

- (1):33-36.
- [9] Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, et al. Erratum to: Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B; a 2012 update[J]. *Hepato Int*, 2012, 6(4):809-810.
- [10] 聂尚燕, 赵蕾, 麻慧宇, 等. 恩替卡韦联合聚乙二醇干扰素 $\alpha-2a$ 治疗慢性乙型肝炎的临床疗效及安全性[J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(23):2281-2283.
- [11] 黄文峰, 谢志军, 舒涛, 等. 长效干扰素联合不同药物治疗慢性乙型肝炎临床疗效观察[J]. *免疫学杂志*, 2014, 30(4):366-368.
- [12] 陈辉华. 恩替卡韦对慢性乙型肝炎患者疗效及血清中 HBVDNA 载量的影响研究. *现代诊断与治疗*, 2014, 25(24):5585-5586.
- [13] Bertoletti A, Ferrari C. Innate and adaptive immune responses in chronic hepatitis B virus infections; towards restoration of immunorecontrol of viral infection[J]. *Gut*, 2012, 61(12):1754-1764.
- [14] 杨龙, 杨阳, 蒋雪花, 等. 聚乙二醇干扰素 $\alpha-2a$ 治疗多种核苷(酸)类药物耐药慢性乙型肝炎的疗效[J]. *实用医学杂志*, 2014, 32(3):691-694.
- [15] 邓艳, 严志涵. 重组人干扰素 $\alpha-2b$ 治疗慢性乙型肝炎的临床疗效及护理观察[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2015, 18(8):1421-1423.
- [16] 马红星. 重组人干扰素联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎的疗效观察[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2014, 17(9):1459-1461.
- [17] 程时德, 张涛, 沈雄山, 等. 长效与常规 IFN- α 治疗慢性病毒性肝炎的临床疗效[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(28):5531-5534.

收稿日期:2016-06-23 编辑:王国品

· 临床研究 ·

胸段食管鳞癌淋巴结转移相关因素的研究

王亦秋¹, 周颖¹, 周悦², 王伟², 骆金华², 陈亮²

1. 东南大学医学院附属徐州医院 东南大学(徐州)肿瘤研究所肿瘤外科, 江苏 徐州 221000;
2. 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** 探讨胸段食管鳞癌淋巴结转移的规律, 为食管癌手术方式的选择及术后的治疗提供参考。**方法** 回顾性研究 2011 年 1 月至 2015 年 6 月南京医科大学第一附属医院行根治性手术治疗的 264 例胸段食管鳞癌的临床资料, 分析淋巴结转移的影响因素。**结果** 264 例胸段食管鳞癌患者中, 115 例发生淋巴结转移, 转移率为 43.56%, 共检出 4 418 枚淋巴结, 其中有癌转移的淋巴结个数为 364 枚; 单因素分析结果显示, 胸段食管鳞癌淋巴结转移与肿瘤组织学分化程度、病变长度、浸润深度、有无脉管癌栓有关, 低分化、病变长度 > 1cm、浸润至外膜、有脉管癌栓的患者, 更易发生淋巴结转移 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。多因素 Logistic 回归分析显示, 肿瘤病变长度、组织学分化程度以及有无脉管癌栓是影响胸段食管鳞癌淋巴结转移的独立危险因素 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** 胸段食管鳞癌病变大于 1 cm、组织学中低度分化以及脉管癌栓时, 更易发生淋巴结转移, 建议进行扩大淋巴结清扫, 术后放疗化疗时需综合考虑相关因素进行个体化治疗。

关键词: 食管鳞癌; 淋巴结转移; 危险因素; 组织学分化; 浸润深度; 病理形态; 病变长度

中图分类号: R 735.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)12-1647-04

食管癌是临床常见的恶性肿瘤, 发病率逐年提高, 严重威胁人民的健康。我国食管癌病理类型 90% 以上为鳞癌, 淋巴结转移是影响其预后的主要因素之一^[1]。由于食管无浆膜层且食管和纵隔之间有广泛的淋巴管相互交通, 导致淋巴结转移发生时间早, 且具有双向性和颈部、胸部及腹部跳跃式转移的特点^[2-3]。根治性手术目前仍是治疗食管癌主要手段, 但对于食管癌淋巴结清扫范围的界定仍有争

