

# 早期胃癌患者脉管浸润的危险因素分析

韦之见 徐阿曼 韩文秀 陈章明

**【摘要】 目的** 探讨早期胃癌患者出现脉管浸润的危险因素以及脉管浸润对早期胃癌生存预后的影响。**方法** 安徽医科大学第一附属医院 2014 年 1 月至 2015 年 12 月期间,收治并行手术治疗的早期胃癌患者 449 例,其中有 27 例(6.0%)发生脉管浸润。对这组早期胃癌病例的临床病理资料进行回顾性病例对照研究。采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法对脉管浸润与早期胃癌患者的临床病理特征进行单因素分析;采用 logistic 多因素回归模型分析脉管浸润的独立危险因素;采用 Kaplan-Meier 法分析脉管浸润对早期胃癌患者生存预后的影响。本研究经医院伦理委员会讨论备案(快 2018-03-12)。**结果** 449 例患者中,男 325 例,女 124 例,男女比例 2.6:1.0;年龄 27~87(60.8±10.5)岁;T<sub>1a</sub> 期 228 例,T<sub>1b</sub> 期 221 例。单因素分析结果显示,449 例早期胃癌患者中,溃疡型或溃疡瘢痕型者其脉管浸润率为 8.4%(18/215),高于非溃疡型者的 3.8%(9/234),差异有统计学意义( $\chi^2=4.061, P=0.044$ );低分化型者脉管浸润率为 8.8%(20/226),高于中-高分化型患者的 3.1%(7/223),差异也有统计学意义( $\chi^2=8.363, P=0.012$ );T<sub>1b</sub> 期患者脉管浸润率为 10.9%(24/221),高于 T<sub>1a</sub> 期的 1.3%(3/228),差异有统计学意义( $P=0.000$ );有淋巴结转移者脉管浸润率为 27.3%(15/55),高于无淋巴结转移者的 3.0%(12/394),差异亦有统计学意义( $\chi^2=50.122, P=0.000$ );而患者性别、年龄、手术方式、肿瘤是否多发、有无癌结节、肿瘤部位和肿瘤长径与早期胃癌患者脉管浸润无关(均  $P>0.05$ )。多因素分析结果显示,肿瘤浸润至黏膜下层( $RR=4.653, 95\%CI: 1.293\sim 16.747, P=0.019$ )和淋巴结转移阳性( $RR=7.302, 95\%CI: 3.063\sim 17.408, P=0.000$ )是早期胃癌患者脉管浸润的独立危险因素。全组 449 例患者获得完整随访者 444 例(98.9%),其中脉管浸润组 26 例,非脉管浸润组 418 例。发生脉管浸润者的总生存率低于非脉管浸润者,差异有统计学意义( $\chi^2=60.463, P=0.000$ );其中 198 例患者随访时间达到 3 年,脉管浸润(11 例)和非脉管浸润(187 例)患者的 3 年生存率分别为 54.5%和 96.8%。**结论** 淋巴结转移和肿瘤浸润至黏膜下层的早期胃癌患者有较高的脉管浸润风险。有脉管浸润早期胃癌患者预后不佳。

**【关键词】** 胃肿瘤,早期; 脉管浸润; 危险因素; 预后

**基金项目:**国家自然科学基金(81572350)

**Analysis of risk factors on vascular invasion in patients with early gastric cancer** Wei Zhijian, Xu Aman, Han Wenxiu, Chen Zhangming

Department of Gastrointestinal Surgery, The First Affiliated Hospital, Anhui Medical University, Hefei 230022, China

Corresponding author: Xu Aman, Email: amanxu@163.com

**【Abstract】 Objective** To explore the risk factors of vascular invasion in patients with early gastric cancer (EGC), and to investigate the influence of vascular invasion on the prognosis of EGC patients. **Methods** From January 2014 to December 2015, 449 EGC patients underwent curative gastrectomy at the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, of whom 27 cases (6.0%) developed vascular invasion. Clinicopathological and follow-up data of EGC cases were analyzed retrospectively. The association between clinicopathological features and vascular invasion was analyzed by using the Chi-square test or Fisher exact test, and the independent risk factors influencing vascular

