

· 论 著 ·

传统手术与扩大根治手术治疗胸段食管鳞癌的研究

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肿瘤外科 东南大学(徐州)肿瘤研究所, 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** 探讨传统手术与扩大根治手术治疗胸段食管鳞癌的临床疗效及安全性。**方法** 回顾性分析 2011 年 1 月至 2012 年 12 月南京医科大学第一附属医院行根治性手术治疗 148 例胸段食管鳞癌患者的临床资料, 所有患者手术前后均未行放化疗, 根据是否清扫上纵隔淋巴结, 分为传统手术组 (103 例) 与扩大手术组 (45 例), 比较两组患者的淋巴结清扫情况、总体生存时间、术后并发症发生率、住院时间及住院费用。**结果** 扩大手术组清扫淋巴结数量大于传统手术组 [(15.28 ± 4.54) 枚 vs (12.06 ± 4.86) 枚, $P < 0.01$], 而扩大淋巴结清扫范围后, 阳性淋巴结并未增多, 两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。传统手术组总体生存时间为 (38.71 ± 15.73) 个月, 中位生存期为 39.1 个月, 1、2、3 年的生存率分别为 89.32%、78.64% 和 70.87%; 而扩大手术组总体生存时间为 (39.97 ± 14.4) 个月, 中位生存期为 40.6 个月, 1、2、3 年的生存率分别为 93.33%、82.22% 和 73.33%。两组生存时间、中位生存期和生存率比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。COX 多因素回归分析显示, 淋巴结转移和肿瘤浸润深度是影响胸段食管鳞癌预后的独立危险因素 (P 均 < 0.01)。扩大手术组暂时性喉返神经损伤发生率高于传统手术组 (22.22% vs 1.94%, $P < 0.01$), 其他并发症两组间差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。两组患者住院时间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但传统手术组患者住院费用显著低于扩大手术组 ($P < 0.01$)。**结论** 两种手术方式对于胸段食管鳞癌临床疗效相当。传统手术创伤较小、住院费用较少, 在临床治疗中具有一定的优势。

关键词: 胸段食管鳞癌; 传统手术; 扩大根治手术; 生存分析

中图分类号: R 735.1 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2017)02-0149-05

A comparison of traditional operation and extended radical operation for the treatment of thoracic segment esophageal squamous cell carcinoma

WANG Yi-qiu*, ZHOU Ying, ZHOU Yue, WANG Wei, LUO Jin-hua, CHEN Liang

* Department of Oncological Surgery, Xuzhou Hospital Affiliated to Southeast University Medical School & Tumor Institute (Xuzhou) of Southeast University, Xuzhou, Jiangsu 221000, China

Corresponding author: ZHOU Yue, E-mail: chirurgenzhouyue@163.com

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy and safety of traditional operation versus extended radical operation for the treatment of thoracic segment esophageal squamous cell carcinoma. **Methods** Clinical data of 148 patients with thoracic segment esophageal squamous cell carcinoma between January 2011 and December 2012 who received radical surgery treatment but did not receive radiation and chemotherapy before and after surgery were retrospectively analyzed. According to whether the superior mediastinal lymphadenectomy was performed, the patients were divided into traditional operation group ($n = 103$) and extensive operation group ($n = 45$). The situation of lymph node dissection, total survival time, incidence of postoperative complications, length of hospital stay and hospitalization expense were compared between two groups. **Results** Number of cleaned lymph nodes in extensive operation group was significantly more than that in traditional operation group [(15.28 ± 4.54) vs (12.06 ± 4.86), $P < 0.01$], but the number of cleaned positive lymph nodes did not increase after expansion of lymph node dissection scope in extensive operation group compared with traditional operation group ($P > 0.05$). There were no significant differences in total survival time [(38.71 ± 15.73) months vs (39.97 ± 14.4) months], median survival time (39.1 months vs 40.6 months), 1-, 2-, 3-year median survival rate [(89.32%, 78.64%, 70.87%) vs (93.33%, 82.22%, 73.33%)] in traditional operation group and extensive operation group (all P

