

Ⅲ期胸段食管鳞癌根治切除术后预后因素分析

胡 祎^{1,2}, 郑 斌^{1,2}, 戎铁华^{1,2}, 傅剑华^{1,2},
朱志华^{1,2}, 杨 弘^{1,2}, 罗孔嘉^{1,2}, 李永锋^{1,2}

Prognostic analysis of the patients with stage-Ⅲ esophageal squamous cell carcinoma after radical esophagectomy

Yi Hu^{1,2}, Bin Zheng^{1,2}, Tie-Hua Rong^{1,2}, Jian-Hua Fu^{1,2}, Zhi-Hua Zhu^{1,2},
Hong Yang^{1,2}, Kong-Jia Luo^{1,2}, Yong-Feng Li^{1,2}

1. 华南肿瘤学国家重点实验室,
广东 广州 510060
2. 中山大学肿瘤防治中心
胸科,
广东 广州 510060

1. State Key Laboratory of
Oncology in South China,
Guangzhou,
Guangdong 510060,
P. R. China

2. Department of Thoracic Surgery,
Sun Yat-sen University Cancer
Center,
Guangzhou, Guangdong 510060,
P. R. China

通讯作者:傅剑华

Correspondence to: Jian-Hua Fu

Tel.: 86.20.87343262

Fax: 86.20.87343392

Email: fjh@medmail.com.cn

收稿日期:2009-06-22

接受日期:2009-09-23

[Abstract] **Background and Objective:** Most patients with esophageal carcinoma have disease in the locally late stage (stage Ⅲ) when first diagnosed, with surgery as the first treatment of choice. This study analyzed the clinical data of patients with esophageal squamous carcinoma after radical esophagectomy and investigated prognostic factors. **Methods:** The data of 361 patients with esophageal squamous carcinoma who underwent radical esophagectomy and were hospitalized at Sun Yat-sen University Cancer Center between January 1997 and March 2004 were analyzed. The Kaplan-Meier method was used to analyze prognosis, log-rank test was used to compare the groups, and the Cox proportional hazards model was used for multivariate analysis. **Results:** The 1-, 2-, 3-, 4-, and 5-year survival rates were 67.7%, 40.6%, 27.5%, 23.4%, and 20.1%, respectively. Based on univariate analysis, the degree of invasion, rate of lymph node metastasis, number of metastatic regions, number of metastatic lymph nodes, postoperative complications, and duration of surgery were prognostic factors. Based on multivariate analysis, the degree of invasion, rate of lymph node metastasis, and postoperative complications were independent factors for the prognosis. **Conclusions:** Of all clinical and pathologic factors, the degree of invasion, rate of lymph node metastasis, and postoperative complications were independent factors for the prognosis of patients with stage-Ⅲ esophageal squamous carcinoma after radical esophagectomy.

Key words: Esophageal carcinoma; surgery; prognosis

【摘要】背景与目的:食管癌治疗首选手术,多数患者就诊时已是局部晚期(以Ⅲ期为主)。本研究回顾性分析手术根治切除的食管鳞癌患者的临床资料,以探讨影响患者术后生存的主要因素。方法:收集1997年1月至2004年3月中山大学肿瘤防治中心行食管癌根治术病例临床资料,其中资料完整361例,应用Kaplan-Meier法进行生存分析,组间比较用log-rank检验,多因素分析采用Cox模型分析。结果:总的1、2、3、4和5年生存率分别为67.7%、40.6%、27.5%、23.4%和20.1%。单因素分析表明肿瘤浸润深度、淋巴结转移度、淋巴结转移区域数、淋巴结转移个数、手术并发症和手术时间均为Ⅲ期胸段食管鳞癌预后影响因素。Cox回归分析显示肿瘤浸润深度、淋巴结转移度和手术并发症是Ⅲ期胸段食管鳞癌预后的独立影响因素。结论:在Ⅲ期胸段食管鳞癌根治术后的临床和病理特征中,淋巴结转移度、肿瘤浸润深度和手术并发症是独立预后因素。

关键词:食管肿瘤;手术;预后

中图分类号:R735.1

文献标识码:A

文章编号:1000-467X(2010)02-0190-06

食管癌是我国常见恶性肿瘤之一,外科手术是食管癌最主要的治疗手段。在临床中,多数食管癌患者就诊时已是局部晚期(以Ⅲ期为主)^[1],所以本研究回顾性分析我院1997年1月至2004年3月手术根治切除的361例Ⅲ期胸段食管鳞癌患者的临床资料,以探讨影响患者术后生存的主要因素。