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.07.016

作者单位:230022 合肥,安徽医科大学第一附属医院胃肠外科

通信作者:徐阿曼, Email: amanxu@163.com

作者简介:韦之见,男,1986 年 2 月出生,在读医学博士,主治医师,Email:13721083253@163.com;徐阿曼,男,1965 年 9 月出生,医学硕士,主任医师,教授,博士生导师

invasion were identified with logistic regression. The influence of vascular invasion on overall survival was investigated with Kaplan-Meier curve. This study was approved by Ethics Committee of The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University (No. 2018-03-12). **Results** Of 449 EGC patients, 325 were males and 124 were females (ratio 2.6: 1.0) with the mean age of (60.8±10.5) (27 to 87) years; 228 were diagnosed as T1a stage and 221 were diagnosed as T1b. Univariate analysis showed that incidence of vascular invasion in EGC patients with ulceration or scar was 8.4% (18/225), which was higher than 3.8% (9/234) in those without ulceration, and the difference was statistically significant ( $\chi^2=4.061$ ,  $P=0.044$ ). The incidence of vascular invasion in patients with low differentiated tumor was 8.8% (20/226), which was significantly higher than 3.1% (7/223) in those with middle-high differentiated tumor ( $\chi^2=8.363$ ,  $P=0.012$ ). The incidence of vascular invasion in patients staging T1b was 10.9% (24/221), which was significantly higher than 1.3% (3/228) in those staging T1a ( $P=0.000$ ); The incidence of vascular invasion in patients with lymph node metastasis was 27.3% (15/55), which was significantly higher than 3.0% (12/394) in those without lymph node metastasis ( $\chi^2=50.122$ ,  $P=0.000$ ). However, there were no significant associations of vascular invasion with gender, age, surgical type, multiple tumor, tumor deposit, tumor location and tumor size (all  $P > 0.05$ ). Multivariate analysis showed that T1b stage ( $RR=4.653$ , 95%  $CI$ : 1.293-16.747,  $P=0.019$ ) and lymph node metastasis ( $RR=7.302$ , 95%  $CI$ : 3.063-17.408,  $P=0.000$ ) were independent risk factors for vascular invasion in EGC patients. Among 449 EGC patients, 444 received complete follow-up (98.9%), including 26 cases with vascular invasion and 418 cases without vascular invasion. The overall survival in vascular invasion group was significantly lower than that in non-vascular invasion group ( $\chi^2=60.463$ ,  $P=0.000$ ). Besides, 198 EGC patients gained follow-up for 3 years, and the 3-year survival rates of 11 vascular invasion cases and 187 non-vascular invasion cases were 54.5% and 96.8% respectively. **Conclusions** The risk of vascular invasion is higher in EGC patients with lymph node metastasis and tumor infiltrating the submucosa. The prognosis of EGC patients with vascular invasion is poor.

**[Key words]** Early gastric cancer; Vascular invasion; Risk factor; Prognosis

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81572350)

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一,我国每天新发癌症患者大约有 12 000 例,其中胃癌在男性和女性癌症患者排名中分列第 2 位和第 3 位<sup>[1]</sup>。早期胃癌(early gastric cancer)是指肿瘤局限于黏膜层或黏膜下层,不论是否有淋巴结转移。目前,我国的早期胃癌诊治率远低于日本(70%)和韩国(50%),仅为 10%<sup>[2]</sup>。研究表明,早期胃癌患者 5 年生存率高达 90%以上,而脉管浸润是影响胃癌患者术后生存的独立危险因素<sup>[3-5]</sup>。本研究回顾性分析安徽医科大学第一附属医院收治并行手术治疗的 449 例早期胃癌患者临床病理资料,探讨影响早期胃癌患者脉管浸润的独立危险因素并明确脉管浸润对生存预后的影响,为临床选择合适的治疗方案提供依据。

