

· 论著 ·

胸段食管鳞癌根治术后淋巴结转移特点及对预后的影响

张兰军 郝崇礼 王武平 谢泽明 林鹏 苏晓东 戎铁华 傅剑华

【摘要】 目的 研究胸段食管鳞癌根治术后淋巴结转移特点及对预后的影响,探讨合理的术后辅助治疗方案。**方法** 应用 Spearman 相关分析、Cox 模型及 Kaplan-Meier 法等对 204 例患者的临床及随访资料进行多因素分析。**结果** 204 例患者中淋巴结转移率为 40.2% (82/204),转移度为 7.57% (166/2193)。相关因素分析显示:肿瘤浸润深度、肿瘤长度及细胞分化程度与淋巴结转移有关($\chi^2 = 17.466, 11.494, 6.767, P < 0.05$);患者年龄、肿瘤部位与淋巴结转移无关($\chi^2 = 1.086, 3.897, P > 0.05$)。生存分析显示:淋巴结转移个数 < 4 枚组与 ≥ 4 枚组 1、3、5 年生存率比较差异有统计学意义($\chi^2 = 4.493, 4.494, 4.450, P < 0.05$);有淋巴结转移较无淋巴结转移者易发生复发及转移($r = -2.060, -4.296, P < 0.05$)。多因素分析显示:病理分期、分化程度、术后辅助治疗是独立的预后因素。**结论** 肿瘤长度、浸润深度及细胞分化程度与胸段食管鳞癌术后淋巴结转移有关,淋巴结转移状态及转移个数可影响预后。术后口服化疗药物对无淋巴结转移者生存有益。

【关键词】 食管肿瘤; 淋巴结转移; 术后辅助治疗; 预后

【中图法分类号】 R735.1

【文献标识码】 A

Features of lymph node metastasis and its effects on the prognosis of patients after radical operation for thoracic esophageal squamous cell cancer ZHANG Lan-jun, HAO Chong-li, WANG Wu-ping, XIE Ze-ming, LIN Peng, SU Xiao-dong, RONG Tie-hua, FU Jian-hua. State Key Laboratory of Oncology in Southern China, Department of Thoracic Surgery, Cancer Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China

Corresponding author: ZHANG Lan-jun, E-mail: zhlanj@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the features of lymph node metastasis and its effects on the prognosis of patients after radical operation for thoracic esophageal squamous cell cancer, and investigate the reasonable postoperative adjuvant protocol. **Methods** Multivariate analysis of the clinical data of 204 patients was carried out by Spearman correlation analysis, Cox model and Kaplan-Meier method. **Results** The lymph node metastasis rate was 40.2% (82/204), and 166 out of 2193 dissected lymph nodes had metastasis with the rate of 7.57%. The analysis of related factors revealed that the invasion depth, tumor length and differentiation grade were significantly associated with the postoperative lymph node metastasis ($\chi^2 = 17.466, 11.494, 6.767, P < 0.05$), while age, tumor site were not significantly correlated with the postoperative lymph node metastasis ($\chi^2 = 1.086, 3.897, P > 0.05$). Kaplan-Meier analysis showed that the 1-, 3-, 5-year survival rates of patients with < 4 lymph nodes metastasis were significantly higher than those with ≥ 4 lymph nodes metastasis ($\chi^2 = 4.493, 4.494, 4.450, P < 0.05$). The recurrence and metastasis were more often occurred in patients with lymph node metastasis compared with those without lymph node metastasis ($r = -2.060, -4.296, P < 0.05$). Multivariate analysis confirmed that the pathological stage, tumor differentiation grade, and the postoperative adjuvant treatment were the independent prognostic factors. **Conclusions** The invasion depth, tumor length and differentiation grade are significantly associated with the postoperative lymph node metastasis. The lymph node metastasis state and the number of involved lymph nodes affect the prognosis of patients. Oral administration of 5-FU is benefit to the patients without lymph node metastasis.

【Key words】 Esophageal cancer; Lymph node metastasis; Postoperative adjuvant treatment; Prognosis

基金项目: 国家高科技计划(863)重大专项资助(2006AA02A403)

作者单位: 510060 广州,中山大学肿瘤医院胸科、华南肿瘤学国家重点实验室

通讯作者: 张兰军, E-mail: zhlanj@mail.sysu.edu.cn

淋巴结转移是影响胸段食管鳞癌分期及预后的重要因素。研究其转移规律对选择淋巴结清扫方式、预测预后及制订合理的术后辅助治疗方案具有重大意义。我们对 583 例行手术治疗的胸段食管鳞癌患者按临床研究标准进行筛选,将纳入的 204 例患者的临床及随访资料进行多因素分析,探讨合理的术后辅助治疗方案。