议^[4-6], 这也对食管癌术后放化疗方案的选择带来不确定性。因此本文通过回顾性分析 264 例手术治疗的食管鳞癌患者的病例资料, 探讨食管鳞癌淋巴结转移相关因素及其临床意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料 按照第七版美国癌症联合委员会 (American joint committee on cancer, AJCC) 癌症分期指南, 回顾性研究 2011 年 1 月至 2015 年 6 月南京医科大学第一附属医院胸心外科经手术治疗的胸段食管鳞癌 264 例患者的病例资料。本研究通过医院伦理委员会审批。

1.2 治疗方法 患者入院后均行血常规、生化、凝血功能、肝炎四对、肿瘤标志物、胸部 CT、上消化道造影、腹部彩超及食管镜检查并取活检行术前病理检查,必要时行颅脑 MR、全身骨骼 ECT 或者 PET-CT 检查,排除肿瘤转移。所有患者术前均未行新辅助化疗及放射治疗。选择经右胸-上腹正中切口食管癌根治术(Ivor-Lewis 术)或经右胸-腹正中-颈部三切口食管癌根治术(Mckeown 术)作为手术方式,以利于提供相对精确的疾病分期。

1.3 统计学分析 采用 STATA10.0 软件进行分析。定量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间定量数据的比较采用 t 检验,计数资料的比较采用 χ^2 检验或 Fisher 检验。淋巴结转移与临床病理因素之间的相关性采用 Logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 淋巴结总体清扫情况 264 例胸段食管鳞癌患者中,115 例发生淋巴结转移,淋巴结转移率为 43.56%,共检出 4 418 枚淋巴结,有癌转移的淋巴结个数为 364 枚,淋巴结转移度为 8.24%。淋巴结转移阳性患者与淋巴结转移阴性患者相比,年龄、性别、手术方式选择及淋巴结清扫数量差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 1。

2.2 肿瘤临床病理特征与淋巴结转移的关系 肿瘤位置中,上段食管癌淋巴结转移率最高(52.0%),而中段食管癌淋巴结转移率最低(39.72%),但是两组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。肿瘤病理形态分型中,按照淋巴结转移率高低,依次为髓质型、溃疡型、未分化型、蕈伞型和缩窄型,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。本组患者中肿瘤长度 ≤ 1 cm 组 16 例,1~2 cm 组 61 例,2~3 cm 组 76 例, > 3 cm 组 111 例,淋巴结转移率分别为 6.25%、39.72%、42.11% 和 48.65%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。食管癌淋巴结转移随肿瘤浸润深度逐渐增加,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。肿瘤组织学分级中 G1、G1~G2、G2、G2~G3 及 G3 的淋巴结转移率分别为:14.29%、26.67%、42.39%、61.11% 及 47.5%,差异有统计学意义($P < 0.01$)。本组结果中,肿瘤有脉管癌栓淋巴结转移率为 84.21%,而脉管癌栓阴性的患者淋巴结转移率为 40.41%,两者差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 2。

2.3 食管癌淋巴结转移影响因素的 logistic 回归分析 单因素分析提示,肿瘤长度,组织学分化程度,浸润深度和脉管内癌栓是淋巴结转移的相关危险因素

($P < 0.05, P < 0.01$)。多因素分析提示,肿瘤长度 > 1 cm,组织学中低度分化和脉管内癌栓是食管癌淋巴结转移的独立危险因素($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 3。