## 资料与方法

### 一、研究对象

研究对象入选标准:(1)术后经病理证实,肿瘤浸润至黏膜或黏膜下层<sup>[6]</sup>;(2)所有患者手术前未

行内镜下治疗;(3)术后检获淋巴结数不少于 15 枚;(4)术前未行辅助性放化疗等。

2014 年 1 月至 2015 年 12 月,安徽医科大学第一附属医院胃肠外科行手术治疗(腹腔镜手术或开放手术)的 449 例符合早期胃癌诊断的患者入组进行回顾性病例对照研究。其中男 325 例,女 124 例,男女比例 2.6:1.0;年龄 27~87(60.8±10.5)岁;T<sub>1a</sub> 期 228 例,T<sub>1b</sub> 期 221 例;有 27 例患者发生脉管浸润(6.0%)。本组患者临床病理特征见表 1。本研究经医院伦理委员会讨论备案(快 2018-03-12)。

### 二、观察指标

研究 EGC 患者脉管浸润的危险因素列入下述指标:(1)年龄:根据世界卫生组织分段标准分为 < 65 岁和 ≥ 65 岁;(2)性别;(3)肿瘤部位:分为胃上 1/3、胃中 1/3 和胃下 1/3;(4)肿瘤大小:以术后病理的测量病灶最长径,多发肿瘤以最大长径计算;(5)手术方式:近端、全胃和远端胃切除;(6)根据术后病理判断:是否多原发、有无癌结节、淋巴

结有无转移和浸润深度(黏膜内和黏膜下层);(7)大体分型:根据 2015 年日本消化器内视镜学会《早期胃癌内镜黏膜切除术和黏膜下剥离术治疗指南》<sup>[7]</sup>, 将其分为溃疡或溃疡瘢痕型和非溃疡型;(8)分化程度:分为高、中(高-中分化及中分化)、低(中-低分化,低分化,未分化,黏液腺癌及印戒细胞癌)。

### 三、随访

通过电话或门诊复查方式对患者进行随访。随访截点为患者死亡。随访截至 2017 年 12 月。

### 四、统计学方法

应用 SPSS16 软件进行数据统计分析。脉管浸润与临床病理因素的单因素分析应用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法,对筛选出的因素应用 logistic 回归模型进行多因素分析。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,Log-rank 法分析脉管浸润对早期胃癌患者生存率的影响。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、脉管浸润的危险因素分析结果

1. 单因素分析结果:本组早期胃癌患者脉管浸润的危险因素分析结果见表 1。溃疡型或溃疡瘢痕性、低分化型、T<sub>1b</sub> 期以及有淋巴结转移的早期胃癌患者其脉管浸润率高于非溃疡性( $P = 0.044$ )、中分化和高分化型( $P = 0.012$ )、T<sub>1a</sub> 期( $P = 0.000$ )以及无淋巴结转移者( $P = 0.000$ ),差异均有统计学意义;而性别、年龄、手术方式、是否多发、有无癌结节、肿瘤部位和肿瘤长径与早期胃癌患者脉管浸润无关。

2. 多因素分析结果:将单因素分析结果中与脉管浸润有关的因素纳入 logistic 回归模型进行多因素分析,结果显示,肿瘤浸润至黏膜下层和淋巴结转移是早期胃癌患者脉管浸润的独立危险因素。见表 2。

### 二、生存分析结果

全组 449 例患者获得完整随访者 444 例

表 1 449 例早期胃癌患者临床病理特征与脉管浸润的

临床病理特征	单因素分析结果		$\chi^2$ 值	P 值
	例数	脉管浸润[例(%)]		
性别			1.275	0.259
男	325	17(5.2)		
女	124	10(8.1)		
年龄(岁)			1.404	0.236
< 65	265	13(4.9)		
≥ 65	184	14(7.6)		
手术方式			2.289	0.297
近端胃	21	2(9.5)		
全胃	187	8(4.3)		
远端胃	241	17(7.1)		
是否多发			-	1.000 <sup>a</sup>
是	12	0		
否	437	27(6.2)		
癌结节			-	0.170 <sup>a</sup>
有	3	1(1/3)		
无	446	26(5.8)		
肿瘤大体分型			4.061	0.044
溃疡或溃疡瘢痕	215	18(8.4)		
非溃疡	234	9(3.8)		
肿瘤位置			1.998	0.356
上	146	9(6.2)		
中	78	2(2.6)		
下	225	16(7.1)		
肿瘤长径(cm)			0.149	0.699
≤ 2	250	16(6.4)		
> 2	199	11(5.5)		
肿瘤分化程度			8.363	0.012
低	226	20(8.8)		
中分化和高分化	223	7(3.1)		
肿瘤浸润深度			-	0.000 <sup>a</sup>
T <sub>1a</sub>	228	3(1.3)		
T <sub>1b</sub>	221	24(10.9)		
淋巴结转移			50.122	0.000
有	55	15(27.3)		
无	394	12(3.0)		