1 资料和方法

1.1 一般资料

对我院 1996 年 1 月至 2002 年 12 月 583 例胸段食管鳞癌患者临床及 5 年随访资料进行筛查,按标准筛选符合纳入条件的 204 例患者进行研究。204 例中男 153 例,女 51 例;平均年龄 53.8 岁(31 ~ 77 岁)。肿瘤分期:Ⅰ期 13 例,ⅡA 期 109 例,ⅡB 期 22 例,Ⅲ期 60 例。

1.2 纳入标准

(1)行食管癌根治术及传统二野以上淋巴结清扫者;(2)病理检查证实为胸段食管鳞癌者;(3)术前未行放疗、化疗者;(4)有完整 5 年随访资料者。

1.3 排除标准

(1)单纯行剖胸探查者;(2)食管重复癌或原位癌及多原发癌者;(3)清扫淋巴结总数 < 5 枚者;(4)5 年随访资料不全者;(5)ⅣA 期食管癌。

1.4 观测指标

(1)淋巴结转移率及转移度;(2)患者性别、年龄、肿瘤长度、浸润程度、细胞分化程度等与淋巴结转移的关系;(3)有无淋巴结转移及转移个数、淋巴结清扫方式、术后辅助治疗等对预后的影响。研究中患者年龄按 < 40 岁、40 ~ 65 岁、> 65 岁分类;肿瘤长度按 < 2.0 cm、2.0 ~ 3.0 cm、> 3.0 cm 分类;肿瘤浸润深度按国际抗癌联盟(UICC)第 6 版 TNM 分期中 T 分期标准分类;肿瘤部位按胸上、中、下段分类;细胞分化程度按高、中、低分化分类;转移淋巴结个数按 < 4 枚、≥ 4 枚分类;淋巴结清扫方式按传统二野清扫、现代二野清扫分类;术后辅助治疗包括化疗、放疗及放化疗。术后生存时间及无瘤生存时间按月计算。死亡患者以手术日期距死亡日期的差值计算,生存患者以手术日期距末次随访时间的差值计算。

1.5 随访

全组患者以门诊复查方式进行随访。随访日期截至 2007 年 12 月 31 日。

1.6 统计学分析

应用 SPSS 15.0 统计软件进行分析,采用 Spear-

man 进行非正态变量间的相关分析,Kaplan-Meier 方法及 Log-rank 检验进行生存分析,Cox 模型进行生存的多因素分析, χ^2 检验进行率的比较和两个分类变量的关联性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 淋巴结转移的相关因素分析

204 例中 82 例发生淋巴结转移,转移率为 40.2% (82/204)。全组共清扫淋巴结 2193 枚,其中转移淋巴结 166 枚,淋巴结转移度为 7.57% (166/2193),平均每例患者清扫淋巴结 10.75 枚。有淋巴结转移者共清扫淋巴结 1004 枚,其中转移淋巴结 166 枚,淋巴结转移度为 16.53% (166/1004),平均每例患者清扫淋巴结 12.24 枚。本组资料显示肿瘤浸润深度、肿瘤长度、细胞分化程度、性别均与淋巴结转移有关,肿瘤部位及年龄与淋巴结转移无关。见表 1。

表 1 204 例胸段食管鳞癌患者临床病理因素与淋巴结转移的相关因素分析

临床病理因素	无淋巴结转移		有淋巴结转移		χ^2 值	P 值
	例数	百分率	例数	百分率		
年龄(岁)					1.086	> 0.05
< 40	9	64.3	5	35.7		
40 ~ 65	94	58.0	68	42.0		
> 65	19	67.9	9	32.1		
性别					14.383	< 0.05
男	80	52.3	73	47.7		
女	42	82.4	9	17.6		
肿瘤部位					3.897	> 0.05
上段	11	68.8	5	31.2		
中段	88	62.9	52	37.1		
下段	23	47.9	25	52.1		
肿瘤长度(cm)					11.494	< 0.05
< 2.0	10	100.0	0	0.0		
2.0 ~ 3.0	37	69.8	16	30.2		
> 3.0	75	53.2	66	46.8		
浸润深度					17.466	< 0.05
T ₁	13	86.7	2	13.3		
T ₂	50	71.4	20	28.6		
T ₃	58	51.8	54	48.2		
T ₄	1	14.3	6	85.7		
分化程度					6.767	< 0.05
高分化	49	63.6	28	36.4		
中分化	61	63.5	35	36.5		
低分化	12	38.7	19	61.3		

2.2 淋巴结转移对患者预后的影响

全组 204 例术后 1、3、5 年生存率分别为 70%、57%、53%，中位生存期为 (62.7 ± 5.3) 个月。无淋巴结转移者 (122 例) 术后 1、3、5 年生存率，中位生存时间，术后无瘤生存时间与有淋巴结转移者 (82 例) 比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 12.617, 37.165, 40.506, 32.382, 50.095, P < 0.05$)。