>0.05)。COX multi-factor regression analysis showed that lymphnode metastasis and depth of tumor invasion were the independent risk factors influencing prognosis of thoracic segment esophageal squamous cell carcinoma(all $P < 0.01$)。Incidence of temporary recurrent laryngeal nerve injury in extensive operation group was significantly higher than that in traditional operation group(22.22% vs 1.94%, $P < 0.01$), but there was no significant difference in other complications between two groups(all $P > 0.05$)。There was no significant difference in length of hospital stay between two groups($P > 0.05$), but the hospitalization expense in traditional operation group was significantly lower than that in extensive operation group($P < 0.01$)。Conclusions The clinical efficacy of the two surgical methods is equivalent. Traditional operation has certain advantages of less trauma and less hospital costs in clinical treatment.

Key words: Thoracic segment esophageal squamous cell carcinoma; Traditional operation; Extended radical operation; Survival analysis

食管癌是全世界病死率排名第 6 位的肿瘤, 中国是其高发地区且病理类型以鳞癌为多见^[1]。根治性手术目前仍是治疗食管癌主要手段, 但有关淋巴结清扫的范围目前仍有较大争议。目前已知食管癌化疗方案的不一会对患者预后及手术并发症等产生一定影响, 从而引起生存分析结果的偏差^[2-4]。本文通过回顾性研究手术前后均未行化疗胸段食管鳞癌患者的临床资料, 分析传统手术与扩大根治术的疗效及适用范围。

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(AJCC)癌症分期指南, 回顾性研究 2011 年 1 月至 2012 年 12 月南京医科大学第一附属医院胸外科经手术治疗的胸段食管鳞癌 148 例患者的临床资料, 所有患者手术前后均未行化疗等辅助治疗, 研究对象的选择方法见图 1。其中传统手术组 103 例, 扩大手术组 45 例。两组患者年龄、性别、肿瘤位置、长度、浸润深度、淋巴结转移、病理组织学分级等一般资料比较均无统计学差异(P 均 > 0.05)。见表 1。本研究通过医院伦理委员会审批。

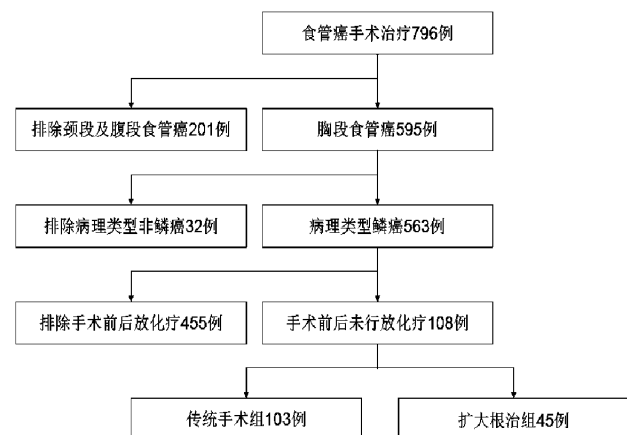


图 1 研究对象的选择方法

1.2 治疗方法 患者入院行常规术前检查, 必要时行颅脑 MR、全身骨骼 ECT 或 PET-CT 检查, 排除肿瘤

转移及严重心肺功能障碍等手术禁忌后, 全身麻醉下行根治性手术治疗(R0 切除)。手术方法: Sweet 术(左胸后外侧切口), 改良 Ivor-Lewis 术(右胸前外侧切口 + 上腹正中切口), Ivor-Lewis 术(右胸后外侧切口 + 上腹正中切口)和 Mckeown 术(右胸后外侧切口 + 左颈 + 上腹正中切口)。按照 1994 年国际食管癌学会(the international society for diseases of the esophagus, ISDE)慕尼黑会议共识, 食管癌淋巴结清扫范围分为腹部(一野)、胸部(二野)及颈部(三野), 其中颈部及腹部淋巴结清扫范围均已标准化, 而胸部则按照淋巴结清扫程度分为三个不同的级别: 标准淋巴结清扫(中下纵隔), 扩大淋巴结清扫(中下纵隔 + 右上纵隔)及全淋巴结清扫(中下纵隔 + 双侧上纵隔)^[5-6]。因此在本研究中我们根据是否清扫上纵隔淋巴结, 将 Sweet 术和改良 Ivor-Lewis 术定义为传统手术组, Ivor-Lewis 术和 Mckeown 术定义为扩大手术组。术后予抗炎及营养支持治疗, 记录手术并发症。患者出院后通过电话或复诊进行随访, 随访 2 ~ 55 个月, 末次随访时间为 2015 年 12 月 31 日。