注:<sup>a</sup> 采用 Fisher 确切概率法

(98.9%), 其中脉管浸润组 26 例, 非脉管浸润组 418 例。脉管浸润组的总生存率低于非脉管浸润组( $\chi^2=60.463, P=0.000$ ), 见图 1。其中, 198 例患者

表 2 449 例早期胃癌患者脉管浸润的多因素分析结果

临床病理特征	回归系数	标准误	$\chi^2$ 值	自由度	P 值	相对危险度	95% CI
肿瘤大体分型(溃疡或溃疡瘢痕/非溃疡)	-0.416	0.461	0.812	1	0.368	0.660	0.267~1.630
肿瘤分化程度(低分化/中分化和高分化)	-0.479	0.402	1.420	1	0.233	0.619	0.282~1.362
肿瘤浸润深度(T <sub>1b</sub> 期 /T <sub>1a</sub> 期)	1.537	0.653	5.536	1	0.019	4.653	1.293~16.747
淋巴结转移(有/无)	1.988	0.443	20.119	1	0.000	7.302	3.063~17.408
常量	-4.651	1.606	8.386	1	0.004	0.010	-

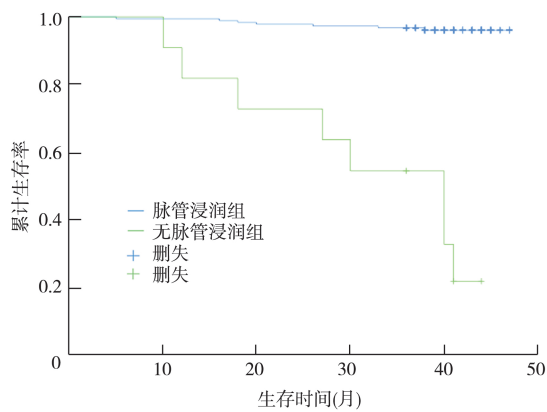


图1 早期胃癌患者脉管浸润(26例)与无脉管浸润(418例)患者生存曲线的比较

随访时间达到3年,脉管浸润(11例)和非脉管浸润(187例)患者的3年生存率分别为54.5%和96.8%。

## 讨 论

有文献报道,早期胃癌脉管浸润率为3.4%~14.4%<sup>[8-10]</sup>。本研究发现,449例早期胃癌患者发生脉管浸润率为6.0%。早期胃癌的脉管浸润更易导致患者术后的复发转移<sup>[11-14]</sup>;其还是影响患者术后生存的独立危险因素<sup>[3,5,11,15]</sup>。在本研究中,随访达3年的198例EGC患者中,发生脉管浸润的患者生存率显著低于无脉管浸润患者,这提示脉管浸润是影响早期胃癌患者生存预后的不可忽视因素。张波等<sup>[9]</sup>的研究发现,脉管浸润发生率随着胃癌浸润深度的增加而增加;并发现,T<sub>1a</sub>期胃癌脉管浸润率为1.3%,而T<sub>1b</sub>期时脉管浸润率上升到23.1%。Wang等<sup>[16]</sup>报道,386例T<sub>1a</sub>期胃癌患者脉管浸润率为1.55%。韩国Choi等<sup>[17]</sup>研究了3951例T<sub>1a</sub>期胃癌患者,发现脉管浸润率为0.2%。本研究中,27例早期胃癌患者术后被证实为脉管浸润,3例为肿瘤浸润至T<sub>1a</sub>者,这提示早期胃癌患者即使仅浸润至黏膜层,也要全面评估和慎重选择内镜治疗方案。本研究多因素分析结果显示,浸润深度为脉管浸润的独立危险因素。提示我们若临床上内镜治疗术后发现脉管浸润,应追加外科手术治疗<sup>[7]</sup>。