有淋巴结转移 82 例中，转移淋巴结个数 < 4 枚者 70 例， ≥ 4 枚者 12 例。淋巴结转移 < 4 枚者其 1、3、5 年生存率分别为 47%、33%、20%； ≥ 4 枚者其 1、3、5 年生存率分别为 25%、8%、8%，两者比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.493, 4.494, 4.450, P < 0.05$)。两者术后生存时间分别为 (23.4 ± 3.9) 、 (12.6 ± 2.2) 个月，其差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.718, P > 0.05$)。两者无瘤生存时间分别为 (11.9 ± 1.7) 、 (3.5 ± 1.1) 个月，其差异有统计学意义 ($\chi^2 = 17.194, P < 0.05$)。

2.3 淋巴结转移与术后复发及转移的关系

全组有 8 例术后复发，复发率为 3.9% (8/204)。101 例发生术后转移，转移率为 49.5% (101/204)。有淋巴结转移者较无淋巴结转移者更易发生术后复发及转移 ($r = -2.060, -4.296, P < 0.05$)。

2.4 影响患者术后生存的多因素分析

将性别、年龄、术前诊断、术后并发症、病理分期、细胞分化程度、手术方式、淋巴结清扫方式、术后辅助治疗等代入 Cox 模型，采用向后逐步回归法筛选协变量，结果显示病理分期、细胞分化程度、术后辅助治疗及性别是影响患者术后生存的独立因素。见表 2。

表 2 影响患者术后生存的多因素分析

变量	偏相关系数	标准误	相对危险度	P 值
性别	-0.383	0.177	0.682	< 0.05
年龄	0.001	0.007	1.001	> 0.05
术前诊断	-0.104	0.141	0.902	> 0.05
术后并发症	0.027	0.024	1.027	> 0.05
病理分期	0.580	0.160	1.786	< 0.05
细胞分化程度	-0.359	0.123	0.699	< 0.05
手术方式	-0.051	0.082	0.950	> 0.05
淋巴结清扫方式	0.297	0.172	1.345	> 0.05
术后辅助治疗	-0.114	0.041	0.893	< 0.05

2.4.1 性别对淋巴结转移患者术后生存的影响：本组相关因素及多因素分析均显示性别与淋巴结转移及预后相关，但分析本组资料显示：女性患者中有淋巴结转移者仅为 9 例，这说明绝大多数女性为早期

患者。而男性患者有淋巴结转移者 73 例，数据明显偏倚，故 Log-rank 检验显示：性别对有无淋巴结转移患者的术后生存时间及无瘤生存时间均无影响。

2.4.2 术后辅助治疗对淋巴结转移患者预后的影响：无淋巴结转移患者术后辅助治疗 (口服 5-氟尿嘧啶 200 mg/d，疗程为 1~2 年) 较无辅助治疗有生存获益 ($\chi^2 = 5.319, P < 0.05$)。有淋巴结转移者术后辅助治疗较无辅助治疗无生存获益 ($\chi^2 = 2.488, P > 0.05$)。

3 讨论

3.1 术后淋巴结转移的相关因素

本研究结果显示术后淋巴结转移与肿瘤长度、浸润深度、细胞分化程度有关，而与年龄、肿瘤部位无关。虽然本组中男性淋巴结转移率较女性高，但生存分析显示性别对生存无影响。这可能与本组中女性早期患者比例过大而造成数据偏倚有关。Griffiths 等^[1]认为，肿瘤长度 > 3.5 cm 与 ≤ 3.5 cm 者，其分期及生存率比较差异有统计学意义。Ueda 等^[2]亦认为肿瘤长度较浸润深度对预测淋巴结转移更有意义。Rizk 等^[3]认为肿瘤长度在目前的 TNM 分期系统中未得到足够重视。Ooki 等^[4]认为淋巴结转移度、肿瘤长度是 TNM 分期以外的独立预后预测因素。Wijnhoven 等^[5]报道肿瘤浸润深度影响预后。我们认为在淋巴结转移相关的因素中，肿瘤长度对评估淋巴结转移状态的作用应引起足够的重视。

3.2 淋巴结转移与预后的关系

食管癌伴淋巴结转移被认为是预后不佳的指标。Bollschweiler 等^[6]认为转移淋巴结数目以 5 枚为界可区分预后，但 Rizk 等^[7]认为至少需要 18 枚才能较准确地判断其预后。Wijnhoven 等^[5]也发现，阳性淋巴结 ≤ 3 枚与 > 3 枚者的 5 年生存率比较差异有统计学意义。Schwarz 和 Smith^[8]对 5620 例患者进行多因素分析发现，淋巴结总数 (阴性淋巴结数) 同手术性质、T 及 N 分期、年龄、种族一样可作为独立的预后预测指标。我们认为淋巴结转移数在评估预后及生存时有意义，但如何设置更合理的判定标准有待进一步的前瞻性研究。