1.3 统计学方法 采用 STATA 10.0 软件进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验或 Fisher 检验。生存分析采用 Kaplan-Meier 法, 并进行 log-rank 检验, 生存率的预后相关分析采用 COX 比例风险回归模型分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组淋巴结清扫情况比较 103 例传统手术组患者中, 28 例(27.18%)发生淋巴结转移, 清扫淋巴结(12.06 ± 4.86)枚, 阳性淋巴结(0.71 ± 1.51)枚。45 例扩大手术组患者中, 14 例(31.11%)发生淋巴结转移, 清扫淋巴结(15.28 ± 4.54)枚, 阳性淋巴结(0.64 ± 1.31)枚。扩大手术组清扫淋巴结数量大于传统手术组, 差异有统计学意义($P < 0.01$), 而扩大淋巴结清扫范围后, 阳性淋巴结并未增多, 两组差异

无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 例 (%)

项目	传统手术组 (n = 103)	扩大手术组 (n = 45)	P 值
年龄(年, $\bar{x} \pm s$)	60.73 ± 7.66	58.44 ± 7.09	0.090
性别			
男	87(84.47)	33(73.33)	0.118
女	16(15.53)	12(26.67)	
肿瘤位置			
胸上段	30(29.13)	14(31.11)	0.974
胸中段	37(35.92)	16(35.56)	
胸下段	36(34.95)	15(33.33)	
肿瘤长度(cm)			
≤ 2 cm	33(32.04)	18(40.00)	0.354
> 2 cm	70(67.96)	27(60.00)	
肿瘤浸润深度			
T1	23(22.33)	17(37.78)	0.149
T2	28(27.18)	11(24.44)	
T3	46(44.66)	13(28.89)	
T4	6(5.83)	4(8.89)	
淋巴结转移			
N0	75(72.82)	31(68.89)	0.265
N1	17(16.50)	12(26.67)	
N2	9(8.74)	1(2.22)	
N3	2(1.94)	1(2.22)	
病理组织学分级			
G1	11(10.68)	5(11.11)	0.814
G2	54(52.43)	21(46.67)	
G3	38(36.89)	19(42.22)	
清扫淋巴结数量(枚, $\bar{x} \pm s$)	12.06 ± 4.86	15.28 ± 4.54	0.000
阳性淋巴结数量(枚, $\bar{x} \pm s$)	0.71 ± 1.51	0.64 ± 1.31	0.805

2.2 两组术后生存情况比较 传统手术组总体生存时间为(38.71 ± 15.73)个月,中位生存期为 39.1 个月,1、2、3 年的生存率分别为 89.32%、78.64% 和 70.87%;而扩大手术组总体生存时间为(39.97 ± 14.4)个月,中位生存期为 40.6 个月,1、2、3 年的生存率分别为 93.33%、82.22% 和 73.33%。两组生存时间、中位生存期和生存率比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。见图 2。

COX 回归模型分析变量包括性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤位置、浸润深度、肿瘤病理组织学分级、脉管癌栓、淋巴结转移和手术治疗方式等。分析结果显示肿瘤浸润深度和淋巴结转移是影响患者生存时间的独立因素 ($P = 0.001, P = 0.000$),提示肿瘤分期越晚,患者的预后越差。见表 2、图 3、图 4。

