

论著·临床研究

I 期食管鳞癌的生物学术特征和外科治疗结果

张晓彬^{1*}, 刘 鹏^{2*}, 刘智超¹, 杨 洋¹, 李 斌¹, 孙益峰¹, 华 荣¹, 郭旭峰¹, 何 毅¹, 顾海勇¹, 李志刚¹

1. 上海市胸科医院/上海交通大学附属胸科医院胸外科-食管外科, 上海 200030; 2. 山东省泰安市宁阳县第一人民医院胸外科, 宁阳 271400

[摘要] **目的**·回顾 I 期食管鳞癌患者的外科治疗结果, 分析此类早期肿瘤的临床生物学特征, 并确定外科治疗是否是值得推荐的治愈性策略选择。**方法**·回顾性分析上海交通大学附属胸科医院 2015 年—2019 年的 379 例 I 期食管鳞癌外科患者临床资料。分期定义按照《美国癌症联合委员会分期手册》第 8 版确定。采用 Kaplan-Meier 法估计不同临床特征 I 期食管鳞癌患者的生存情况, 采用 Log-rank 检验比较各组生存率。并对年龄、性别、病理分期 T、临床分期 T、肿瘤直径、淋巴结清扫数等影响生存的指标进行单因素、多因素分析, 评估影响预后的危险因素。**结果**·全组患者共 379 例, 占同期所有接受食管癌根治术患者的 11.9%。男性占 79.2%。肿瘤在胸上、中、下段分布为 14.2%、43.8%、42.0%。81.5% 的患者采用了微创手术。R₀ 切除率 96.0%。淋巴结清扫数为 (18.0±9.3) 枚。术后并发症 Clavien-Dindo 分级 III 级以上发生率为 20.8%, 其中吻合口瘘、喉返神经损伤、肺炎、呼吸功能不全的发生率分别为 12.4%、14.2%、13.5%、2.9%。术后 30 d 内和 90 d 内死亡率分别为 0.5% 和 1.3%。术后肿瘤病理显示 T_{1a}、T_{1b}、T₂ 比例为 20.6%、69.4%、10.0%; 术后病理肿瘤直径为 (2.1±1.1) cm, 小于术前内镜下肿瘤直径 [(3.2±2.2) cm]; 淋巴管侵犯阳性率 5.8%。随访时间为 1~61 个月, 中位随访时间为 24 个月。随访期间, 总体复发率为 8.2%, 局部区域复发率和远处转移率分别为 7.4% 和 2.9%。单因素分析显示年龄、淋巴结清扫数与总体生存 (overall survival, OS) 相关 ($P=0.025$, $P=0.011$), 临床分期 T、病理分期 T、淋巴结清扫数与无病生存 (disease-free survival, DFS) 相关 ($P=0.017$, $P=0.005$, $P=0.001$)。多因素分析显示 OS 的独立危险因素为年龄≥65 岁、淋巴结清扫数少于 15 枚, DFS 的独立危险因素为淋巴结清扫数少于 15 枚、临床分期为 T₂ 或 T₃。**结论**·I 期食管鳞癌患者经过以微创手术为主的外科治疗后, 可以获得满意的肿瘤控制和远期生存。更彻底的淋巴结清扫术是改善预后的关键。

[关键词] 食管鳞癌; 早期食管癌; 生物学特征; 食管癌根治术; 生存

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.02.012 **[中图分类号]** R655.4 **[文献标志码]** A

Biological characteristics and surgical treatment results of stage I esophageal squamous cell carcinoma

ZHANG Xiao-bin^{1*}, LIU Peng^{2*}, LIU Zhi-chao¹, YANG Yang¹, LI Bin¹, SUN Yi-feng¹, HUA Rong¹, GUO Xu-feng¹, HE Yi¹, GU Hai-yong¹, LI Zhi-gang¹

1. Department of Thoracic Surgery-Esophageal Surgery, Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China; 2. Department of Thoracic Surgery, the First People's Hospital of Ningyang County, Shandong Province, Ningyang 271400, China