1 资料与方法

1.1 病例选择

入选标准:(1)按照UICC 2002(第6版)分期,分期为Ⅲ期食管癌患者;(2)术前检查排除远处转移;(3)术前未接受放疗、化疗等抗癌治疗;(4)接受根治性手术,淋巴结清扫范围至少要达到传统二野要求;(5)病理确诊为鳞癌;(6)术后随访至死亡或至少5年以上;(7)肿瘤位置为胸段食管。入选者需符合以上全部条件。

排除标准:(1)合并其它恶性肿瘤者;(2)术前接受过放疗、化疗等治疗者;(3)姑息性手术者,如残端病理检查见癌、肿瘤或淋巴结术中残留或术中置银夹标记等;(4)淋巴结清扫范围不够,不符合入选标准者;(5)病理类型为鳞癌以外的其他类型者;(6)围术期死亡者;(7)肿瘤位置为胸段以外食管。有上述条件之一即排除。

1.2 临床资料

1997年1月至2004年3月在中山大学肿瘤防治中心胸外科行食管癌切除术的病例中,符合入选标准的病例共有361例。男性303例,女性58例;年龄34~82岁,中位年龄58岁;肿瘤部位:胸上段32例,胸中段211例,胸下段118例;手术方式:左胸入路279例,右胸入路82例,淋巴结清扫均至少行传统二野清扫;术后分期均为Ⅲ期(pT3N1M0 320例,pT4N1M0 41例);病理均为鳞癌,组织分化:高分化76例,中分化166例,低分化119例;术后辅助放化疗3例,辅助放疗48例,辅助化疗17例,其余病例未行辅助治疗。

1.3 观察指标

全组病例对以下观察指标进行单因素分析,包括年龄、性别、肿瘤位置、肿瘤长度、手术入路、手术时间、围术期输血、手术并发症、胸导管结扎状况、肿瘤浸润深度(T分期)、淋巴结转移度、淋巴结转移区域数、淋巴结转移个数、组织分化、辅助治疗等15项临床及病理指标。术后并发症只包括与手术相关需要治疗才能治愈的疾病(包括肺部

并发症、心脏并发症、吻合口瘘、切口感染及其他并发症)。转移的区域分为胸区(纵隔区)和腹区,转移的区域数表示为:1(胸区或腹区淋巴结转移)和2(胸区和腹区淋巴结转移)。肿瘤的组织分化按高、中、低分化3组分类,对于混合两种分化成分的肿瘤,一律归入分化差的一组。辅助治疗只包括按计划完成辅助化疗、辅助放疗者。

1.4 随访方法

患者资料随访收集方式包括:定期门诊复查、信访登记、电话随访等。生存时间按天计算,对死亡患者,生存时间为手术日期至患者死亡日期的天数;对生存患者,生存时间为手术日期至最后一次随访日期的天数。全组随访至2009年3月5日或死亡。

1.5 统计学方法

采用SPSS16.0统计软件包进行数据处理。生存率的计算及单因素生存分析采用Kaplan-Meier法,log-rank法检验;Cox比例风险模型进行多因素分析。生存患者和非肿瘤原因导致的死亡患者按删失值处理。 $P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结 果

2.1 随访结果

361例手术切除的Ⅲ期胸段食管鳞癌,随访期为1~133个月,中位随访期为17个月。随访期间有45例患者仍然生存,失访18例,随访率95.0%。死亡298例,死于肿瘤者295例,死于其它原因者3例,有1例死于术后放疗,2例死因不明。

2.2 生存情况

全组患者的中位生存期为18个月,1、2、3、4和5年的累计生存率分别为67.7%、40.6%、27.5%、23.4%和20.1%(图1)。

2.3 单因素分析结果

单因素分析结果显示,与预后相关的观察指标包括:肿瘤浸润深度、淋巴结转移度、淋巴结转移个数、淋巴结转移区域数、手术并发症和手术时间;其余观察指标与预后无相关性。单因素分析结果详见表1(生存曲线见图2~图7)。

