

纵隔镜辅助手术治疗早期食管鳞状细胞癌的 远期结局:180 例回顾性研究^{*}

郑 亮 包亚飞 徐 斌^① 蒋 波 汪潜云 王中林 张 蕾^{**}

(苏州大学附属第三医院胸外科,常州 213000)

【摘要】 目的 探讨纵隔镜辅助手术治疗早期食管鳞状细胞癌的远期结局。**方法** 回顾性分析 2005 年 12 月~2014 年 12 月 180 例早期食管鳞状细胞癌接受纵隔镜辅助食管癌切除术的临床资料,通过无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)分析患者远期生存情况。**结果** 均无术后 30、90 d 内死亡发生。术后并发症发生率 30.6% (55/180),按发生率由高到低分别为吻合口漏 15.6% (28/180),肺不张 7.8% (14/180),肺部感染 5.0% (9/180),声带麻痹 2.8% (5/180),切口裂开 2.2% (4/180),肠梗阻 1.1% (2/180),乳糜胸 1.1% (2/180),膈疝 0.6% (1/180)。术后吻合口/残胃复发率 10.6% (19/180),术后转移部位前 2 位分别为淋巴结转移率 16.7% (30/180)、肺转移率 5.6% (10/180)。3 年 PFS 为 74.4%, OS 为 81.1%; 5 年 PFS 为 70.6%, OS 为 71.7%。**结论** 纵隔镜辅助食管癌切除术是治疗早期食管癌的有效手段。

【关键词】 纵隔镜; 食管鳞状细胞癌; 食管癌切除术

文献标识:A 文章编号:1009-6604(2021)08-0690-05

doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2021.08.004

Long-term Outcome of Mediastinoscopic Esophagectomy for Early Stage Esophageal Squamous Cell Carcinoma: a Retrospective Study of 180 Cases Zheng Liang^{*}, Bao Yafei^{*}, Xu Bin, et al. ^{*} Department of Thoracic Surgery, Third Affiliated Hospital of Soochow University, Changzhou 213000, China

Corresponding author: Zhang Lei, E-mail: xwkzhanglei@163.com

【Abstract】 Objective To study the long-term outcome of mediastinoscopic esophagectomy for early stage esophageal squamous cell carcinoma. **Methods** Clinical data of 180 patients with esophageal squamous cell carcinoma who underwent mediastinoscopic esophagectomy from December 2005 to December 2014 were reviewed. The long-term survival was analyzed by progression-free survival (PFS) and overall survival (OS). **Results** None of the patients died within 30 days and 90 days after operation. The incidence of total postoperative complications was 30.6% (55/180). According to the incidence from high to low, the incidence of anastomotic fistula was 15.6% (28/180), atelectasis was 7.8% (14/180), lung infection was 5.0% (9/180), vocal cord paralysis was 2.8% (5/180), disruption of wound was 2.2% (4/180), ileus was 1.1% (2/180), chylothorax was 1.1% (2/180), and diaphragmatocele was 0.6% (1/180). Postoperatively, anastomotic/residual gastric recurrence rate was 10.6% (19/180). The top 2 postoperative metastatic sites, respectively, were lymph node metastasis [16.7% (30/180)] and lung metastasis [5.6% (10/180)]. The 3-year PFS and OS were 74.4% and 81.1%; the 5-year PFS and OS were 70.6% and 71.7%. **Conclusion** Mediastinoscopic esophagectomy can be an effective method for the treatment of esophageal cancer.

【Key Words】 Mediastinoscopy; Esophageal squamous cell carcinoma; Esophagectomy

微创食管癌切除术(minimally invasive esophagectomy, MIE)缩短住院时间,降低围手术期

死亡率并提高患者满意度^[1]。一项基于美国人群的回顾性队列研究证实, MIE 与开放食管癌切除术

^{*} 基金项目:常州市卫健委科技项目(QN202017)

^{**} 通讯作者, E-mail: xwkzhanglei@163.com

^① 肿瘤生物诊疗中心

(open esophagectomy, OE) 的 3 年生存率相似^[2]。我们曾对纵隔镜辅助食管癌切除术 (mediastinoscopic esophagectomy, MSE) 围手术期的安全性进行报道, 结果显示 MSE 对患者的心肺功能要求较低^[3], 但是这种手术方法纵隔淋巴结清扫的彻底性有一定的不足, 因此, 对于该手术的肿瘤学疗效尚存在争议。目前, 很少有文献对 MSE 的远期生存情况进行报道。本研究对我院 2005 年 12 月 ~ 2014 年 12 月 180 例接受 MSE 并随访资料完整的早期食管鳞状细胞癌 (cT₁₋₂N₀₋₁M₀) 进行回顾性研究, 观察其远期结局。