[Abstract] **Objectives**·To review the results of surgical treatment for the patients with stage I esophageal squamous cell carcinoma, analyze the clinical biological characteristics, and determine whether surgical treatment is a recommended curative strategy. **Methods**·A total of 379 patients undergoing esophagectomy with stage I squamous cell esophageal carcinoma from 2015 to 2019 in Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiao Tong University, were reviewed. The stage definition was determined according to the 8th edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) cancer staging manual. Survival was calculated using the Kaplan-Meier method and was then compared by the Log-rank test. Univariate and multivariate analysis with the Cox proportional hazards model was used to investigate the effect of different factors on survival, including age, gender, pathological T stage, clinical T stage, tumor diameter, the number of dissected lymph nodes. **Results**·Three hundred and seventy-nine patients were included, accounting for 11.9% of all of patients undergoing esophagectomy during the same period. Male accounted for 79.2%. Tumors were located in the upper, middle, and lower segments of thoracic esophagus at 14.2%, 43.8%, and 42.0%. A total of 81.5% of patients underwent minimally invasive surgery. The R₀ resection rate was 96.0%. The average number of lymph node dissections was 18.0±9.3. The incidence of postoperative complications of the Clavien-Dindo grade III or higher was 20.8%. The incidences of anastomotic fistula, recurrent laryngeal nerve injury, pneumonia, and respiratory insufficiency were 12.4%, 14.2%, 13.5% and 2.9%, respectively. The 30-d and 90-d mortality rates were 0.5% and 1.3%, respectively. Postoperative surgical pathology showed that T_{1a}, T_{1b} and T₂ ratios were 20.6%, 69.4% and 10.0%. The diameter of tumor in surgical sample was (2.1±1.1) cm, but larger in preoperative endoscopy evaluation [(3.2±2.2) cm], and the lymphovascular invasion rate was 5.8%. The follow-up time was 1 to 61 months, and the median follow-up time was 24 months. During the follow-up, the overall recurrence rate was 8.2%, and the local recurrence rate and distant metastasis rate were 7.4% and 2.9%, respectively. Univariate analysis showed that the factors of age and number of dissected lymph nodes were related to overall survival (OS) ($P=0.025$, $P=0.011$), while clinical and pathological T stage and number of dissected lymph nodes were related to disease-free survival (DFS) ($P=0.017$, $P=$

[基金项目] 上海市教育委员会高峰高原学科建设计划 (20181816)。

[作者简介] 张晓彬 (1990—), 男, 住院医师, 硕士; 电子信箱: zxb5212@163.com。刘 鹏 (1978—), 男, 主治医师, 硕士; 电子信箱: liu1212peng@163.com。*为共同第一作者。

[通信作者] 李志刚, 电子信箱: dr_lizhigang@163.com。

[Funding Information] Shanghai Municipal Education Commission—Gaofeng Clinical Medicine Grant Support (20181816)。

[Corresponding Author] LI Zhi-gang, E-mail: dr_lizhigang@163.com。



0.005, $P=0.001$). Multivariate analysis showed that the independent risk factors for OS were older than 65 years, less than 15 lymph node dissections. The independent risk factors for DFS were less than 15 lymph node dissections, clinical stage T₂ or T₃. **Conclusions** Patients with stage I esophageal squamous cell carcinoma can obtain satisfactory tumor control and long-term survival after surgical treatment based on minimally invasive surgery. More thorough lymph node dissection would be the key to improve the current prognosis.

[Key words] esophageal squamous cell carcinoma; early stage esophageal cancer; biological characteristics; esophagectomy; survival

基于外科治疗后的食管癌患者远期生存分层分析,《美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)分期手册》第8版的食管癌分期将T₁N₀M₀G_{any}和T₂N₀M₀G₁归为I期^[1]。I期包括IA期和IB期。其中IA期包括T_{1a}N₀M₀G₁, IB期包括T_{1a}N₀M₀G₂₋₃、T_{1b}N₀M₀G_{any}、T₂N₀M₀G₁。I期是一组转移风险非常低的早期食管癌,涵盖了低危的T_{1a}(肿瘤侵犯黏膜层)、T_{1b}(肿瘤侵犯黏膜下层)和部分T₂(肿瘤侵犯固有肌层)患者。低危的T_{1b}患者通常表现为肿瘤侵犯SM₁层(黏膜下层上1/3)、肿瘤高分化(G₁)、肿瘤直径小于5 cm和淋巴管侵犯(lymphovascular invasion, LVI)阴性。T₂N₀M₀G₁在I期食管癌患者中所占比例较小,然而国际食管癌协作组(Worldwide Esophageal Cancer Collaboration, WECC)回顾了13 300例患者临床病理资料,其研究结果显示T₂N₀M₀G₁患者的生存规律与T_{1a}N₀M₀G₂₋₃和T_{1b}N₀M₀G_{any}患者一致,因此《AJCC分期手册》第8版将T₂N₀M₀G₁期患者归入I期中的IB期^[2-4]。

日本食管协会(Japanese Esophageal Society, JES)公布的2012年日本全年食管癌数据结果显示,对于I期食管癌患者,5年生存率可达80.2%^[5],与同等年龄人群自然死亡率非常接近。为了进一步提高此类早期患者的治疗质量,有必要对这些I期肿瘤的详细生物学特征进行描述。同时,食管癌手术具有明显高于其他胸外科手术的围术期死亡率。那么,I期食管癌患者是否存在非外科手术治疗的可能,比如根治性放射治疗和化学治疗(放化疗)和内镜治疗?这都需要根据其生物学特征来确定。本研究拟通过单中心大组的病例报道来确定I期食管鳞癌患者的以上特征,为治疗技术向更加无害化进步提供背景信息参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2015—2019年在上海交通大学附属胸科医院接受食管癌根治术的3 185例食管癌患者。选取其中的TNM分期I期(依据《AJCC分期手册》第8版)患者进行分析,剔除非鳞癌性食管癌、既往放化疗病史、同时合并其他恶性肿瘤的患者。最终入组379例(11.9%)

I期食管鳞癌患者。通过回顾病历,获取患者的术前信息、手术方式、围术期恢复参数、术后病理、随访复发和生存信息。研究获得上海交通大学附属胸科医院伦理委员会批准(伦理审批号:KS2057)。