3.3 术后辅助治疗的作用和地位

胸段食管鳞癌完整切除术后是否需要辅助治疗一直存在争论。本组多因素分析显示术后辅助治疗是预后预测的独立因素之一。对于无淋巴结转移患者术后辅助治疗有生存获益，但对有淋巴结转移患

者则无生存获益。我们认为对根治性切除术后的食管鳞癌患者,术后辅助治疗是非常重要的综合治疗手段之一。对无淋巴结转移者,术后给予 1~2 年的口服化疗药物可提高生存率。

3.4 淋巴结清扫方式的选择

淋巴结的清扫方式有 4 种^[9]。Nozoe 等^[10]认为二野清扫已足够。Kang 等^[11]发现不同淋巴结清扫方式可提高无淋巴结转移者的 5 年生存率,但对有淋巴结转移者无益。我们结果显示:不同淋巴结清扫方式对有无淋巴结转移者生存比较差异无统计学意义。对胸段食管鳞癌患者,目前的二野清扫已足够,而扩大清扫范围是否对生存有益则需进一步的多中心随机对照研究证实。

参考文献

- [1] Griffiths EA, Brummell Z, Gorthi G, et al. Tumor length as a prognostic factor in esophageal malignancy: univariate and multivariate survival analyses. *J Surg Oncol*, 2006, 93(4): 258-267.
- [2] Ueda Y, Shiozaki A, Itoi H, et al. The range of tumor extension should have precedence over the location of the deepest tumor center in determining the regional lymph node grouping for widely extending esophageal carcinomas. *Jpn J Clin Oncol*, 2006, 36(12): 775-782.
- [3] Rizk NP, Venkatraman E, Bains MS, et al. American Joint Committee on Cancer staging system does not accurately predict survival in patients receiving multimodality therapy for esophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol*, 2007, 25(5): 507-512.
- [4] Ooki A, Yamashita K, Kobayashi N, et al. Lymph node metastasis density and growth pattern as independent prognostic factors in advanced esophageal squamous cell carcinoma. *World J Surg*, 2007, 31(11): 2184-2191.
- [5] Wijnhoven BP, Tran KT, Esterman A, et al. An evaluation of prognostic factors and tumor staging of resected carcinoma of the esophagus. *Ann Surg*, 2007, 245(5): 717-725.
- [6] Bollschweiler E, Baldus SE, Schroder W, et al. Staging of esophageal carcinoma: length of tumor and number of involved regional lymph nodes. Are these independent prognostic factors? *J Surg Oncol*, 2006, 94(5): 355-363.
- [7] Rizk N, Venkatraman E, Park B, et al. The prognostic importance of the number of involved lymph nodes in esophageal cancer: implications for revisions of the American Joint Committee on Cancer staging system. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006, 132(6): 1374-1381.
- [8] Schwarz RE, Smith DD. Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable esophageal cancer. *J Gastrointest Surg*, 2007, 11(11): 1384-1394.
- [9] 蒋耀光, 赵云平. 食管癌诊治新进展. *中华消化外科杂志*, 2007, 6(6): 401-403.
- [10] Nozoe T, Kakeji Y, Baba H, et al. Two-field lymph-node dissection may be enough to treat patients with submucosal squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *Dis Esophagus*, 2005, 18(4): 226-229.
- [11] Kang CH, Kim YT, Jeon SH, et al. Lymphadenectomy extent is closely related to long-term survival in esophageal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2007, 31(2): 154-160.

(收稿日期: 2008-03-09)

(本文编辑: 陈敏)

《中华外科杂志》直接订阅办法

《中华外科杂志》为半月刊,分别于每月 1 日、15 日出版,国内定价 15 元/册。读者可通过邮局订阅全年各期《中华外科杂志》,也可以通过中华医学会杂志社出版发行部直接订阅全年各期或选择性订阅某期《中华外科杂志》。读者直接订阅《中华外科杂志》可享受优惠价,并免收邮寄费;如需挂号邮寄,每册加收 3 元邮寄费。

直接订阅办法:通过邮局将汇款寄至中华医学会杂志社出版发行部。邮政汇款地址:北京市东四邮局 100010-58 信箱,邮政编码:100010。请在汇款单上注明订阅哪几期及订阅册数。收到汇款后邮寄发票并按期寄送杂志。

为了保证读者及时收到杂志,请在汇款后填写“《中华外科杂志》订阅清单”,通过邮寄、传真或 E-mail 方式发送至中华医学会杂志社出版发行部。地址:北京市东四西大街 42 号中华医学会办公楼 117 室(邮政编码:100710);传真:010-85158391; E-mail:info@cma.org.cn;联系电话:010-85158339、85158298、85158299。