转移,术前活检均未报告分化程度。

1.2 收集资料

符合 EGC 共 97 例,其中男性 63 例,女性 34 例,男:女=1.85:1,年龄 32~85 岁,平均年龄 57 岁,收集可能影响 EGC 分化程度的相关因素作为指标。根据《日本胃癌分类》^[1],将高分化(分化 I 级的乳头状腺癌或管状腺癌)、(中分化分化 II~III 级的乳头状腺癌或管状腺癌)归为分化型腺癌(differentiated carcinoma,DCA),将低分化和未分化腺癌(分化 IV 级的乳头状腺癌或管状腺癌、印戒细胞癌和黏液腺癌)归为未分化型腺癌(undifferentiated carcinoma,UCA)。据部位分为胃上、中、下 1/3。按年龄分为小于 50 岁及大于等于 50 岁。病灶大小及有无溃疡根据术前胃镜结果判断。浸润深度、淋巴结有无转移根据术后病理结果确定。术前增强 CT 及术中探查情况决定是否有血行转移。

1.3 统计学方法

所有数据均采用 SPSS 19.0 软件处理。计量资料的比较采用独立样本 t 检验,计数资料的比较采用卡方检验。采用单因素和多因素 logistic 回归法分析各因素与分化程度的关系。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

男性 UCA:65%(41/63),女性 UCA:85%(29/34),2 组间分化程度差异有统计学意义($\chi^2=4.250, P=0.039$)。年龄:小于 50 岁 UCA 约 92%(24/26),大于等于 50 岁 UCA 约 65%(46/71)。两组间分化程度差异有统计学意义($\chi^2=6.338, P=0.042$)。部位:胃上 1/3 部位 UCA 患者约 25%(1/4);胃中 1/3 部位 UCA 患者约 64%(28/44);胃下 1/3 部位 UCA 患者约 84%(41/49)。

各组间差异有统计学意义,胃上部 1/3 病例少,需扩充样本量以得到更可靠证据($\chi^2=6.865, P=0.032$)。

大体分型: I 型:隆起型 5 例,其中 UCA 为 60%(3/5),无淋巴结转移; II 型(II a, II b, II c):浅表型 69 例,其中 II a:浅表隆起型 3 例。 II b:浅表平坦型 14 例(分化差)。 II c:浅表凹陷型 52 例(分化差),其中 UCA 为 70%(51/69),淋巴结转移 9 例; III 型:凹陷型 23 例,其中 UCA 为 70%(16/23),淋巴结转移 7 例。3 组间差异无统计学意义($\chi^2=0.834, P=0.934$)。浸润深度:黏膜内 UCA 为 83%(24/29),黏膜肌层 58%(7/12),黏膜下层 70%(39/56)。黏膜肌层病例数少,另外 2 组差异无统计学意义($\chi^2=3.628, P=0.305$)。肿瘤大小:小于 2 cm UCA 为 73%(24/33),其中淋巴结转移者有 3 例,2~3 cm UCA 为 72%(26/36),其中淋巴结转移者有 4 例,大于 3 cm UCA 为 71%(20/28),其中淋巴结转移者有 9 例。3 组间差异无统计学意义($\chi^2=2.209, P=0.566$)。淋巴结:有淋巴结转移 UCA 75%(12/16),无淋巴结转移 UCA 72%(58/81),2 组间差异无统计学意义($\chi^2=0.017, P=0.897$)。术前增强 CT 及胸部 X 线检查均未见远处转移,抽血检查 CEA 均无增高。

表 1 EGC 不同分化程度临床资料比较
Tab.1 Comparison on EGC clinical data of different differentiation degrees

临床资料	例数 (97 例)	分化型 (27 例)	未分化型 (70 例)	χ^2 值	P 值
性别				4.250	0.039
男	63	22(35%)	41(65%)		
女	34	5(15%)	29(85%)		
年龄				6.338	0.042
<50 岁	26	2(8%)	24(92%)		
≥ 50 岁	71	25(35%)	46(65%)		
部位				6.865	0.032
上 1/3	4	3(75%)	1(25%)		
中 1/3	44	16(36%)	28(64%)		
下 1/3	49	8(16%)	41(84%)		
分型				0.834	0.934
I 型	5	2(40%)	3(60%)		
II 型	69	18(26%)	51(74%)		
III 型	23	7(30%)	16(70%)		
浸润深度				3.628	0.305
黏膜内	29	5(17%)	24(83%)		
黏膜肌层	12	5(42%)	7(58%)		
黏膜下层	56	17(30%)	39(70%)		
肿瘤大小(cm)				2.209	0.566
<2	33	9(27%)	24(73%)		
2~3	36	10(28%)	26(72%)		
>3	28	8(29%)	20(71%)		
淋巴结				0.017	0.897
有转移	16	4(25%)	12(75%)		
无转移	81	23(28%)	58(72%)		