表 1 总体淋巴结清扫情况

| 项目 | 无淋巴结转移 ($n = 149$) | 有淋巴结转移 ($n = 115$) | P 值 |
|----------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------|
| 年龄(岁, $\bar{x} \pm s$) | 60.74 \pm 7.41 | 60.21 \pm 7.20 | 0.561 |
| 性别(例) | | | |
| 男 | 118 | 98 | 0.26 |
| 女 | 31 | 17 | |
| 手术方式(例) | | | |
| Ivor-Lewis 术 | 98 | 78 | 0.793 |
| Mckeown 术 | 51 | 37 | |
| 清扫淋巴结数量 (枚, $\bar{x} \pm s$) | 16.41 \pm 4.30 | 17.16 \pm 4.32 | 0.164 |

表 2 肿瘤临床病理特征与淋巴结转移的关系 (例)

| 病理特征 | 淋巴结转移阴性 | 淋巴结转移阳性 | P 值 |
|----------------|---------|---------|--------|
| 肿瘤位置 | | | |
| 上段 | 24 | 26 | 0.260 |
| 中段 | 85 | 56 | |
| 下段 | 40 | 33 | |
| 肿瘤病理形态* | | | |
| 髓质型 | 13 | 14 | 0.580 |
| 蕈伞型 | 7 | 5 | |
| 溃疡型 | 92 | 80 | |
| 缩窄型 | 13 | 5 | |
| 未分化型 | 8 | 6 | |
| 肿瘤长度 | | | |
| ≤ 1 cm | 15 | 1 | 0.015 |
| 1~2 cm | 33 | 28 | |
| 2~3 cm | 44 | 32 | |
| > 3 cm | 57 | 54 | |
| 肿瘤浸润深度 | | | |
| T1a | 12 | 3 | 0.065 |
| T1b | 26 | 11 | |
| T2 | 32 | 26 | |
| T3 | 73 | 66 | |
| T4 | 6 | 9 | |
| 肿瘤组织学 Δ | | | |
| G1 | 6 | 1 | 0.002 |
| G1~G2 | 33 | 12 | |
| G2 | 53 | 39 | |
| G2~G3 | 28 | 44 | |
| G3 | 21 | 19 | |
| 脉管癌栓 | | | |
| 有 | 3 | 16 | 0.0001 |
| 无 | 146 | 99 | |

注: * 有 21 例无法进行肿瘤病理形态分类; Δ 有 8 例无法进行肿瘤组织学分类。

表 3 食管癌淋巴结转移影响因素的 logistic 回归分析

| 变量 | 单因素分析 | | | 多因素分析 | | |
|---------------|-------|--------------|-------|-------|--------------|-------|
| | OR 值 | 95% CI | P 值 | OR 值 | 95% CI | P 值 |
| 性别 | | | | | | |
| 男性 | | | | | | |
| 女性 | 0.66 | 0.34 ~ 1.26 | 0.21 | - | - | - |
| 年龄(岁) | | | | | | |
| ≤60 | | | | | | |
| >60 | 1.0 | 0.61 ~ 1.63 | 0.997 | - | - | - |
| 肿瘤位置 | | | | | | |
| 上段 | | | | | | |
| 中下段 | 0.66 | 0.35 ~ 1.22 | 0.183 | - | - | - |
| 组织分化 | | | | | | |
| G1、G1 ~ G2 | | | | | | |
| G2、G2 ~ G3、G3 | 3.0 | 1.51 ~ 5.95 | 0.002 | 2.75 | 1.35 ~ 5.57 | 0.005 |
| 肿瘤大小 | | | | | | |
| ≤1 cm | | | | | | |
| >1 cm | 12.76 | 1.66 ~ 98.1 | 0.014 | 9.99 | 1.03 ~ 96.84 | 0.047 |
| 浸润深度 | | | | | | |
| T1 | | | | | | |
| T2 ~ T4 | 2.47 | 1.26 ~ 4.82 | 0.008 | 1.62 | 0.77 ~ 3.42 | 0.202 |
| 脉管癌栓 | | | | | | |
| 有 | | | | | | |
| 无 | 7.87 | 2.23 ~ 27.71 | 0.001 | 7.34 | 1.93 ~ 27.87 | 0.003 |