1 临床资料与方法

1.1 一般资料

本研究通过苏州大学第三附属医院伦理委员会审批 (批文号: WZ200505)。本组 180 例, 男 120 例, 女 60 例。年龄 (62.4 ± 7.6) 岁。BMI 22.7 ± 2.9。主诉进食后胸骨后不适感, 病程中位数 3 (0.5 ~ 8) 个月。肿瘤类型: 浅表型 33 例, 隆起型 98 例, 溃疡型 49 例。肿瘤大小 (21.9 ± 10.1) mm。肿瘤位置: 上段 40 例, 中段 99 例, 下段 41 例。所有患者行胸部、腹部 CT (CT 判断食管癌位置、肿瘤与周围结构及器官的相对关系, 原发灶有无气管、周围血管侵犯, 区域淋巴结直径 ≥ 1 cm 临床诊断为转移) 和内镜超声胃镜 (endoscopic ultrasonography, EUS) 检查。临床诊断阳性淋巴结 ≤ 2 个为 N₀₋₁, EUS 示肿瘤局限于食管固有肌层以内为 T₁₋₂。有吸烟史 98 例, 有饮酒史 94 例。

病例选择标准: 临床诊断为 cT₁₋₂N₀₋₁M₀ 食管癌患者。

1.2 方法

仰卧位, 背部垫高, 头部倾斜。全身麻醉, 单腔螺纹管用于气管插管。传统纵隔镜术式不包括纵隔充气和右侧喉返神经旁淋巴结清扫。颈部切口沿左侧胸锁乳突肌前缘边缘, 上至胸锁乳突肌的中点, 下至颈静脉切迹, 长约 6 cm。在直视下游离颈段食管, 并同时探查左喉返神经 (left recurrent laryngeal nerve, LRLN), 用橡胶圈对 LRLN 进行标记, 以降低声带麻痹的发生率。沿 LRLN 链进行解剖, 分离 LRLN 旁淋巴结, 置入纵隔镜 [Karl Storz 公司, 型号: 10970BA (sn1920972)] 和游离胸段食管。在食管的前方、后方、左方和右方进行游离。将带有牵引线的纱布条放置在 4 个纵隔位置作为标记, 以确保食管

完全游离。钛夹处理 (或其他止血装置, 如超声刀和 LigaSure) 来自主动脉的食管营养支直至肺静脉水平。同时, 解剖食管旁纵隔淋巴结, 用淋巴结钳对隆突下淋巴结进行取样, 行术中快速病理检查。通过腹腔镜或腹部正中切口游离胃。更低位置的食管通过膈肌裂孔向上游离至下肺静脉水平。食管和胃完全游离后, 用直线切割闭合器切断贲门, 然后从颈部切口中拉出食管。扩大食管裂孔后, 将管状胃沿食管床送至颈部, 以进行食管胃侧侧吻合术。术后送至心胸外科重症监护室进一步监测和治疗。

1.3 观察指标

术后病理: 病理分级、肿瘤浸润深度、淋巴结转移、TNM 分期、清扫淋巴结数。术后并发症: 呼吸系统并发症 (肺部感染、肺不张/胸腔积液), 消化系统并发症 (吻合口漏、肠梗阻), 手术相关并发症 (声带麻痹/喉返神经损伤、切口裂开/切口出血、乳糜胸、膈疝)。术后吻合口和残胃局部肿瘤复发情况, 术后转移包括淋巴结转移 (纵隔淋巴结转移、腹腔淋巴结转移、锁骨上淋巴结转移)、肺转移、肝转移、气管转移。淋巴结转移的影像学诊断标准^[4,5]: ①CT 显示淋巴结短径 ≥ 1 cm; ②淋巴结呈现中央坏死或融合征象, 并结合淋巴结的形态、强化、边界和治疗反应综合判断; ③由工作经验在 10 年以上放射科医师协助鉴别诊断。肺转移胸部 CT 诊断标准^[6]: 多发或单发类圆形结节, 病灶中央坏死, 增强后呈环形强化, 若高度可疑进一步行肺穿刺活检确诊。肝转移腹部 CT 或腹部 MRI 诊断标准^[6]: 多发或单发类圆形或不规则低/稍低密度结节或肿块, MRI 表现为长 T1 稍长 T2 信号, 出血时表现为短 T1 信号, 边界清楚, 增强后呈边缘/环形强化, 呈“牛眼征”表现, 若高度可疑进一步行肝穿刺活检确诊。气管转移由纤维支气管镜确诊。无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 和总生存期 (overall survival, OS) 观察患者远期生存情况。