研究显示,伴有淋巴结转移胃癌患者的脉管浸润率为30.77%,无淋巴结转移者脉管浸润率仅为8.15%,淋巴结转移是脉管浸润的独立危险因素<sup>[8,10]</sup>。另一项分析研究表明,早期胃癌患者脉管浸润组淋巴结转移率明显高于无脉管浸润组(50.0%比5.6%)<sup>[18]</sup>。

本组患者淋巴结阳性和淋巴结阴性的脉管浸润率分别为27.3%和3.0%;多因素分析结果同样显示,淋巴结转移是脉管浸润的独立危险因素,而早期胃癌肿瘤大小、肿瘤是否为溃疡型以及肿瘤分化程度与脉管浸润无关。

综上所述,早期胃癌患者中发生脉管浸润者总生存率较低,且其与患者的性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤部位、分化程度、手术方式无关;而淋巴结转移和肿瘤浸润至黏膜下层是早期胃癌脉管浸润的独立危险因素。

## 参 考 文 献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016,66(2):115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [2] 中华医学会消化内镜学分会,中国抗癌协会肿瘤内镜学专业委员会. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见(2014年4月·长沙)[J]. 胃肠病学, 2014,19(7):408-427. DOI:10.3969/j.issn.1008-7125.2014.07.006.
- [3] Zhao LY, Chen XL, Wang YG, et al. A new predictive model combined of tumor size, lymph nodes count and lymphovascular invasion for survival prognosis in patients with lymph node-negative gastric cancer[J]. Oncotarget, 2016,7(44):72300-72310. DOI:10.18632/oncotarget.11035.
- [4] Lee JH, Kim MG, Jung MS, et al. Prognostic significance of lymphovascular invasion in node-negative gastric cancer [J]. World J Surg, 2015,39(3):732-739. DOI:10.1007/s00268-014-2846-y.
- [5] Bu Z, Zheng Z, Li Z, et al. Lymphatic vascular invasion is an independent correlated factor for lymph node metastasis and the prognosis of resectable T2 gastric cancer patients [J]. Tumour Biol, 2013,34(2):1005-1012. DOI:10.1007/s13277-012-0637-3.
- [6] Wang Z, Ma L, Zhang XM, et al. Risk of lymph node metastases from early gastric cancer in relation to depth of invasion: experience in a single institution [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014,15(13):5371-5375.
- [7] Ono H, Yao K, Fujishiro M, et al. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer[J]. Dig Endosc, 2016,28(1):3-15. DOI: 10.1111/den.12518.
- [8] 王银中,张艳萍,韩朝阳,等. 早期胃癌淋巴结转移的影响因素分析[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2017,24(3):328-332. DOI:10.7507/1007-9424.201607007.
- [9] 张波,令狐恩强,柴宁莉,等. 内镜黏膜下剥离术治疗早期胃癌中脉管癌栓相关因素分析[J]. 临床军医杂志, 2018,46(1):34-36,40. DOI:10.16680/j.1671-3826.2018.01.12.
- [10] 韩文秀,徐阿曼,陈章明,等. 早期胃癌患者淋巴结转移危险因素分析及风险预测模型的建立[J]. 中华普通外科杂志, 2017,32(4):285-288. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2017.04.



