

## 食管癌脉管内瘤栓的相关危险因素分析

周悦, 骆金华, 陈亮\*

(南京医科大学第一附属医院胸心外科, 江苏 南京 210029)

**[摘要]** 目的:研究食管癌脉管内瘤栓形成与其相关危险因素之间的关系,以选择合理的治疗方法。方法:回顾分析 1 867 例接受手术治疗食管癌患者临床病理资料。研究脉管内瘤栓与性别、年龄、血型、肿瘤浸润深度(T)、淋巴结阳性率(LNM)及阳性淋巴结转移率(PLNR)之间的关系。结果:脉管内瘤栓与 T 分期、淋巴结阳性率及阳性淋巴结转移率密切相关( $P < 0.01$ ),对于 T 分期的进一步分析提示:统计学差异主要表现在  $T_{1a}$  与  $T_{1b} \sim T_4$  以及  $T_1 \sim T_3$  与  $T_4$  之间。结论:食管癌脉管内瘤栓的形成与肿瘤浸润深度 T 及淋巴结转移密切相关。对于合并有脉管内瘤栓的早期食管癌患者( $T_{1a}/T_{1b}$ )应选择外科手术治疗。

**[关键词]** 食管癌;脉管内瘤栓;肿瘤浸润深度;淋巴结转移

**[中图分类号]** R735.1

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2016)04-470-03

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20160419

## An analysis of vascular tumor embolus: a risk factor for esophageal carcinoma

Zhou Yue, Luo Jinhua, Chen Liang\*

(Department of Cardiothoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

**[Abstract]** **Objective:** This study was designed to investigate the relationship between vascular tumor embolus (VTE) and other risk factors for reasonable treatment. **Methods:** Clinical data of 1867 patients with esophageal squamous cancer were retrospectively reviewed. To analyze the relationship between VTE and other related factors including sex, age, blood type, tumor invasion depth (T), lymph node metastasis(LNM) and positive lymph nodes ratio (PLNR). **Results:** VTE was closely related to T staging, LNM and PLNR ( $P < 0.01$ ). Further analysis of T induced obvious difference between  $T_{1a}$  and  $T_{1b} \sim T_4$  as well as  $T_1 \sim T_3$  and  $T_4$  ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** VTE is closely related to T staging, LNM and PLNR. The early stage of superficial esophageal cancer ( $T_{1a}/T_{1b}$ ) with VTE should be treated with surgical resection.

**[Key words]** esophageal cancer; vascular tumor embolus; tumor invasion depth; lymph nodes metastasis

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(04):470-472, 494]

食管癌目前已经成为我国第 4 位高发肿瘤。脉管内瘤栓,作为食管癌诸多危险因素之一,受到越来越广泛的关注和重视。本研究回顾分析 2009—2014 年 1 867 例食管癌手术患者的临床及病理资料,以研究脉管内瘤栓与其他相关危险因素之间的联系。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

选择 2009—2014 年于南京医科大学第一附属医院住院,术后病理证实为食管鳞状细胞癌的患者 1 867 例为研究对象,其中男 1 428 例,女 439 例,

年龄 32~80 岁。所有患者完善术前相关检查,在排除肿瘤远处转移及严重心肺功能障碍等手术禁忌后接受食管癌根治术治疗。术后标本常规病理送检。

#### 1.2 方法

1 867 例患者在确诊后均择期行食管癌根治术治疗,手术方法包括左胸后外侧切口、右胸腹二切口、颈胸腹三切口等。术后标本常规经 10% 中性福尔马林固定后送病理科检查,其中病理确诊合并脉管内瘤栓患者作为分析组,无脉管内瘤栓患者为对照组。分别研究脉管内瘤栓与性别、年龄、血型、肿瘤浸润深度(T)、淋巴结阳性率及阳性淋巴结转移率等危险因素之间的关系。

#### 1.3 统计学方法

应用 Stata10.0 统计软件进行数据处理。率的比较采用  $\chi^2$  检验,其中  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