2.3 两组术后并发症比较 两组患者均有不同程度的并发症,主要包括喉返神经损伤、肺部感染、手术切

口感染、乳糜胸、胃瘫和吻合口瘘等,除去 3 例永久性喉返神经损伤外,其余经积极治疗后均好转,未发生与治疗直接相关的死亡。除暂时性喉返神经损伤发生率扩大手术组多于传统手术组 ($P < 0.01$),其他并发症两组比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。见表 3。

2.4 两组住院时间及住院花费比较 传统手术组住院时间低于扩大手术组,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。传统手术组住院费用显著低于扩大手术组,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 4。

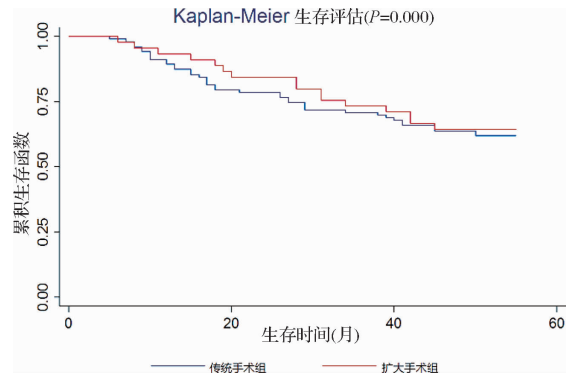


图 2 手术方式对患者总体生存时间的影响

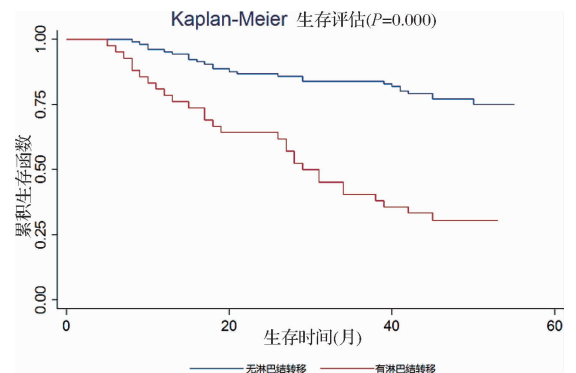


图 3 淋巴结有无转移对患者生存时间的影响

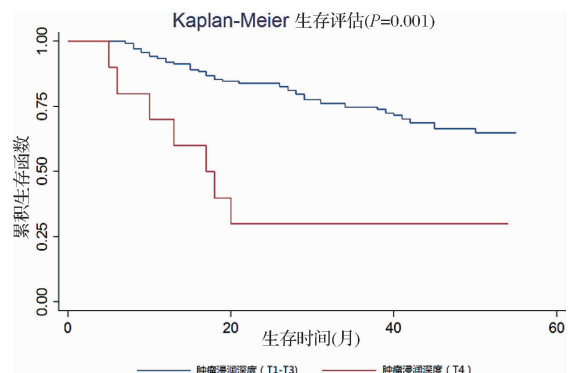


图 4 肿瘤浸润深度对患者生存时间的影响

表 2 COX 回归分析影响患者生存时间因素

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值
性别				
男/女	0.76(0.32 ~ 1.82)	0.535	-	-
年龄				
≤60 岁 vs >60 岁	1.57(0.82 ~ 3.00)	0.169	-	-
肿瘤位置				
胸上段 vs 胸中段 + 胸下段	0.58(0.30 ~ 1.13)	0.109	-	-
胸上段 + 胸中段 vs 胸下段	0.63(0.31 ~ 1.31)	0.218	-	-
胸上段 + 胸下段 vs 胸中段	0.92(0.47 ~ 1.81)	0.814	-	-
肿瘤大小				
≤2cm vs >2cm	2.21(1.01 ~ 4.83)	0.048	1.51(0.67 ~ 3.42)	0.325
病理组织学分级				
G1 vs G2 + G3	1.51(0.46 ~ 4.91)	0.495	-	-
G1 + G2 vs G3	1.68(0.88 ~ 3.20)	0.118	-	-
肿瘤浸润深度				
T1 vs T2 + T3 + T4	2.16(0.84 ~ 5.56)	0.180	-	-
T1 + T2 vs T3 + T4	2.07(1.07 ~ 4.03)	0.032		
T1 + T2 + T3 vs T4	3.21(1.25 ~ 8.29)	0.015	3.00(1.10 ~ 8.15)	0.032
淋巴结转移				
N0 vs N1 + N2 + N3	3.75(1.96 ~ 7.16)	0.000	3.47(1.79 ~ 6.70)	0.000
手术方式				
传统手术 vs 扩大手术	0.80(0.36 ~ 1.75)	0.572	0.80(0.36 ~ 1.80)	0.596