将手术并发症进一步分层分析,共发生并发症90例,其中肺部并发症36例,吻合口漏17例,心脏并发症11例,切口感染11例,其他并发症15例,结果显示,与无并发症的患者相比,肺部并发症和吻合口漏预后较差, P 值、 χ^2 值分别为0.045、4.023和0.012和6.265。心脏并发症、感染性疾病

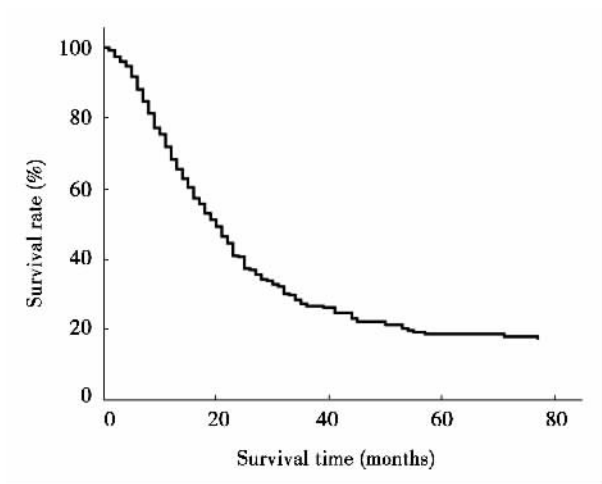


图 1 361 例Ⅲ期胸段食管鳞癌患者的生存曲线
Figure 1 The overall survival curve of 361 patients with stage-III thoracic esophageal squamous carcinoma

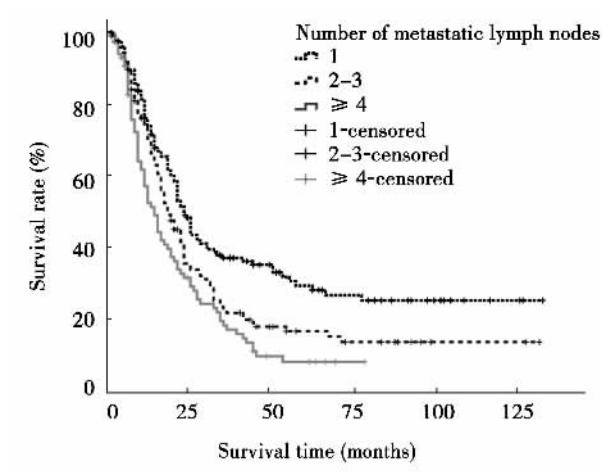


图 4 不同转移淋巴结个数患者的生存曲线
Figure 4 Survival curves of patients with different numbers of metastatic lymph nodes

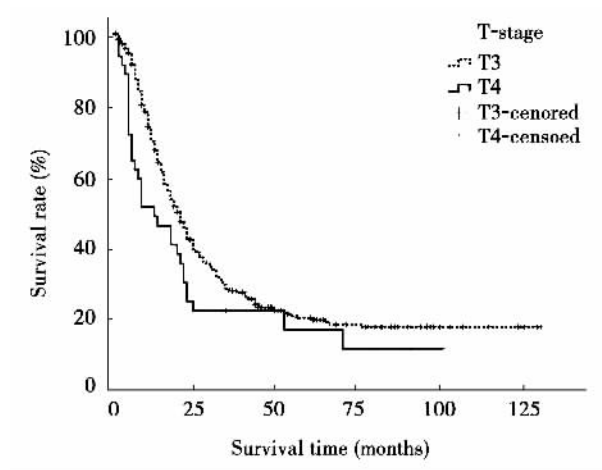


图 2 不同浸润深度食管鳞癌患者的生存曲线
Figure 2 Survival curves of patients at different T stages

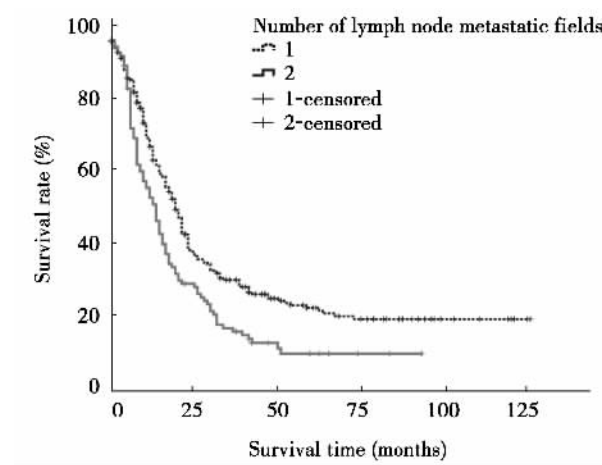


图 5 不同转移淋巴结区域数患者的生存曲线
Figure 5 Survival curves of patients with different numbers of lymph node metastatic fields