1.2 肿瘤分期及分析指标

本研究中肿瘤分期采用《AJCC分期手册》第8版的食管癌分期标准^[1],仅使用其中的鳞癌部分。该分期由肿瘤侵犯深度(T)、区域淋巴结(N)、远处转移(M)、肿瘤分化(G)、肿瘤位置(L)5个因素构成。该分期主要依据WECC纳入的22 645例食管癌患者的回顾性分析结果。

I期包括IA期(T_{1a}N₀M₀G₁)和IB期(T_{1a}N₀M₀G₂₋₃、T_{1b}N₀M₀G_{any}、T₂N₀M₀G₁)。T_{1a}指肿瘤侵犯深度不超过黏膜肌层,T_{1b}指肿瘤侵犯深度至黏膜下层但并不累及固有肌层,T₂指肿瘤侵犯深度至固有肌层,但并未累及外膜。N₀指无淋巴结转移,M₀指无远处转移,G₁₋₃分别对应肿瘤高、中、低分化程度,G_{any}指分化程度为高、中、低任意一种。

肿瘤大小用肿瘤直径表示。本研究分别对术前内镜下肿瘤直径和术后病理测量肿瘤直径进行分析。淋巴脉管侵犯指脉管围绕肿瘤细胞巢(细胞角蛋白染色呈棕黄色)超过一半即判断为阳性。肿瘤位置:胸上段,颈段食管至奇静脉下缘水平;胸中段,奇静脉下缘至下肺静脉下缘水平;胸下段,下肺静脉下缘至胃食管交界处水平。

1.3 手术方式

手术方式包括微创手术和传统开放手术。手术类型包括经左颈部-右胸-上腹部三切口食管癌根治术(McKeown)、经右胸-上腹部两切口食管癌根治术(Ivor-Lewis)、经左胸一切口食管癌根治术(Sweet)和经裂孔路径食管癌根治术。微创手术包括达芬奇机器人辅助微创手术(达芬奇机器人辅助McKeown、达芬奇机器人辅助Ivor-Lewis)和胸腔镜辅助微创手术(胸腔镜辅助McKeown和胸腹腔镜辅助Ivor-Lewis)。

1.4 术后并发症

采用Clavien-Dindo手术并发症分级标准^[6]对出现并

发症的患者进行分级：①Ⅰ级：任何偏离术后正常恢复过程出现的症状，但不需要药物治疗、手术干预、内镜或介入治疗；包括使用止吐药、退热药、镇痛药、利尿药、补液和理疗，也包括可在床旁处理的感染切口。②Ⅱ级：需要除了Ⅰ级中列出药物之外的药物治疗，还包括输血和全肠外营养。③Ⅲ级：需外科、内镜、介入放射治疗等进一步处理，其中Ⅲa不需要全身麻醉，Ⅲb需要全身麻醉。④Ⅳ级：危及生命的严重并发症，包括中枢神经系统并发症及其他需要重症监护处理的并发症，其中Ⅳa为单器官功能不全，Ⅳb为多器官功能不全。⑤Ⅴ级为死亡。Ⅰ~Ⅱ级为轻度并发症，Ⅲ~Ⅴ级为重度并发症。围术期安全性以术后30 d内死亡率和术后90 d内死亡率描述和评估。

1.5 术后随访

术后随访问隔为每6个月1次。随访检测包括胸腹部计算机断层扫描（CT）、上消化道内镜、颈部超声、骨扫描（如有临床骨痛时使用）、头颅磁共振成像（MRI，如有神经系统症状或低分化时使用）、正电子发射断层显像（PET，选择性使用）。复发分为原位复发（吻合口）、区域淋巴结复发、远处转移3种。本研究末次随访截止日期为2020年5月1日。

1.6 统计学分析

采用SPSS 23.0软件对数据进行统计学分析。定量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，定性资料以 $n(\%)$ 表示。采用Kaplan-Meier法估计不同临床特征Ⅰ期食管癌患者的生存情况并进行Log-rank检验，并对各指标进行单因素分析；将差异有统计学意义的因素进一步纳入多因素Cox比例风险回归模型分析，结果以HR值及其95%CI表示。 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本信息

全组Ⅰ期食管鳞癌患者379例，平均年龄（63.4±7.6）岁，男性占79.2%。术前合并基础疾病发生率33.5%。术前吸烟发生率35.4%，饮酒发生率24.5%。肿瘤位置分布：胸上段54例（14.2%），胸中段166例（43.8%），胸下段159例（42.0%）。临床T分期分布：T₁期220例（58.0%），T₂期144例（38.0%），T₃期15例（4.0%）。临床N分期分布：N₀期313例（82.6%），N₁期63例（16.6%），N₂期3例（0.8%）。