表 3 两组术后并发症情况比较 例(%)

并发症	传统手术组 (n=103)	扩大手术组 (n=45)	P 值
暂时性喉返神经损伤	2(1.94)	10(22.22)	0.000
永久性喉返神经损伤	1(0.97)	2(4.44)	0.168
吻合口瘘	3(2.91)	2(4.44)	0.635
肺部感染	4(3.88)	0	0.180
手术切口感染	1(0.97)	1(2.22)	0.544
乳糜胸	1(0.97)	0	0.696
胃瘫	2(1.94)	0	0.483

表 4 两组患者住院时间及住院费用比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	住院时间(d)	住院费用(元)
传统手术组	103	19.85 ± 7.98	47868.40 ± 10649.37
扩大手术组	45	22.58 ± 8.05	54791.00 ± 9551.40
P 值		0.059	0.000

3 讨论

食管具有解剖位置和解剖结构的双重特殊性,与一般组织器官不同,食管癌手术消化道重建时需涉及胸腹部两个区域,同时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,导致食管癌淋巴结转移发生时间早,且具有双向性、区域性及跳跃性转移的特点^[7]。对于食管癌的手术方式的选择目前尚有较大争议。已有多个关于不同手术方式对食管癌预后影响的前瞻性或回顾性病例对照研究。一些研究提示扩大切除范围后,患者术后复发率和长期生存时间无统计学差异,因而有学者认为食管癌具有转移倾向,属于系统性疾病,食管肿瘤切除仅能起到缓解

作用,扩大手术范围会增加并发症及死亡的风险,因此建议选择较小的手术如经膈切除或者经胸腔切除不伴淋巴结清扫或仅伴少量淋巴结清扫^[8-9]。但也有一些关于扩大切除术后改善患者预后的报道,因此部分学者建议食管癌手术应行扩大淋巴结清扫^[10-11],甚至将切除淋巴结的数量来作为食管癌根治术的评价标准^[12-13],认为淋巴结清扫对于食管癌根治术至关重要^[14],淋巴结清扫数量的增加可提高患者的生存时间,降低复发率,同时具有提供更加准确肿瘤分期的优势。

随着肿瘤研究的进展,目前已知食管癌的治疗是一个综合过程,其病理类型的不同、放化疗方案的差异、放化疗时机的选择(术前/术后)及是否配合使用靶向药物均会对患者的预后产生影响。然而令人遗憾的是,上述研究中患者手术前后辅助治疗情况并未详细说明,部分入组病例放化疗方案不一致,使研究结果产生一定偏差。为减少误差,我们选择术前、术后均未行放化疗胸段食管鳞癌患者作为研究对象,通过分析其临床资料,探讨淋巴结清扫的适用范围。

本研究中扩大手术组淋巴结清扫数量高于传统手术组,主要是因为扩大手术组淋巴结清扫范围较传统手术组增加了上纵膈甚至双侧颈部,但手术区域的扩大也增加了术后并发症的发生率,由于需要清扫喉返神经旁淋巴结,扩大手术组喉返神经损伤发生率显著高于传统手术组,但肺部感染、吻合口瘘、乳糜胸、手术切口感染及胃瘫等的发生率两组比较无统计学差异。既往曾有学者报道,扩大手术会增加肺部感染