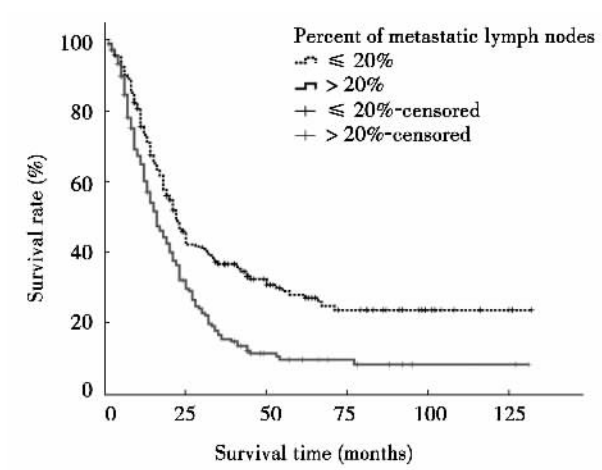


图 3 淋巴结转移度≤20%和>20%患者的生存曲线
Figure 3 Survival curves of patients by percent of metastatic lymph node involvement of $\leq 20\%$ and $> 20\%$

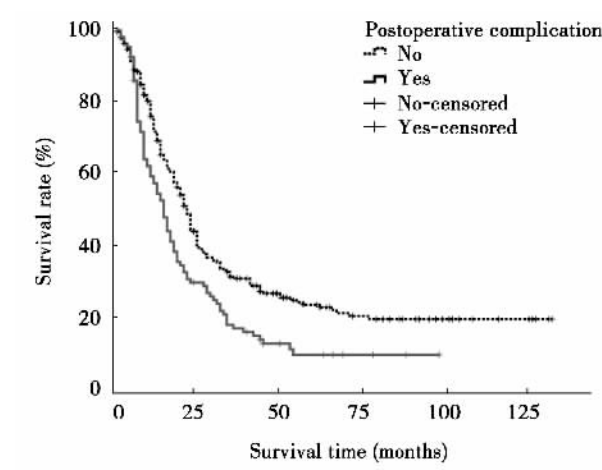


图 6 有无手术并发症患者的生存曲线
Figure 6 Survival curves of patients with or without postoperative complications

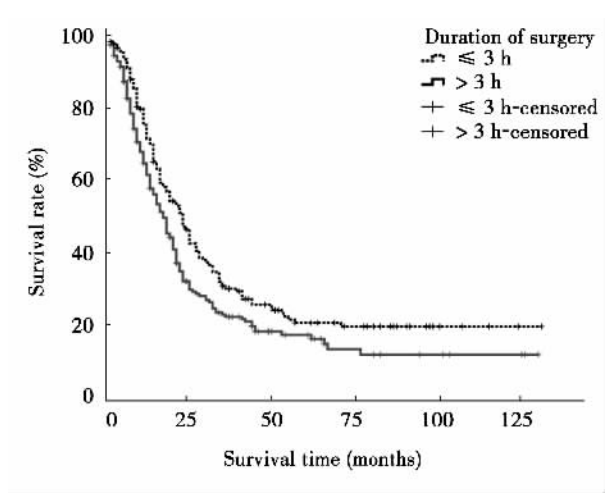


图 7 手术时间≤3 h 和>3 h 患者的生存曲线
Figure 7 Survival curves of patients with durations of surgery ≤ 3 hours and > 3 hours