2.2 围术期结果

全组开放手术占18.5%，胸腔镜辅助微创手术占71.2%，机器人辅助微创手术占10.3%。术后总体并发症发生率为40.9%，其中Clavien-Dindo分级Ⅲ级以上的并发症发生率为20.8%。开放手术、胸腔镜微创手术、机器人辅助下胸腔镜微创手术在Clavien-Dindo分级Ⅲ级以上并发症发生率和总体并发症发生率差异均无统计学意义（ $P=0.573$ ， $P=0.370$ ）。发生率较高的并发症依次为喉返神经损伤（14.2%）、肺炎（13.5%）、吻合口瘘（12.4%）、胸腔积液（11.1%）（表1）。全组30 d内死亡率0.5%，90 d内死亡率1.3%。90 d内5例死亡患者的死因分别为肺栓塞（1例）、呼吸功能不全（2例）、自杀（1例）、心源性猝死（1例）。术后平均住院天数（16.2±14.8）d。8例（2.1%）患者住院期间需要再次手术，包括2例术后开胸止血，2例坏死管胃切除，1例胃瘘开胸修补，1例乳糜胸行胸导管结扎，1例气管食管瘘行气管支架置入，1例术后上消化道梗阻行食管扭转复位。

表1 379例Ⅰ期食管癌患者术后并发症发生情况
Tab 1 Postoperative complications of 379 patients with stage I esophageal cancer

Variable	Total/ <i>n</i> (%)
Overall complication	155 (40.9)
Pneumonia	51 (13.5)
Pleural effusion requiring additional drainage procedure	42 (11.1)
Pneumothorax requiring treatment	10 (2.6)
Respiratory failure requiring reintubation	11 (2.9)
Empyema	10 (2.6)
Cardiac arrhythmia	8 (2.1)
Cardiac arrest requiring cardiopulmonary resuscitation	5 (1.3)
Anastomotic leakage	47 (12.4)
Conduit necrosis	2 (0.5)
Tracheoesophageal fistula	2 (0.5)
Gastrointestinal bleeding	1 (0.3)
Liver dysfunction	1 (0.3)
Diaphragmatic hernia	0 (0)
Deep venous thrombosis	0 (0)
Pulmonary embolus	2 (0.5)
Recurrent nerve injury	54 (14.2)
Delirium	0 (0)
Wound infection	4 (1.1)
Chyle leak	3 (0.8)
Clavien-Dindo classification	
I – II	76 (20.1)
III – V	79 (20.8)

全组患者术后病理标本的平均肿瘤直径为 (2.1±1.1) cm, 略小于术前内镜测量的肿瘤直径 [(3.2±2.2) cm]。病理分期 T_{1a}、T_{1b} 和 T₂ 分别占 20.6%、69.4%、10.0%。78 例病理分期 T_{1a} 患者中, 肿瘤环周侵犯的占 38.5%, 术前内镜下测量肿瘤长度大于 5 cm 的占 21.8%, 术前临床诊断为临床分期 T_{1b} 甚至 T_{2-4a} 的占 58.9%, 临床分期 N₁₋₂ 的占 17.9%, 而不包含以上 4 种情况理论上合适内镜下治疗的患者占 12.8%。LVI 阳性率为 5.8%, 其中 T_{1a} 为 1.2%, T_{1b} 为 6.8%, T₂ 为 7.9%。手术 R₀ 切除率为 96.0%, 15 例 R₁ 患者表现为近端切缘癌残留 (10 例)、高级别上皮内瘤变 (4 例)、不典型增生 (1 例)。平均淋巴结清扫数 (18.0±9.3) 枚。220 例临床分期 T₁ 患者中, 216 例术后病理分期为 T₁, 仅 4 例患者术后病理分期为 T₂。病理分期 T₁ 的术前临床预测准确率为 57.0%, 病理分期 T₂ 的术前临床预测准确率为 7.4%, 临床分期 N₀ 的临床诊断准确率为 82.6%。

2.3 I 期食管鳞癌患者术后远期生存结果

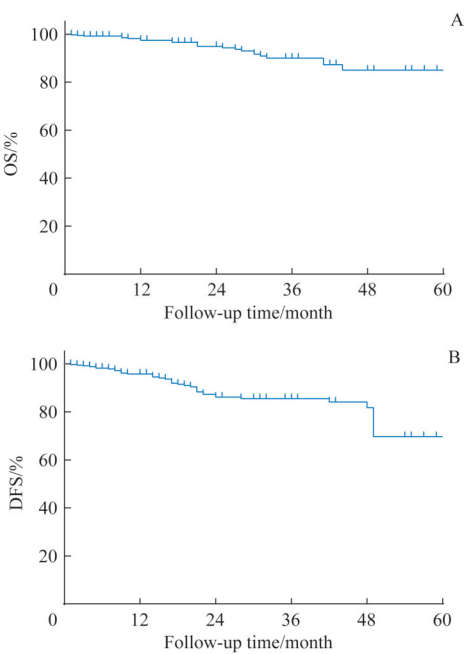
全组随访时间为 1~61 个月, 中位随访时间为 24 个月。随访期间, 总体复发率为 8.2%, 局部区域复发率和远处转移率分别为 7.4% (28 例) 和 2.9% (11 例)。11 例远处转移病例中, 肺转移 8 例、骨转移 2 例、肝转移 4 例。1 年、2 年的总体生存 (overall survival, OS) 分别为 97.2%、94.2%, 1 年、2 年的无病生存 (disease-free survival, DFS) 分别为 95.3%、85.7% (图 1)。