注:远处转移及癌胚抗原均无阳性病例,故未标注计学差异

根据表 1 中影响分化程度的相关因素进行 logistic 回归分析,结果发现患者性别、年龄及肿瘤部位均为 EGC 患者分化差的独立危险因素($P<0.05$),详见表 2、3。

表 2 Logistic 回归分析结果

Tab.2 Logistic regression analysis results

变量	OR 值	95%CI	P 值
性别	4.9	2.4~13.6	0.019
年龄	13.7	4.2~24.1	0.013
肿瘤部位	3.4	1.7~8.4	0.027

表 3 Logistic 回归自变量与因变量赋值说明

Tab.3 Logistic regression independent variables and dependent variable assignment

指标	赋值
因变量 胃癌分化程度	0=分化型;1=未分化型
自变量 性别	0=男;1=女
年龄	0= ≥ 50 岁;1= < 50 岁
部位	0=上 1/3;1=中 1/3;2=下 1/3
分型	0=Ⅰ型;1=Ⅱ型;2=Ⅲ型
浸润深度	0=黏膜内;1=黏膜肌层;2=黏膜下层
肿瘤大小	0 ≤ 2 cm;1=2~3 cm;2 ≥ 3 cm
淋巴结转移	0=有转移;1=无转移

表 4 EGC 分化程度相关性的多因素 logistic 回归结果

Tab.4 Multiple logistic regression results of EGC with different differentiation degrees

影响因素	<i>B</i>	标准误	<i>Wald</i> χ^2	<i>Sig.</i>	Exp (<i>B</i>)	EXP (<i>B</i>) 的 95% <i>CI</i>	
						下限	上限
性别(以“男性”为对照)							
女性	0.994	0.416	5.718	0.019	4.874	2.416	13.620
年龄(以“ ≥ 50 岁”为对照)							
< 50 岁	1.712	0.335	16.087	0.013	13.682	4.262	24.108
部位(以“上 1/3”为对照)							
中 1/3	-0.408	0.473	2.713	0.399	0.671	0.265	1.696
下 1/3	0.732	0.216	11.186	0.027	3.438	1.682	8.420
分型(以“Ⅰ 型”为对照)							
Ⅱ 型	-0.568	0.419	1.838	0.175	0.567	0.249	1.288
Ⅲ 型	-0.158	0.527	0.090	0.764	0.854	0.304	2.400
浸润深度(以“黏膜内”为对照)							
黏膜肌层	-0.326	0.339	0.925	0.336	0.722	0.372	1.402
黏膜下层	-0.149	0.318	0.221	0.639	0.861	0.462	1.606
肿瘤大小(以“ < 2 cm”为对照)							
2 ~ 3 cm	1.062	0.552	3.697	0.075	0.346	0.117	1.021
> 3 cm	0.186	0.322	0.333	0.564	0.830	0.441	1.562
淋巴结转移(以“无转移”为对照)							
有转移	0.405	0.364	1.240	0.265	1.499	0.735	3.058

3 讨论

胃癌是目前全球第四高发恶性肿瘤,排名恶性肿瘤死亡原因第 2 位,2008 年新诊断病例四分之三来自亚洲^[2],在我国其对于人们的健康影响尤为显著。预防及个体化治疗被认为是减少胃癌发生及死亡率的最佳策略。预防中最重要的项即为早期发现,而早期发现和治疗是提高患者生存率的重要因素。国内外均报道 EGC 术后 5 年生存率达 90%以上。虽传统 D2 根治术疗效满意,但其创伤大,破坏正常消化道结构,术后可能出现较重并发症。随着 EGC 检出技术提高,数量增加,微创手术如内镜下黏膜切除和内镜黏膜下剥离术的发展,术前对明确肿瘤分化程度愈来愈重要。

目前我国开展内镜下切除术的单位较少,主要与术前不易确定其分化程度及分期有关。术前确定分化程度方法较多,包括活检病理、共聚焦激光显微内镜、增强 CT、增强 B 超等,但准确率均不满意,且大部分医院尚未开展上述诊疗项目。一些报道术前活检与术后病理分化程度符合率约 70%~90%左右^[3-5,11,18]。吴巍等^[6]认为术前术后不符原因主要为:

①活检标本小,癌组织分化类型不能代表整个癌灶的分化类型,即便其主要成分为未分化腺癌,若取材于黏膜表层分化较好的癌组织,亦可能诊断为分化型腺癌。②组织学类型可能从高分化型向低分化型转化,即可能同时存在两种分化程度^[6,18]。③对于分化较好、细胞学异型性相对较小的腺癌,需观察到其浸润性病变方能作出相应诊断,在取材有限的活检中诊断为高级别上皮内瘤变是允许和不矛盾的^[6]。目前各家报道早期胃癌分化程度比例各不相同,国内 UCA 大多在 54%~75%^[7,14]。本研究中 EGC 未分化型 73% (70/97),进展期胃癌 UCA 为 80% (602/755)。日韩国家 UCA 比例约 40%左右^[8-9,11]。国内未分化型比例明显高于日韩国家,其主要原因可能为早期胃癌诊断标准不同,日本与西方某些国家有明显差别。西方病理学家诊断胃癌,一定要有侵袭的证据,而日本学者认为,侵袭并不是诊断的必需标准,所以包括重度不典型增生、上皮内瘤变及有异形细胞或疑似癌的病例,日本学者都可以诊断早期胃癌,而这部分病例大都为分化型腺癌^[10]。Sano 等^[9]随访 1475 例早期胃癌患者 5 年复发率,结果 DCA 与 UCA 差异无统计学意义。

关于 EGC 分化程度影响因素分析的临床数据较少,而性别是否影响分化程度的报道结果不一。郭震等^[12]报道女性胃癌未分化型比例高,血行转移风险高。Lee 等^[13]报道同 Abe N 教授结论基本一致,认为女性是 EGC 未分化型的一个危险因素,且淋巴结转移风险高。上述报道认为印戒细胞癌好发于女性,尤其年轻女性;其生长扩散依赖雌激素的存在,容易在雌激素水平较高的女性生殖器官(如卵巢)建立转移灶。本研究结果与上述报道一致。印戒细胞癌共 23 (23/97) 例,女性 15 (15/34) 例,女性中小于 50 岁占 10 (10/14),年轻女性印戒细胞癌比例极高。Masaki Tetal^[19]研究结果表明,结直肠癌 T2 期淋巴结转移风险,女性高于男性,但性别与淋巴结转移之间的具体联系尚不清楚。本研究认为,除雌激素外,其他一些激素、饮食等因素可能是男女分化程度差异的影响因素,但需进行一些生物学研究证实。

资料显示,西方国家胃癌多发生在胃食管结合部位,而亚洲国家胃癌多发生在胃体、胃窦。本研究结果与上述报道符合。大量临床研究表明,贲门癌与胃上 1/3 的近端胃癌比胃体及胃远端癌的预后要

差。Boku 等^[15]研究表明胃下部的早期胃癌中,预后不好。但具体什么因素导致预后差异现无明确报道。王聪等^[14]报道分化程度是 EGC 预后的影响因素,分化程度越差,肿瘤细胞异质性更明显,其生长方式更具有浸润性,是淋巴结转移相对危险度的最高因素^[16]。但大量研究报道淋巴结转移与肿瘤部位无关,无分化程度与肿瘤位置关系的报道。本研究结果显示肿瘤部位越远,未分化型比例越高,但胃上 1/3 病例少,需大样本资料进一步验证。

本组资料显示,年龄小于 50 岁患者 UCA 比例明显升高,有统计学差异。大量研究证实,年龄越小,胃癌恶性程度越高,肿瘤细胞增生代谢越活跃,肿瘤进展迅速。而未分化型胃癌细胞蛋白代谢旺盛,分裂增殖能力强,肿瘤进展快^[12]。由此认为,年龄越小,UCA 比例越高,从侧面验证年龄为分化程度的独立危险因素。在制定 EGC 患者治疗方案时应考虑到年龄因素的影响。

目前随着对 EGC 研究的深入,如何选择治疗方案争议不断。Shin 等^[17]推荐 EGC 实行二级管理,第一步:先评估是否可行内镜下切除。第二步:对切除标本再次评估是否需外科手术治疗。本研究认为,术前胃癌病理活检明确分化程度,对 EGC 治疗方案选择至关重要。从我国 EGC 分化程度分类看,不易行内镜切除的病例较多,尤其对年轻女性。另外,由于中日及西方国家早期胃癌诊断标准不一,日本内镜切除标准是否适合我国 EGC 病例,仍需我国大样本、多中心研究证实。

综上所述,本文观察到患者女性、年龄小于 50 岁及胃下 1/3 部位为未分化型的危险因素。EGC 由于转移率低,分化程度较好,治疗效果佳,EGC 微创治疗在越来越多国家普及,但不同层次医疗单位术前确诊分化程度方法各不相同。本文通过研究分化程度的影响因素,可初步为临床治疗提供理论依据。

参 考 文 献

- [1] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of gastric carcinoma. 2nd English edition [J]. Gastric Cancer, 1998, 1 (1): 10-24.
- [2] Shen L, Shan YS, Hu HM, et al. Management of gastric cancer in Asia: resource-stratified guidelines [J]. Lancet Oncol, 2013, 14 (12): e535-547.
- [3] Lee JH, Choi MG, Min BH, et al. Gastric preneoplastic lesions and epithelial dysplasia [J]. Gastroenterol Clin North Am, 2007, 36 (4): 813-829.