及其他并发症则与无并发症患者预后差异无统计学意义, P 值分别为 0.671、0.328 和 0.079)。

2.4 多因素分析结果

将单因素分析显示与预后有关的因素引入 Cox 模型进行多因素分析,只有肿瘤浸润深度、淋巴结转移度和手术并发症是 III 期胸段食管鳞癌的独立预后因素(表 2)。

3 讨 论

3.1 病理特征与预后的关系

近年来,淋巴结转移对食管癌预后的影响越来越受到关注,尽管国际通用的食管癌 TNM 分期尚未把淋巴结转移的个数和淋巴结转移度纳入进去,但多数临床研究结果提示淋巴结转移个数和淋巴结转移度是食管癌预后的独立指标^[2-6]。本研究中,我们在分析淋巴结转移与预后的关系时,分别以淋巴结转移个数、淋巴结转移度和淋巴结转移区域数进行分组,单因素分析显示三者均与预后有关,但在多因素分析中,只有淋巴结转移度对预后的影响具有显著性,考虑原因是淋巴结转移个数和淋巴结转移区域数对预后影响的信息已经

表 1 361 例 III 期胸段食管鳞癌患者单因素生存分析
Table 1 Univariate survival analysis of 361 patients with stage-III thoracic esophageal squamous cell carcinoma

Variable	Patient No.	Overall survival rate (%)			P	χ^2
		1-year	3-year	5-year		
Gender						
Male	303	66.0	26.6	20.2	0.211	1.565
Female	58	76.8	31.9	20.7		
Age (years)						
≤ 60	215	68.5	28.9	21.7	0.404	0.697
> 60	146	66.7	25.3	17.5		
Tumor location						
Upper thorax	27	74.6	41.1	24.9	0.339	2.161
Middle thorax	217	66.2	29.4	21.9		
Lower thorax	117	68.6	19.9	15.8		
Tumor length (cm)						
≤ 5	181	74.6	29.2	23.1	0.107	2.603
> 5	180	60.9	25.7	16.8		
Operative approach						
Left thorax	279	68.7	28.1	20.9	0.361	0.833
Right thorax	82	64.4	25.4	17.5		
Duration of surgery (h)						
≤ 3	163	77.8	31.4	21.6	0.034	4.476
> 3	198	62.7	24.2	19.4		
Postoperative complications						
No	271	72.0	30.6	21.8	0.004	8.377
Yes	90	54.7	18.2	15.3		
Thoracic duct ligation						
No	138	70.5	25.0	16.5	0.481	0.496
Yes	223	65.9	29.1	22.6		
Depth of invasion						
pT3	320	68.9	26.9	19.3	0.035	4.430
pT4	41	50.5	21.2	15.9		
Lymph-node metastasis rate						
≤ 20%	183	74.1	38.4	30.0	0.000	20.542
> 20%	178	61.0	16.1	10.1		
Number of metastatic lymph nodes						
1	139	76.4	38.8	30.7	0.000	18.482
2-3	130	71.1	22.6	17.2		
≥ 4	92	53.0	17.1	8.8		
Number of lymph-node metastatic fields						
1	293	71.8	31.9	24.3	0.001	11.486
2	68	58.2	17.3	10.4		
Differentiation						
Well	76	69.6	30.6	20.3	0.589	0.019
Moderate	166	72.1	27.5	19.9		
Poor	119	64.6	24.8	19.9		
Postoperative adjuvant therapy						
No	293	66.9	29.7	22.4	0.135	2.239
Yes	68	71.3	17.5	10.2		
Perioperative transfusion						
No	299	69.1	28.6	20.6	0.202	1.629
Yes	62	61.3	22.1	17.5		

表 2 361 例 III 期胸段食管鳞癌患者多因素生存分析

Table 2 Multivariate survival analysis of 361 patients with stage-III thoracic esophageal squamous cell carcinoma							
Parameter	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp (B)	95.0% CI
Lymph node metastasis rate	0.600	0.128	21.910	1	0.000	1.823	1.418-2.343
Postoperative complication	0.321	0.140	5.259	1	0.022	1.378	1.048-1.813
T-stage	0.549	0.192	8.153	1	0.004	1.732	1.188-2.526

SE, standard error; CI, confidence interval.