3 讨论

食管癌是全世界死亡率排名第 6 位的肿瘤,男性更为常见,亚洲是其高发地区且病理类型以鳞癌为多见^[1,7]。淋巴结转移是影响食管癌预后的重要因素之一。虽然超声内镜(EUS)和 PET-CT 扫描已广泛应用于临床,有助于辨别有无淋巴结转移并确认淋巴结转移的部位和数量,提高术前分期的准确性。但是如何选择适合患者的淋巴结清扫术目前仍存争议,一些学者认为食管癌是全身系统性疾病,扩大手术会增加并发症和死亡率风险,手术治疗主要起到延缓作用,因此建议选择较小的手术范围,如经膈切除或者经胸腔切除伴中下纵膈淋巴结清扫^[8-9]。而另一部分学者认为应行淋巴结扩大清扫,包括双侧上纵膈淋巴结甚至双层颈部淋巴结,认为这样可以更加准确的描述分期,减少隐藏的局限性转移疾病,降低复发率并延长患者的生存时间^[10-11]。因此本研究通过分析淋巴结转移的分布特点,探讨其相关影响因素,为手术治疗的范围选择以及术后序贯治疗提供理论依据。

本研究通过对 264 例胸段食管鳞癌患者淋巴结转移率进行统计,发现影响淋巴结转移的因素较多。其中食管肿瘤长度与淋巴结转移的相关性最为密切,这与其他学者研究结果一致^[12-13]。但是关于肿瘤长度超过多少则淋巴结转移率显著增加仍存在争议。Eloubeidi 等^[12]选择肿瘤长度 3 cm 作为判断标准,认为当肿瘤大于 3 cm 时淋巴结转移发生率会显著增加。而冯庆来等^[14]认为病变长度大于 5 cm 与长度

小于 5 cm 的患者相比,淋巴结转移率差异有统计学意义。而对本组数据行 logistic 多因素回归,显示肿瘤长度 > 1 cm 与肿瘤长度 ≤ 1 cm 的患者相比差异有统计学意义。由于临床上早期患者较少,此结果是否提示对于大多数患者需要扩大的淋巴结清扫术还有待进一步研究。

食管癌淋巴结转移与肿瘤组织学分化程度也存在一定的相关性。本研究结果提示,随着肿瘤恶性程度增加,其淋巴结转移发生率也显著增加,而 logistic 回归分析也证实了上述结果,多因素分析显示肿瘤中低分化患者与肿瘤中高分化患者相比淋巴结转移风险高。这与 Siewert 等^[15]的研究结果一致,提示食管癌肿瘤分化程度是淋巴结转移的一个独立影响因素。

关于脉管癌栓与淋巴结转移的相关性研究,本组资料与多数学者相似,均证实其是独立影响因素^[15-16],logistic 多因素回归分析提示脉管癌栓患者淋巴结转移的发生率是无癌栓患者的 7.34 倍。而邢雪等^[17]发现,除了脉管癌栓,神经癌栓也是淋巴结转移的危险因素,考虑可能和神经伴行的脉管引流有关。

有关肿瘤病理形态对于食管鳞癌淋巴结转移的影响报道较少,本组资料显示髓质型最高(51.85%),而蕈伞型和缩窄型较低,分别为 41.67%、27.28%。分析原因考虑与髓质型恶性程度最高、较早穿透黏膜下层有关。而蕈伞型病变大多生长凸向管腔,且基底部浸润浅,所以形成淋巴结转移的病例较少。缩窄型食管癌呈环形生长,食管黏膜呈

向心性收缩,因此较早出现梗阻,使得患者能够早期发现、早期治疗。虽然缩窄型淋巴结转移率较其他组低,但是由于缩窄型淋巴结转移病例较少,无法行 logistic 回归分析,其与淋巴结转移相关性还有待进一步研究。