单因素分析显示年龄、淋巴结清扫数与 OS 相关 ($P=0.025$, $P=0.011$), 临床分期 T 和病理分期 T、淋巴结清扫数与 DFS 相关 ($P=0.017$, $P=0.005$, $P=0.001$) (表 2)。多因素分析显示: OS 的独立危险因素为年龄 ≥65 岁 ($HR=2.800$, 95%CI 1.231~6.367, $P=0.014$) 和淋巴结清

表 2 影响 OS 与 DFS 的单因素分析

Tab 2 Univariate analysis of risk factors on OS and DFS

Variable	n (%)	OS			DFS		
		HR	95%CI	P value	HR	95%CI	P value
Age				0.025			0.211
<65 year	203 (53.6)	1.000	—		1.000	—	
≥65 year	176 (46.4)	2.521	1.124~5.656		1.480	0.801~2.734	
Gender				0.092			0.127
Male	300 (79.2)	1.000	—		1.000	—	
Female	79 (20.8)	0.179	0.024~1.324		0.448	0.159~1.258	
Comorbidity				0.502			0.821
None	310 (81.8)	1.000	—		1.000	—	
Yes	69 (18.2)	1.400	0.524~3.738		1.098	0.487~2.479	
Smoking history				0.120			0.245
None	245 (64.6)	1.000	—		1.000	—	



Note: A. OS curve. B. DFS curve.

图 1 379 例 I 期食管鳞癌患者 OS 及 DFS 情况

Fig 1 Survival outcomes of 379 patients with stage I esophageal squamous cell cancer

扫数少于 15 枚 ($HR=3.569$, 95%CI 1.408~9.044, $P=0.007$), DFS 的独立危险因素为临床分期 T₂₋₃ ($HR=2.096$, 95%CI 1.036~4.239, $P=0.040$) 和淋巴结清扫数少于 15 枚 ($HR=3.652$, 95%CI 1.811~7.361, $P=0.000$) (表 3)。

图 2 列出了影响 OS 与 DFS 的 2 个独立危险因素生存结果间的差异, 年龄 ≥65 岁的患者 2 年 OS 低于年龄 <65 岁的患者 ($P=0.020$); 临床分期 T₂₋₃ 的患者 2 年 DFS 低于临床分期 T₁ 的患者 ($P=0.015$); 淋巴结清扫数 <15 枚的患者, 2 年 OS 和 DFS 均低于淋巴结清扫数 ≥15 枚的患者 ($P=0.007$, $P=0.000$)。

Continued Tab

Variable	<i>n</i> (%)	OS			DFS		
		<i>HR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i> value	<i>HR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i> value
Yes	134 (35.4)	0.459	0.172–1.226		0.662	0.330–1.327	
Alcohol history				0.768			0.109
None	286 (75.5)	1.000	–		1.000	–	
Yes	93 (24.5)	1.159	0.434–3.099		1.805	0.876–3.722	
Clinical T stage				0.133			0.017
T ₁	220 (58.0)	1.000	–		1.000	–	
T _{2–3}	159 (42.0)	1.845	0.830–4.101		2.118	1.143–3.926	
Clinical N stage				0.895			0.965
N ₀	313 (82.6)	1.000	–		1.000	–	
N ₁	63 (16.6)	0.649	0.192–2.189		0.798	0.334–1.910	
N ₂	3 (0.8)	7.038	0.926–53.499		3.652	0.498–26.802	
Pathological T stage				0.119			0.005
T _{1a}	78 (20.6)	1.000	–		1.000	–	
T _{1b}	263 (69.4)	2.646	0.616–11.377		4.578	1.095–19.146	
T ₂	38 (10.0)	3.659	0.670–19.997		7.550	1.568–36.362	
LVI				0.646			0.623
Negative	357 (94.2)	1.000	–		1.000	–	
Positive	22 (5.8)	1.404	0.331–5.957		1.343	0.414–4.352	
Tumor diameter				0.087			1.140
≤2.0 cm	148 (39.1)	1.000	–		1.000	–	
>2.0 cm	231 (60.9)	1.985	0.905–4.353		1.140	0.611–2.127	
Postoperative complications				0.116			0.511
None	224 (59.1)	1.000	–		1.000	–	
Clavien-Dindo classification I – II	76 (20.1)	1.129	0.360–3.561		1.263	0.557–2.848	
Clavien-Dindo classification III – V	79 (20.8)	1.973	0.808–4.497		1.265	0.607–2.838	
No. of dissected lymph nodes				0.011			0.001
<15	150 (39.6)	1.000	–		1.000	–	
≥15	229 (60.4)	0.301	0.120–0.758		0.324	0.162–0.647	