**[基金项目]** 江苏省自然科学基金(BK20151584)

\*通信作者 (Corresponding author), E-mail: clbright0909@hotmail.com

## 2 结 果

1 867 例食管癌患者中合并脉管内瘤栓患者 249 例, 无脉管内瘤栓患者 1 618 例。根据食管癌规范化指南 2009 版肿瘤浸润深度 T 分期: T<sub>1a</sub> 期 96 例; T<sub>1b</sub> 期 329 例; T<sub>2</sub> 期 486 例; T<sub>3</sub> 期 857 例; T<sub>4</sub> 期 99 例。分析性别、年龄、血型、肿瘤浸润深度(T)、淋巴结转移率及转移度等与脉管内瘤栓形成的关系(表 1)。其中性别与脉管内瘤栓的形成相关( $P < 0.05$ ); T 分期、淋巴结阳性率及阳性淋巴结转移率与脉管内瘤栓的形成密切相关( $P < 0.01$ )。年龄、血型与脉管内瘤栓的形成无明显关系( $P > 0.05$ )。进一步对于 T 分析提示: ①T<sub>1a</sub> 与 T<sub>1b</sub>~T<sub>4</sub>(3 例 vs. 246 例)、T<sub>1</sub>~T<sub>3</sub> 与 T<sub>4</sub>(223 例 vs. 26 例)之间差异有统计学意义( $P < 0.01$ ); ②T<sub>1b</sub> 和 T<sub>2</sub>(29 例 vs. 61 例,  $P=0.095$ )、T<sub>2</sub> 和 T<sub>3</sub>(61 例 vs. 130 例,  $P=0.187$ )间的差异无统计学意义。

## 3 讨 论

自从 1938 年 Brown 和 Warren 发现肿瘤侵犯脉

表 1 脉管内瘤栓与性别、年龄、血型、T、淋巴结阳性率及阳性淋巴结转移率之间的关系

Table 1 Relationship between VTE and other related factors including sex, age, blood type, T staging, LNM and PLNR (n)

| 临床特征            | 有脉管瘤栓 | 无脉管瘤栓  | P 值   |
|-----------------|-------|--------|-------|
| 性别              |       |        | 0.03  |
| 男               | 204   | 1 224  |       |
| 女               | 45    | 394    |       |
| 年龄              |       |        | 0.19  |
| 40~60 岁         | 126   | 740    |       |
| 其他              | 123   | 878    |       |
| 血型              |       |        | 0.77  |
| A               | 74    | 481    |       |
| B               | 65    | 449    |       |
| O               | 47    | 275    |       |
| AB              | 50    | 372    |       |
| 未知              | 13    | 41     |       |
| T 分期            |       |        | <0.01 |
| T <sub>1a</sub> | 3     | 93     |       |
| T <sub>1b</sub> | 29    | 300    |       |
| T <sub>2</sub>  | 61    | 425    |       |
| T <sub>3</sub>  | 130   | 727    |       |
| T <sub>4</sub>  | 26    | 73     |       |
| 淋巴结阳性率          |       |        | <0.01 |
| 阳性              | 154   | 519    |       |
| 阴性              | 95    | 1 099  |       |
| 阳性淋巴结转移率(枚)     |       |        | <0.01 |
| 阳性              | 430   | 1 309  |       |
| 阴性              | 2 642 | 18 443 |       |

管以来, 许多研究都旨在找出肿瘤侵犯脉管对肿瘤预后的影响<sup>[1]</sup>。

食管黏膜下有着丰富的脉管系统, 为食管黏膜提供充足的血供及淋巴回流, 当肿瘤侵及黏膜下层后, 极易侵犯这些脉管系统, 导致脉管内瘤栓的形成。这一病理现象在胃癌、肝癌等消化道系统肿瘤中均有报道<sup>[2-3]</sup>。食管癌脉管内瘤栓的形成机制与诸多因素相关, 其中大部分是源于肿瘤易发生转移的生物学特性, 即肿瘤细胞诱发新生血管及淋巴管生长并侵犯微小血管和淋巴管导致转移。包括: ①细胞黏附分子发生缺失; ②血管内皮生长因子及受体表达增强<sup>[4-5]</sup>; ③抑癌基因甲基化后被激活<sup>[6]</sup>; ④分化型胚胎软骨发育基因 1(DEC1)的表达<sup>[7]</sup>等。同时肿瘤细胞还可以介导血管内皮产生促凝血物质, 释放炎症介质相关物质。许多文献指出脉管内瘤栓是食管癌的危险因素, 这一病理表现的出现与淋巴结转移密切相关<sup>[8-11]</sup>, 通常提示肿瘤中晚期, 患者预后较差。