此外本组资料统计显示,肿瘤随浸润深度的增加其淋巴结转移发生几率也逐渐升高,虽然单因素分析 T1 与 T2 ~ T4 相比差异有统计学意义,但是 logistic 回归多因素分析却提示肿瘤浸润深度与淋巴结转移无相关性,这考虑与食管的特殊解剖结构有关,食管无浆膜层,其黏膜下层的淋巴管除横向穿透食管壁引流至附近的淋巴结外,还存在着垂直的纵向交通,因此食管癌刚侵及黏膜下层时即可发生广泛的跳跃式淋巴结转移^[2]。

本研究有一些局限性,如样本量比较少、单中心研究、没有进行总体生存时间及无进展生存时间分析、缺少术前放疗或(和)新辅助化疗患者的数据资料。而淋巴结转移的分布特点是否在增加样本量或者在新辅助化疗后有差异,还需要进一步证实。

总之,在现有技术条件下,我们认为当胸段食管鳞癌病变大于 1 cm、组织学中低度分化以及脉管癌栓时,更易发生淋巴结转移,建议进行扩大淋巴结清扫,术后放疗化疗时需综合考虑相关因素进行个体化治疗。

参考文献

[1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69-90.

[2] Tachibana M, Kinugasa S, Shibakita M, et al. Surgical treatment of superficial esophageal cancer[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2006, 391(4): 304-321.

[3] 王军, 张献波, 祝淑钗, 等. 胸段食管癌淋巴结转移规律研究现状[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2008, 17(1): 75-78.

[4] Hsu PK, Huang CS, Hsieh CC, et al. Role of right upper mediastinal lymph node metastasis in patients with esophageal squamous cell carcinoma after tri-incisional esophagectomies[J]. *Surgery*, 2014, 156(5): 1269-1277.

[5] Pennathur A, Zhang J, Chen H, et al. The "Best Operation" for Esophageal Cancer? [J]. *Ann Thorac Surg*, 2010, 89(6): 2163-2167.

[6] Fujita H. Optimal lymphadenectomy for squamous cell carcinoma in the thoracic esophagus: comparing the short-and long-term outcome among the four types of lymphadenectomy[J]. *World J Surg*, 2003, 27(5): 571-579.

[7] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014[J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(1): 9-29.

[8] van Lanschoot JJ, Tilanus HW, Voormolen MH, et al. Recurrence pattern of oesophageal carcinoma after limited resection does not support wide local excision with extensive lymph node dissection[J]. *Br J Surg*, 1994, 81(9): 1320-1323.

[9] Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(21): 1662-1669.

[10] Junginger T, Gockel I, Heckhoff S. A comparison of transhiatal and transthoracic resections on the prognosis in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2006, 32(7): 749-755.

[11] Igaki H, Tachimori Y, Kato H. Improved survival for patients with upper and/or middle mediastinal lymph node metastasis of squamous cell carcinoma of the lower thoracic esophagus treated with 3-field dissection[J]. *Ann Surg*, 2004, 239(4): 483-490.

[12] Eloubeidi MA, Desmond R, Arguedas MR, et al. Prognostic factors for the survival of patients with esophageal carcinoma in the U. S. : the importance of tumor length and lymph node status [J]. *Cancer*, 2002, 95(7): 1434-1443.

[13] 田文泽, 郭伟. 胸段食管鳞癌淋巴结转移和复发相关影响因素的分析[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2013, 33(7): 911-914.

[14] 冯庆来, 尚淑艳, 赵锡江. 胸段食管癌淋巴结转移规律的探讨[J]. *中国肿瘤临床*, 2005, 32(12): 706-708.

[15] Siewert JR, Stein HJ, Feith M, et al. Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: lessons from more than 1,000 consecutive resections at a single center in the Western world[J]. *Ann Surg*, 2001, 234(3): 360-367.

[16] 杨玉赏, 胡伟鹏, 陈龙奇. 脉管癌栓对食管鳞状细胞癌预后的影响[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2015, 31(11): 656-659.

[17] 邢雪, 张志强, 温浩, 等. 食管癌淋巴结转移的危险因素[J]. *世界华人消化杂志*, 2013, 21(16): 1544-1548.

收稿日期: 2016-08-12 编辑: 王国品