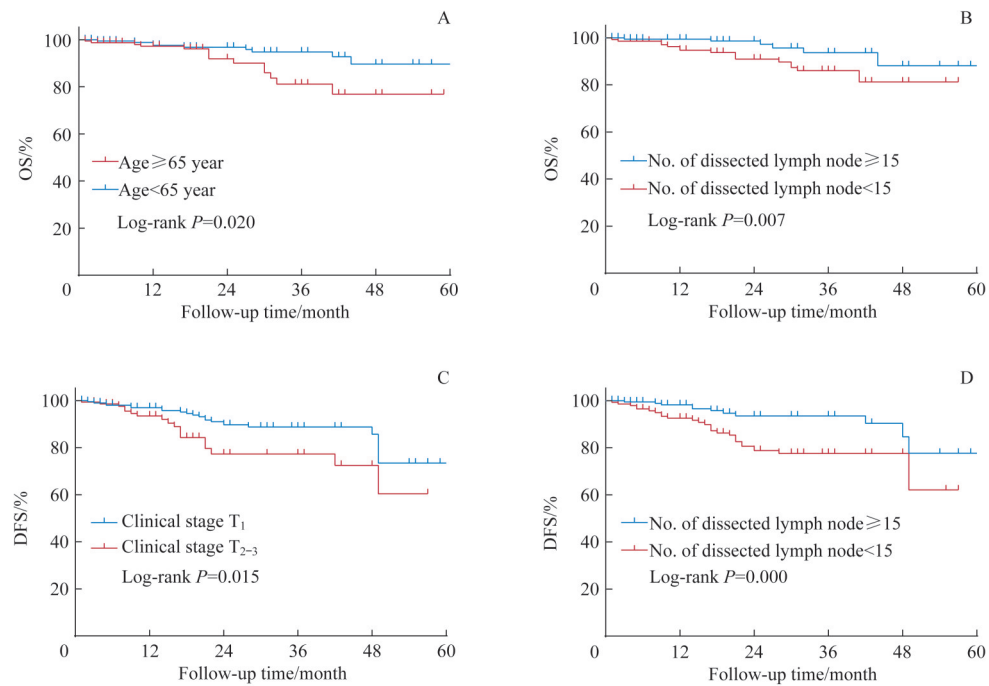
表 3 影响 OS 及 DFS 的多因素分析

Tab 3 Multivariate analysis of independent risk factors on OS and DFS

Variable	<i>n</i> (%)	OS			DFS		
		<i>HR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i> value	<i>HR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i> value
Age				0.014			
<65 year	203 (53.6)	1.000	–				
≥65 year	176 (46.4)	2.800	1.231–6.367				
Gender				0.053			
Male	300 (79.2)	1.000	–				
Female	79 (20.8)	0.138	0.019–1.028				
Pathological T stage							
T _{1a}	78 (20.6)	1.000	–		1.000	–	
T _{1b}	263 (69.4)	2.497	0.579–10.765	0.220	3.986	0.943–16.850	0.060
T ₂	38 (10.0)	3.235	0.564–18.556	0.188	5.239	0.975–28.142	0.053
Clinical T stage							0.040
T ₁	220 (58.0)				1.000	–	

Continued Tab

Variable	n (%)	OS			DFS		
		HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value
T ₂₋₃	159 (42.0)				2.096	1.036–4.239	
Tumor diameter				0.090			
≤2.0 cm	148 (39.1)	1.000	–				
>2.0 cm	231 (60.9)	2.053	0.895–4.710				
No. of dissected lymph nodes				0.007			0.000
≥15	229 (60.4)	1.000	–		1.000	–	
<15	150 (39.6)	3.569	1.408–9.044		3.652	1.811–7.361	



Note: A. Comparison of OS in patients with different ages. B. Comparison of OS in patients with different dissected lymph nodes. C. Comparison of DFS in patients with different clinical T stages. D. Comparison of DFS in patients with different dissected lymph nodes.

图2 不同独立危险因素影响下的OS和DFS的Kaplan-Meier生存曲线结果

Fig 2 Kaplan-Meier curves for OS and DFS according to the independent risk factors

3 讨论

在《AJCC分期手册》(第8版)的食管及胃食管交界区肿瘤的分期中,国际学者依据WECC 22 645例食管癌患者资料分析结果,将T₁N₀M₀和T₂N₀M₀G₁划分为I期,即肿瘤局限于黏膜下层之内并且无淋巴结转移(T₁N₀M₀)和肿瘤侵及固有肌层并且无淋巴结转移且肿瘤呈高分化表现(T₂N₀M₀G₁)^[2-4]。

根据《AJCC分期手册》(第8版)数据分析,临床诊断的“早期食管癌患者”往往存在低估的现象,即实际病理分期要晚于临床分期。在本研究中,220例临床分期T₁的患者,216例为术后病理分期T₁,仅4例患者为术后病理分期T₂。在目前食管超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)普及的情况下,低估临床分期T

是非常少见的,尤其是浅表病变。低估的主要是预测淋巴结转移的临床分期N。由于I期食管癌患者可选择的治疗方式多样,尤其可以选择内镜下黏膜切除术(endoscopic submucosal dissection, ESD),从而避免外科手术带来的创伤,因此诊疗单位内综合检查后判断的临床分期N₀与病理分期N₀结果一致性越高,则该单位内有更多I期患者可选择创伤更小的内镜治疗。本研究中临床分期N₀的预测准确率高达82.6%。因此本单位对一个I期的患者而言,低估临床分期T和临床分期N都是不太容易的。这与WECC的结果是有冲突的^[1-4]。但此结果仅仅是术后病理结果分期与临床分期的对比,而非远期生存的对比,因此我们需要更多随访信息去评估WECC的结论。