本组数据的研究表明: ①食管癌脉管内瘤栓发生率为 13.34%(249/1 867); ②即便是 T<sub>1a</sub> 期肿瘤亦有可能出现脉管内瘤栓, 其发生率为 3.12%; ③食管癌患者中, 男性相比较女性更易发生脉管内瘤栓; ④食管癌脉管内瘤栓发生率与肿瘤浸润深度密切相关, 主要表现在 T<sub>1a</sub> 与 T<sub>1b</sub>~T<sub>4</sub>、T<sub>1</sub>~T<sub>3</sub> 与 T<sub>4</sub>; ⑤脉管内瘤栓的形成和淋巴结转移密切相关, 脉管内瘤栓的形成通常预示着区域淋巴结甚至远处淋巴结的转移。

目前, 对于早期浅表食管癌在病理上进一步的分层已经普遍使用。为了准确评价肿瘤浸润深度, 将黏膜内癌和黏膜下癌进一步分为 6 层, 即 M1、M2、M3 和 SM1、SM2、SM3。Sgourakis 等<sup>[12]</sup>总结回顾了 80 个中心 4 241 例食管肿瘤患者的临床病理资料, 发现 T<sub>1b</sub> 患者中脉管受到侵犯的病例淋巴结阳性发生率明显增大。进而指出 T<sub>1b</sub> 中 SM3 层的侵犯和脉管内瘤栓的形成是淋巴结阳性最好的预测指标。因此其研究支持 T<sub>1b</sub> 肿瘤行手术切除+淋巴结清扫治疗, 而不是内镜下治疗。Eguchi 等<sup>[13]</sup>分析了接受手术治疗的 464 例早期浅表食管癌患者, 发现肿瘤侵犯 M3/SM1 层的患者中, 其出现脉管内瘤栓以及淋巴结转移的发生率远远高于 M1 和 M2, 指出肿瘤侵犯脉管和浸润深度是淋巴结转移的明确危险因素。鉴于肿瘤侵犯 M1、M2、M3、SM1、SM2/3 层的淋巴结阳性率分别是 0.0%、5.6%、18%、53.1%、53.9%, 该研究指出侵犯 M3 和 SM1 层的食管癌患者更应行手术切除+系统的淋巴结清扫。Nentwich 等<sup>[14]</sup>通

对过 67 例 pT<sub>1b</sub> 肿瘤进行分析发现: 总体淋巴结阳性率(15/67;22.4%) 在 SM1(3/11;27.3%)、SM2(4/18;22.2%) 和 SM3(8/38;21.8%) 之间无显著差异; 只有脉管侵犯和肿瘤长度>2 cm 两项危险因素和淋巴结转移显著相关。并指出肿瘤侵犯黏膜下层的深度和淋巴结转移无明显相关, 但对于 T<sub>1b</sub> 期肿瘤手术切除是必要的。Wang 等<sup>[15]</sup>通过对肿瘤侵犯脉管的阳性指标 CK20 mRNA 检测以及肿瘤区域脉管的密度检测, 指出肿瘤侵犯脉管通常提示微小的血行转移、区域淋巴结甚至远处淋巴结的转移。

以上结论在本组的研究中进一步得到证实。虽然随着肿瘤浸润深度的增加, 脉管内瘤栓发生率相应增加, 但具有统计学差异的脉管内瘤栓形成和肿瘤浸润深度 T 并不完全呈正相关, 其差异主要集中于 T<sub>1a</sub> 和 T<sub>1b</sub>~T<sub>4</sub> 之间以及 T<sub>1</sub>~T<sub>3</sub> 和 T<sub>4</sub> 之间。而 T<sub>1b</sub> 和 T<sub>2</sub> 之间以及 T<sub>2</sub> 和 T<sub>3</sub> 之间并无明显差异。这一现象通常与肿瘤浸润黏膜下层附近大量新生脉管以及肿瘤侵犯黏膜下层累及新生脉管直接相关, 有报道指出肿瘤周边细小的淋巴脉管大量生成从功能上可能与肿瘤的发展密切相关<sup>[16-20]</sup>, 虽然这些大量新生的脉管与脉管侵犯、淋巴结转移之间的关系缺乏明确的证据, 但是这些新生脉管为肿瘤侵犯以及潜在的远处转移创造了条件。本组 T<sub>1a</sub> 患者出现的脉管内瘤栓, 通常是肿瘤侵犯黏膜内 M3 层导致的。脉管内瘤栓的形成与淋巴结转移密切相关在本组研究中再次得到证实, 合并有脉管内瘤栓的患者在淋巴结阳性率及阳性淋巴结转移率上均明显高于无脉管内瘤栓的患者。