及吻合口瘘的发生率^[15],然而本研究中仅有 2 例出现此并发症,分析原因可能与空肠置入鼻饲营养管、吻合口旁放置负压引流管、使用一次性吻合器以及加强围手术期营养状况的评估有关。

此外手术范围的扩大并未获得生存时间的延长,本文研究结果显示,扩大手术组 3 年生存率为 73.33%,而传统手术组为 70.87%,两组比较差异无统计学意义,进一步分层研究,无论是按照肿瘤位置、肿瘤浸润深度、病理组织学分级,两组间生存时间差异均无统计学意义。COX 回归分析显示,手术方式与胸段食管鳞癌的预后无相关性,肿瘤浸润深度和淋巴结转移是影响患者生存时间的独立因素。其中淋巴结转移的 HR 值最高,提示淋巴结转移是影响食管癌预后的最主要因素。

任何治疗的进展都应该在安全有效的前提下兼顾其医学经济学特点^[16]。对于住院时间及住院费用既往报道较少,本研究中两组患者住院时间比较无统计学差异;但住院费用方面,传统手术组明显少于扩大手术组,分析原因可能与传统手术患者住院时间较短、术后并发症较少、术后恢复较快有关,这有利于减轻患者的经济负担。

本研究也有一些局限性,如样本量比较少、单中心研究、没有进行无进展生存(progression-free survival, PFS)时间分析、缺少术后长期生存时间的数据资料。而两种治疗方式是否能在多中心研究、延长随访时间以及增加样本量后患者的预后具有差异,还需要进一步证实。

综上所述,在现有技术条件下,我们认为两种手术方式近期疗效相当,都是治疗胸段食管鳞癌的一种安全高效的方式。但考虑到传统手术操作相对简便,手术时间及住院时间短,术后并发症及住院花费少,其在临床治疗中具有一定的优势。

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] Iyer R, Wilkinson N, Demmy T, et al. Controversies in the multimodality management of locally advanced esophageal cancer: evidence-based review of surgery alone and combined-modality therapy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2004, 11(7): 665-673.

[3] Kleinberg L, Forastiere AA. Chemoradiation in the management of e-

sophageal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(26): 4110-4117.

[4] Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(7): 681-692.

[5] Bumm R, Wong J. More or less surgery for esophageal cancer: extent of lymphadenectomy for squamous cell esophageal carcinoma: How much is necessary? [J]. *Dis Esoph*, 1994, 7: 151-155.

[6] Fujita H, Sueyoshi S, Tanaka T, et al. 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] Tachibana M, Dhar DK, Kinugasa S, et al. Esophageal cancer patients surviving 6 years after esophagectomy[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2002, 387(2): 77-83.

[8] Hulscher JBF, van Sandick JW, de Boer AGEM, et al. Extended Transthoracic Resection Compared with Limited Transhiatal Resection for Adenocarcinoma of the Esophagus[J]. *New England Journal of Medicine*, 2002, 347(21): 1662-1669.

[9] van Lanschot 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.

[10] 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.

[11] 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.

[12] Altorki NK, Zhou XK, Stiles B, et al. Total number of resected lymph nodes predicts survival in esophageal cancer[J]. *Ann Surg*, 2008, 248(2): 221-226.

[13] Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, et al. The number of lymph nodes removed predicts survival in esophageal cancer: an international study on the impact of extent of surgical resection[J]. *Ann Surg*, 2008, 248(4): 549-556.

[14] Howard JM, Johnston C. Patterns of lymphatic drainage and lymph node involvement in esophageal cancer[J]. *Abdom Imaging*, 2013, 38(2): 233-243.

[15] Gluch L, Smith RC, Bambach CP, et al. Comparison of outcomes following transhiatal or Ivor Lewis esophagectomy for esophageal carcinoma[J]. *World J Surg*, 1999, 23(3): 271-275.

[16] 游宾, 侯生才, 胡滨, 等. 腔镜与开放食管癌手术的住院费用比较[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2013, 29(6): 358-361.

收稿日期: 2016-10-04 修回日期: 2016-11-06 编辑: 王国品