尽管对于I期患者,内镜治疗可达到潜在完全治愈

效果,并且避免外科手术带来的创伤,然而外科医师往往担心此类患者接受非外科手术治疗后潜在的肿瘤复发隐患。原因在于一方面外科医师担心综合检查后评估的临床分期低于术后病理分期,另一方面已有的一些全系膜切除后食管癌分析中发现部分临床分期 $T_1N_0M_0$ 的患者术后意外发现淋巴结转移^[7-8]。但日本最近公布的JCOG0508研究可以打消我们部分的疑虑^[9]。JCOG0508研究是一项旨在评估临床分期 $T_1N_0M_0$ 食管鳞癌的内镜切除和放化疗联合治疗的有效性和安全性的Ⅱ期临床研究。该前瞻性研究对低危的浅表型病变患者进行了亚组干预,其中病理分期 $T_{1a}+R_0$ 切除+LVI阴性的患者仅做观察($n=74$),病理分期 $T_{1a}+LVI$ 阳性/病理分期 $T_{1b}+R_0$ 切除的患者对淋巴结引流区域行预防性辅助放化疗(41.4 Gy)($n=87$),病理分期 $T_{1b}+R_1$ (垂直切缘肿瘤残留)的患者行原发灶根治性放疗(50.4 Gy)($n=15$)。经过ESD和后续选择性非手术干预后,全组3年OS达到92.6%。由此可见对于可以首诊用ESD干预的浅表病变,再手术的应用率可能很低。

JCOG0508仅涵盖了肿瘤直径小于5 cm的病理分期 T_{1a} 或病理分期 $T_{1b}-SM_1$ (肿瘤侵犯黏膜下层上1/3)和病理分期 $T_{1b}-SM_2$ 的患者,并未涵盖所有浅表型病变情况,尤其是大于5 cm、侵犯深度至 SM_3 的患者涉及很少(仅15例)。对于这些高危患者行外科手术还是辅助放化疗的争议还很多,需要更多样本量的Ⅲ期临床试验佐证。本中心目前正引导一项多中心、开放、随机化联合前瞻性观察的Ⅲ期临床试验(AdESD研究)^[10],希望可以获得更全面的对比结果。病理分期 T_{1a} 一直被认为是ESD治疗的绝对适应人群^[11-13]。但本研究中有78例病理分期 T_{1a} 患者,接受了外科治疗而非内镜ESD切除。生物学特征分析发现,肿瘤环周侵犯的占38.5%,术前内镜下测量肿瘤直径大于5 cm的占21.8%,术前临床诊断为临床分期不低于 T_{1b} 的占58.9%,临床分期 N_{1-2} 占17.9%,而不包含以上4种情况理论上合适内镜下治疗的患者为10例(12.8%)。而有研究^[14]显示,此类高危 T_{1a} 患者具有9%以上的淋巴结转移风险。因此本研究中,对于此类高危的病理分期 T_{1a} 患者,外科医师从肿瘤学长期结果角度考虑,选择了手术治疗方式。

我们期望对患有Ⅰ期食管癌的患者给予“治愈性治

疗”,同时期望将治疗相关并发症降至最低。食管切除手术的术后并发症一直备受关注。日本全国数据库显示食管癌手术后并发症发生率为42.8%,即便是微创手术也无法明显降低术后并发症发生率^[15]。本研究中总体并发症发生率为40.9%,其中重度并发症发生率为20.8%(Clavien-Dindo分级Ⅲ~Ⅴ)。90 d内术后手术相关死亡3例(0.7%),低于日本报道的2.4%^[15]。可以看出目前的外科技术已经可以将食管癌的外科相关死亡降低很多,但仍会有手术相关死亡。而在JCOG0508研究中,经过内镜和辅助CRT治疗未出现治疗相关死亡^[9]。因此我们还不能将外科治疗对患者的危害降至最低,尤其是对Ⅰ期食管癌这样一个“可治愈”疾病。

除了手术早期失败(手术死亡)外,更多死亡病例为术后随访期间的肿瘤复发所致食管癌相关死亡。本研究中术后总体复发率为8.2%,其中局部复发率明显高于远处转移率(7.4% vs 2.9%),由此可见对于早期食管癌,多数患者表现为手术治疗不彻底的局部病变,而其远处转移并不常见。所以对于早期病变,尤其需要进行更加彻底的手术切除。全系膜切除是有必要推荐的。JCOG0508研究中的复发率是8.5%,10例患者出现了单纯局部淋巴结复发,5例患者出现远处转移,同样表现为局部复发更加严重。这提示隐匿的局部淋巴结复发是这些早期患者治疗失败的重要因素。因此即便采用内镜治疗,更广泛的淋巴结干预是非常重要的。本研究中多因素Cox分析结果显示,淋巴结清扫数少于15枚是影响Ⅰ期食管鳞癌患者OS和DFS的独立危险因素。这更加证实了彻底淋巴结清扫的重要性。