几乎全部包括在淋巴结转移度中。

食管癌的浸润深度是食管癌国际分期的重要组成部分。国外研究结果显示^[7],浸润深度不同,食管癌淋巴结转移率也不相同,原位癌的概率为0%、T1为11%、T2为43%、T3为77%和T4为67%。正如前文所述,淋巴结转移是食管癌预后的独立影响因素,食管癌浸润深度与淋巴结转移相关,提示T分期也应该是食管癌预后的重要指标。在本研究中,单因素分析和多因素分析均提示,T分期是Ⅲ期胸段食管鳞癌预后的独立影响因素,与国内文献^[8]报道一致,研究结果提示,肿瘤浸润深度越深,食管癌患者预后越差。

既往有研究认为肿瘤分化程度与患者预后有关,同一类型的肿瘤,分化较差时,恶性程度较高,预后就差^[9],但多数资料认为影响不大^[10]。我们的研究也发现肿瘤分化程度与预后无关($P=0.200$)。

3.2 手术相关因素与预后的关系

国内外文献显示,食管癌术后并发症发生率介于12.3%~38%之间^[11,12]。手术并发症会严重影响患者的生存质量,甚至导致死亡,同时对免疫功能产生长期损害。目前,国内外对食管癌术后并发症的研究主要集中于如何预防和治疗并发症,而对其与预后的关系研究较少。在本研究中,无并发症组生存率明显高于有并发症组,其差异有统计学意义,单因素分析和多因素分析结果均提示手术并发症与预后相关。本研究结果提示,手术并发症是Ⅲ期胸段食管鳞癌根治术后的独立预后因素。将手术并发症进一步分层分析,结果提示,肺部并发症和吻合口瘘患者预后较差。因本组病例中发生并发症例数较少,尚需积累更多病例来明确并发症对预后的影响。

文献报道,手术时间较长,不仅加大了手术创伤,同时在术中静注大量低温液体,导致体温降低。低体温可导致术后苏醒延迟,并抑制免疫功能,导致发生严重并发症^[13,14]。本研究中,我们将全组患者手术时间以3h为分界点, ≤ 3 h组的生存时间明显长于 >3 h组,单因素分析显示两组差异有统计学意义,但不是预后的独立影响因素。结合文献和本研究结果,我们认为,手术时间较长导致生存时间短的机制可能是因为增加了手术创伤,降低了免疫功能,提高了手术并发症发生率,而手术并发症本身就是影响预后的一个重要指标,手术时间对食管癌预后的价值已经包含于手术并发症中。

3.3 辅助治疗与预后的关系

食管癌术后辅助治疗的作用,长期以来一直存在争议。Leonard等^[15]认为辅助化疗可以改善食管鳞癌患者术后无疾病生存期,但不能延长总的生存期。但是,美国研究结果显示辅助化疗组2年生存率为60%,较对照组提高了20%^[16]。术后预防性放疗能杀灭残留的肿瘤细胞,意在根除微转移灶,提高局部控制率,但30年来的研究并没有肯定术后预防放疗能改善长期生存。国内肖泽芬等^[17]研究认为,术后放疗对转移淋巴结阳性者和Ⅲ期患者有益,而淋巴结阴性或Ⅰ、Ⅱ期患者术后放疗对提高生存率并无明显优势。

本研究中,无辅助治疗组和辅助治疗组的中位生存时间差异无显著性。从生存曲线可以看出,在术后前2年,两组生存曲线重叠,而在2年后,生存曲线开始分离,无辅助治疗组生存率高于辅助治疗组。本研究结果与国内外研究认为的术后辅助治疗可能有生存获益不一致,分析其原因,我们认为,一是本组病例年限跨度比较大,长达7年,辅助治疗方案不统一,影响了治疗效果;二是本组入选病例均为根治切除术后患者,本身可能从辅助治疗上获益较少,并且增加了辅助治疗产生的不良反应,从而影响了远期生存。

3.4 其他因素与预后的关系

年龄通常是肿瘤的预后指标之一,其对食管癌预后的价值各家报道不一^[4,18]。一般认为,老年食管癌患者由于新陈代谢率低,肿瘤恶性程度相对较低,肿瘤侵袭力低,肿瘤转移发生延迟,青年食管癌的肿瘤生物学行为差,浸润能力强,病情发展快,因此老年患者远期生存率高于年轻患者^[18]。但在我们的研究中,由于本组病例均为Ⅲ期胸段食管鳞癌,病变相对较晚,尽管老年患者的肿瘤侵袭力相对较低,但老年人全身生理机能下降,免疫力减弱,在复发转移后采用积极治疗的比例低于年轻患者,且对放化疗的耐受低,因此两组的预后相近。