综上所述, 对于合并有脉管内瘤栓的 T<sub>1a</sub> 患者, 不能仅仅满足于接受内镜下(ESD/EMR)治疗, 因脉管内瘤栓所导致的潜在微小淋巴结转移, 使得患者更应该接受标准的食管癌根治术甚至包括术后合理的辅助治疗以提高生存时间。对于肿瘤侵犯黏膜下层的患者, 由于其潜在合并有脉管内瘤栓的高风险, 无论其是否合并有脉管内瘤栓, 在临床上均应接受标准的食管癌根治术以及术后合理辅助治疗, 以延长生存时间。对于没有合并脉管内瘤栓的 T<sub>1a</sub> 患者, 选择内镜下治疗也应该谨慎, 术后的随访应该密切关注食管区域淋巴结及纵隔淋巴结转移情况, 必要时需再次行手术治疗。

#### [参考文献]

- [1] Minsky BD, Cohen AM. Blood vessel invasion in colorectal cancer——an alternative to TNM staging?[J]. *Ann Surg Oncol*, 1999, 6(2): 129-130
- [2] Del CJ, 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
- [3] Tsai TJ, Chau GY, Lui WY, et al. Clinical significance of microscopic tumor venous invasion in patients with resectable hepatocellular carcinoma[J]. *Surgery*, 2000, 127(6): 603-608
- [4] Saharinen P, Eklund L, Pulkki K, et al. VEGF and angiopoietin signaling in tumor angiogenesis and metastasis[J]. *Trends Mol Med*, 2011, 17(7): 347-362
- [5] Varney ML, Singh S, Backora M, et al. Lymphangiogenesis and anti-tumor immune responses[J]. *Curr Mol Med*, 2009, 9(6): 694-701
- [6] Ayadi W, Karray-Hakim H, Khabir A, et al. Aberrant methylation of p16, DLEC1, BLU and E-cadherin gene promoters in nasopharyngeal carcinoma biopsies from Tunisian patients[J]. *Anticancer Res*, 2008, 28(4B): 2161-2167
- [7] Xu Q, Ma P, Hu C, et al. Overexpression of the DEC1 protein induces senescence in vitro and is related to better survival in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e41862
- [8] Mori D, Yamasaki F, Shibaki M, et al. Lateral peritumoral lymphatic vessel invasion can predict lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Mod Pathol*, 2007, 20(6): 694-700
- [9] Roma AA, Magi-Galluzzi C, Kral MA, et al. Peritumoral lymphatic invasion is associated with regional lymph node metastases in prostate adenocarcinoma[J]. *Mod Pathol*, 2006, 19(3): 392-398
- [10] Wong SY, Haack H, Crowley D, et al. Tumor-secreted vascular endothelial growth factor-C is necessary for prostate cancer lymphangiogenesis, but lymphangiogenesis is unnecessary for lymph node metastasis[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(21): 9789-9798
- [11] Agarwal B, Saxena R, Morimiya A, et al. Lymphangiogenesis does not occur in breast cancer[J]. *Am J Surg Pathol*, 2005, 29(11): 1449-1455
- [12] Sgourakis G, Gockel I, Lang H. Endoscopic and surgical resection of T1a/T1b esophageal neoplasms: a systematic review[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(9): 1424-1437
- [13] Eguchi T, Nakanishi Y, Shimoda T, et al. Histopathological criteria for additional treatment after endoscopic mucosal resection for esophageal cancer: analysis of 464 surgically resected cases[J]. *Mod Pathol*, 2006, 19(3): 475-480
- [14] Nentwich MF, Von Loga K, Reeh M, et al. Depth of sub-