本研究为回顾性研究,涵盖了一个大组的单中心Ⅰ期食管癌患者。由于是从病理结果逆行筛选病例,因此很难反映术前表现为早期的患者的实际治疗选择和结果,但仍能对这一类患者进行建议性分析。结果显示在现代外科条件下,我们可以对Ⅰ期食管癌患者带来满意的远期生存收益,但仍然不能将手术死亡率降低至0。而肿瘤学失败的主要原因是局部复发。由此可见如果选择手术治疗,对于Ⅰ期食管癌患者应采取更加彻底的淋巴结清扫。目前经过外科治疗的Ⅰ期食管癌患者中,仍有部分可以进行内镜加放化疗的非手术治疗组合,但如何预防局部肿瘤复发是此类治疗选择未来推广的关键。

参·考·文·献

[1] Rice TW, Kelsen D, Blackstone EH, et al. Esophagus and esophagogastric junction[M]//Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. AJCC cancer staging

manual. 8th ed. Springer, 2017: 185-202.

[2] Rice TW, Chen LQ, Hofstetter WL, et al. Worldwide Esophageal Cancer

- Collaboration: pathologic staging data. [J] Dis Esophagus, 2016, 29(7): 724-33.
- [3] Rice TW, Ishwaran H, Hofstetter WL, et al. Recommendations for pathologic staging (pTNM) of cancer of the esophagus and esophagogastric junction for the 8th edition AJCC/UICC staging manuals[J]. Dis Esophagus, 2016, 29(8): 897-905.
- [4] Rice TW, Ishwaran H, Blackstone EH, et al. Recommendations for clinical staging (cTNM) of cancer of the esophagus and esophagogastric junction for the 8th edition AJCC/UICC staging manuals[J]. Dis Esophagus, 2016, 29(8): 913-919.
- [5] Tachimori Y, Ozawa S, Numasaki H, et al. Comprehensive registry of esophageal cancer in Japan, 2012[J]. Esophagus, 2019, 16(3): 221-245.
- [6] Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6 336 patients and results of a survey[J]. Ann Surg, 2004, 240(2): 205-213.
- [7] Tachimori Y. Total mesoesophageal esophagectomy[J]. Chin Med J, 2014, 127(3): 574-579.
- [8] Tsunoda S, Shinohara H, Kanaya S, et al. Mesenteric excision of upper esophagus: a concept for rational anatomical lymphadenectomy of the recurrent laryngeal nodes in thoracoscopic esophagectomy[J]. Surg Endosc, 2020, 34(1): 133-141.
- [9] Minashi K, Nihei K, Mizusawa J, et al. Efficacy of endoscopic resection and selective chemoradiotherapy for stage I esophageal squamous cell carcinoma[J]. Gastroenterology, 2019, 157(2): 382-390. e3.
- [10] Yang Y, Su Y, Zhang X, et al. Esophagectomy versus definitive chemoradiotherapy for patients with clinical stage N₀ and pathological stage T_{1b} esophageal squamous cell carcinoma after endoscopic submucosal dissection: study protocol for a multicenter randomized controlled trial (Ad-ESD Trial)[J]. Trials, 2020, 21(1): 603.
- [11] Wang J, Zhu XN, Zhu LL, et al. Efficacy and safety of endoscopic submucosal tunnel dissection for superficial esophageal squamous cell carcinoma and precancerous lesions[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(26): 2878-2885.
- [12] Suzuki G, Yamazaki H, Aibe N, et al. Endoscopic submucosal dissection followed by chemoradiotherapy for superficial esophageal cancer: choice of new approach[J]. Radiat Oncol, 2018, 13(1): 246.
- [13] Kawaguchi G, Sasamoto R, Abe E, et al. The effectiveness of endoscopic submucosal dissection followed by chemoradiotherapy for superficial esophageal cancer[J]. Radiat Oncol, 2015, 10: 31.
- [14] Akutsu Y, Uesato M, Shuto K, et al. The overall prevalence of metastasis in T₁ esophageal squamous cell carcinoma: a retrospective analysis of 295 patients[J]. Ann Surg, 2013, 257(6): 1032-1038.
- [15] Yoshida N, Yamamoto H, Baba H, et al. Can minimally invasive esophagectomy replace open esophagectomy for esophageal cancer? Latest analysis of 24 233 esophagectomies from the Japanese national clinical database[J]. Ann Surg, 2020, 272(1): 118-124.

[收稿日期] 2020-05-15

[本文编辑] 崔黎明

高峰高原学科建设计划

基础医学

完善学科前沿性布局, 建立特色鲜明、布局合理、整体竞争力强的学科体系。形成结构合理、富有国际竞争力的师资队伍。全力推动学科群建设, 争取建成以国家重点实验室为目标的高水平学科建设基地。进一步扩大基础和临床科研合作的深度和广度, 建成1~2个在国内外有影响力的基础-临床协同研究中心。通过设立的基础医学创新班, 完善和提升基础医学卓越人才培养体系; 增强研究生创新能力, 使之成为推动学科发展的重要推力。在优势学科方向达到国际先进水平的同时, 为医学院冲击世界一流提供重要支撑。



医学院老红楼的窗外