食管癌外科手术的根治程度与手术入路的选择密切相关。文献报道^[19],右胸入路相对左胸入路,尽管手术较复杂,创伤较大,并发症发生率较高,但可保证足够长度的食管切除,并较彻底的进行“二野清扫”,从而获得更多的生存获益。本研究中,左胸入路组和右胸入路组的生存率相似,与文献报道结果不一致。分析结果,我们认为,本组病

例为5~10年前的病例,当时的手术入路选择主要是为了切除食管原发肿瘤,对于纵隔淋巴结清扫范围,由于当时食管癌手术理论和手术水平的局限性,两种手术入路清扫范围差异较小,从而没能使右胸入路患者获得更多的生存获益。

综上所述,作者认为,在Ⅲ期胸段食管鳞癌根治术后的临床和病理特征中,T分期、淋巴结转移度和手术并发症是独立预后因素。

参 考 文 献

- [1] 邵令方,高宗人,卫功铨,等.食管癌和贲门癌的外科治疗[J].中华外科杂志,2001,39(1):44-46.
- [2] Tachibana M, Kinugasa S, Yoshimura H, et al. Clinical outcomes of extended esophagectomy with three-field lymph node dissection for esophageal squamous cell carcinoma [J]. Am J Surg, 2005,189(1):98-109.
- [3] Kunisaki C, Akiyama H, Nomura M, et al. Developing an appropriate staging system for esophageal carcinoma [J]. J Am Coll Surg, 2005,201(6):884-890.
- [4] 张冬坤,苏晓东,林 鹏,等.467例Ⅱ期胸段食管鳞癌切除术后患者的生存分析[J].癌症,2008,27(2):113-118.
- [5] 杨 林,冯伦高,叶世铎,等.胸段食管鳞癌切除术后的预后分析[J].癌症,2000,19(11):1008-1011.
- [6] 陈龙奇,胡春燕,张合林,等.淋巴结清扫数目对进展期食管癌TNM分期和预后的影响[J].中华肿瘤杂志,2007,29(8):604-608.
- [7] Rice TW, Zuccaro G Jr, Adelstein D J, et al. Esophageal carcinoma:depth of tumor invasion is predictive of regional lymph node status [J]. Ann Thorac Surg, 1998,65(3):787-792.
- [8] 王永岗,汪良骏,张庆斌,等.影响食管癌手术治疗患者预后的

病理因素分析[J].实用癌症杂志,2001,16(5):516-520.

- [9] Vansteenkiste JF, De Leyn PR, Deneffe GJ, et al. Survival and prognostic factors in resected N2 non-small cell lung cancer: a study of 140 cases[J]. Ann Thorac Surg, 1997,63(5):1441-1450.
- [10] Khan OA, Alexiou C, Soomro I, et al. Pathological determinants of survival in node-negative oesophageal cancer [J]. Br J Surg, 2004,91(12):1586-1591.
- [11] Muller JM, Erasmi H, Stelzner M, et al. Surgical therapy of esophageal carcinoma [J]. Br J Surg, 1990,77(8):845-857.
- [12] 雷 程,习怀斌,夏 鹏,等.食管癌术后主要并发症及其预防[J].现代肿瘤医学,2008,16(4):572-574.
- [13] 黄 玲,黄 冰,潘灵辉,等.全麻术后苏醒延迟影响因素的 Logistic 分析[J].临床麻醉学杂志,2006,22(7):547-549.
- [14] 李 扬,童 华,熊利泽.硬膜外麻醉围术期意外低体温[J].临床麻醉学杂志,2003,19(3):191-192.
- [15] Leonard GD, Reilly EM. Post-operative chemotherapy improves disease-free survival, but not overall survival in people with oesophageal squamous cell carcinoma[J]. Cancer Treat Rev, 2004,30(5)473-477.
- [16] Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial [J]. Lancet, 2002,359(9319):1727-1733.
- [17] 肖泽芬,杨宗贻,梁 军,等.食管癌根治术后预防性放射治疗的临床价值[J].中华肿瘤杂志,2002,24(6):608-611.
- [18] 刘彦中.青年人与老年人食管癌的临床研究[J].医师进修杂志:外科版,2004,27(8):48-49.
- [19] Udagawa H, Akiyama H. Surgical treatment of esophageal cancer: Tokyo experience of the three-field technique [J]. Dis. Esoph, 2001,14(2):110-114.

[编辑及校对:杨允贵]