- 001.
- [11] 侯培锋,张祥福,郑知文. 早期胃癌临床病理特点与外科治疗的远期疗效[J].中华胃肠外科杂志,2007,10(1):53-56. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2007.01.013.
- [12] 李华,路平,刘彩刚,等. 青年早期胃癌临床病理特征及预后因素探讨[J].中国普通外科杂志,2007,16(9):910-912. DOI: 10.3969/j.issn.1005-6947.2007.09.024.
- [13] del CJM, Corte MD, Alvarez A, et al. Lymphatic and/or blood vessel invasion in gastric cancer: relationship with clinicopathological parameters, biological factors and prognostic significance[J].J Cancer Res Clin Oncol, 2008,134(2):153-161. DOI: 10.1007/s00432-007-0264-3.
- [14] 丁杰,袁育韬,刘颂,等. 早期胃癌 ESD 术后追加手术的危险因素分析[J/CD].中华普外科手术学杂志(电子版),2017,11(2):118-122. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-3946.2017.02.011.
- [15] Toyokawa T, Inaba T, Omote S, et al. Risk factors for non-curative resection of early gastric neoplasms with endoscopic submucosal dissection: Analysis of 1,123 lesions[J]. Exp Ther Med, 2015,9(4):1209-1214. DOI:10.3892/etm.2015.2265.
- [16] Wang H, Zhang H, Wang C, et al. Expanded endoscopic therapy criteria should be cautiously used in intramucosal gastric cancer [J]. Chin J Cancer Res, 2016,28(3):348-354. DOI:10.21147/j.issn.1000-9604.2016.03.09.
- [17] Choi KK, Bae JM, Kim SM, et al. The risk of lymph node metastases in 3951 surgically resected mucosal gastric cancers: implications for endoscopic resection [J]. Gastrointest Endosc, 2016,83(5):896-901. DOI:10.1016/j.gie.2015.08.051.
- [18] 陈亮,李泮员,徐皓,等. 早期胃癌 T<sub>a</sub> 淋巴结转移的相关危险因素分析[J].南京医科大学学报(自然科学版),2017,37(11):93-97. DOI:10.7655/NYDXBNS20170121.
- (收稿日期:2017-09-21)  
(本文编辑:卜建红)

·读者·作者·编者·

## 本刊文稿中作者署名及参考文献撰写的要求

在文题下按序排列,排序应在投稿前由全体作者共同讨论确定,在编排过程中不应再作改动,确需改动时必须出示单位证明。作者单位名称(写出所在科室)及邮政编码脚注于首页左下方,并注明通信作者的电子邮箱。作者应具备的条件是:(1)参与选题和设计,或参与资料的分析与解释者;(2)起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容者;(3)能对编辑部的修改意见进行核修,在学术界进行答辩,并最终同意该文发表者。以上3条须同时具备。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者,仅对科研小组进行一般管理也不宜列为作者。对文章中的各主要结论,均必须至少有1位作者负责。作者中如有外籍作者,应附外籍作者亲笔签名同意在该刊发表的函件。集体署名的文章于题名下列署名单位,于文末列整理者姓名,并须明确该文的主要责任者,在论文首页脚注通信作者姓名、单位、邮政编码及电子邮箱。通信作者只列1位,由投稿者确定。如需注明协作组成员,则于文末参考文献前列出协作组成员的单位及姓名。

不建议著录同等贡献,作者需确定论文的主要责任者。确需著录可在脚注作者项后另起一行著录“前x位作者对本文有同等贡献,均为第一作者”,英文为“×× and ×× are the first authors who contributed equally to the article”。英文摘要中等贡献第一作者均需著录其工作单位,以\*、#、^等顺序标注。同一单位的作者不能著录同等贡献。

文稿引用参考文献时请按采用顺序编码制著录,依照其在正文中出现的先后顺序用阿拉伯数字加方括号标出。未发表的资料一般不用作参考文献,确需引用时,可将其在正文相应处注明。2次文献亦不宜引为参考文献。尽量避免引用摘要作为参考文献。文献作者在3位以内者,姓名均予以列出;3位以上者,只列前3位,后加“等”、“et al”(西文)、“他”(日文)、“ИДР”(俄文);作者姓名一律姓氏在前、名字在后。外国人的名字采用首字母缩写形式,缩写名后不加缩写点;日文汉字请按日文规定书写,勿与我国汉字及简化字混淆。不同作者姓名之间用“,”隔开,不用“和”、“and”等连词。文献类型和电子文献载体标志代码参照GB 3469《文献类型与文献载体代码》,题名后标注文献类型标志对电子文献是必选著录项目。外文期刊名称用缩写,以美国国立医学图书馆编辑的《Index Medicus》格式为准。参考文献必须与其原文核对无误,将参考文献按引用的先后顺序(用阿拉伯数字标出)排列于文末。每条参考文献均须著录起、止页。