1.4 随访

术后第 1 年每 3 个月进行一次门诊随访, 第 2 年开始每 6 个月进行 1 次随访, 随访满 5 年。每次门诊随访进行胸部和腹部 CT, 颈部/腹部超声检查以及肿瘤标志物检查, 以判断是否肿瘤复发/转移。

1.5 统计学处理

采用 SPSS25.0 和 GraphPad Prism 8.0 统计软件进行数据分析。正态分布的连续变量用 $\bar{x} \pm s$ 表

示。生存分析采用 Kaplan-Meier 曲线。

2 结果

2.1 术后病理

高级别上皮内瘤变 (Tis) 13 例, 高分化 94 例, 中分化 24 例, 低分化 49 例; 肿瘤浸润深度: 高级别上皮内瘤变 (Tis) 13 例, 侵及黏膜固有层或黏膜肌层 (T1a) 43 例, 侵及黏膜下层 (T1b) 89 例, 侵及固有肌层 (T2) 35 例; 淋巴结转移情况: N_0 160 例, N_1 20 例; TNM 分期: 0 期 13 例, I A 期 32 例, I B 期 103 例, II A 期 12 例, II B 期 16 例, III A 期 4 例。清扫淋巴结中位数 8.5 (0 ~ 52) 枚, 其中胸部总数 783 枚 (包括上纵隔 562 枚、下纵隔 221 枚), 中位数 3 (0 ~ 50) 枚; 腹部总数 876 枚, 中位数 4 (0 ~ 14) 枚。与临床分期比较, 病理分期未出现 T3 和 N2, 病理分期升级率为 0。

2.2 并发症情况

均无术后 30、90 d 内死亡发生。并发症发生率 30.6% (55/180)。按发生率由高到低分别为吻合口漏 15.6% (28/180), 肺不张 7.8% (14/180), 肺部感染 5.0% (9/180), 声带麻痹 2.8% (5/180), 切口裂开 2.2% (4/180), 肠梗阻 1.1% (2/180), 乳糜胸 1.1% (2/180), 膈疝 0.6% (1/180)。食管胃吻合口漏均为颈部漏, 无一例发生坏死性纵隔炎, 通过保守治疗治愈; 肺不张通过床边纤维支气管镜吸痰

等治愈; 肺部感染通过加强呼吸道管理和痰培养药敏试验选择敏感抗生素治愈; 声带麻痹均仅发生在左侧, 未进行治疗; 1 例膈疝和 4 例切口裂开通过二次手术治愈; 乳糜胸、肠梗阻均通过保守治疗治愈。

2.3 生存情况

180 例随访 5 ~ 180 个月, 中位数 82 个月, 其中随访 1 年 174 例, 随访 3 年 147 例, 随访 5 年 130 例, 随访 10 年 54 例。淋巴结转移时间 7 ~ 89 个月, 中位数 33.5 月, 淋巴结转移率 16.7% (30/180), 其中以纵隔淋巴结转移为主 11.1% (20/180), 锁骨上淋巴结转移率 4.4% (8/180), 腹腔淋巴结转移最少 1.1% (2/180)。肺转移时间 14 ~ 125 个月, 中位数 38 个月, 肺转移率 5.6% (10/180)。肝转移时间 36 ~ 62 个月, 中位数 44 个月, 肝转移率 2.2% (4/180)。气管转移时间 24 ~ 53 个月, 中位数 35 个月, 气管转移率 1.7% (3/180)。胃镜检查吻合口肿瘤复发时间 5 ~ 133 个月, 中位数 31 个月, 吻合口复发率 6.7% (12/180)。胃镜检查残胃肿瘤复发时间 13 ~ 53 个月, 中位数 19 个月, 残胃复发率 3.9% (7/180)。20 例 N1 中, 11 例术后复发、转移, 其中吻合口复发 3 例, 肝转移 2 例, 肺转移 1 例, 淋巴结转移 5 例 (纵隔淋巴结转移 3 例, 锁骨上淋巴结转移 2 例)。3 年 PFS 为 74.4%, OS 为 81.1%; 5 年 PFS 为 70.6%, OS 为 71.7%。不同 T、N 分期患者的生存情况见图 1 和表 1、2。

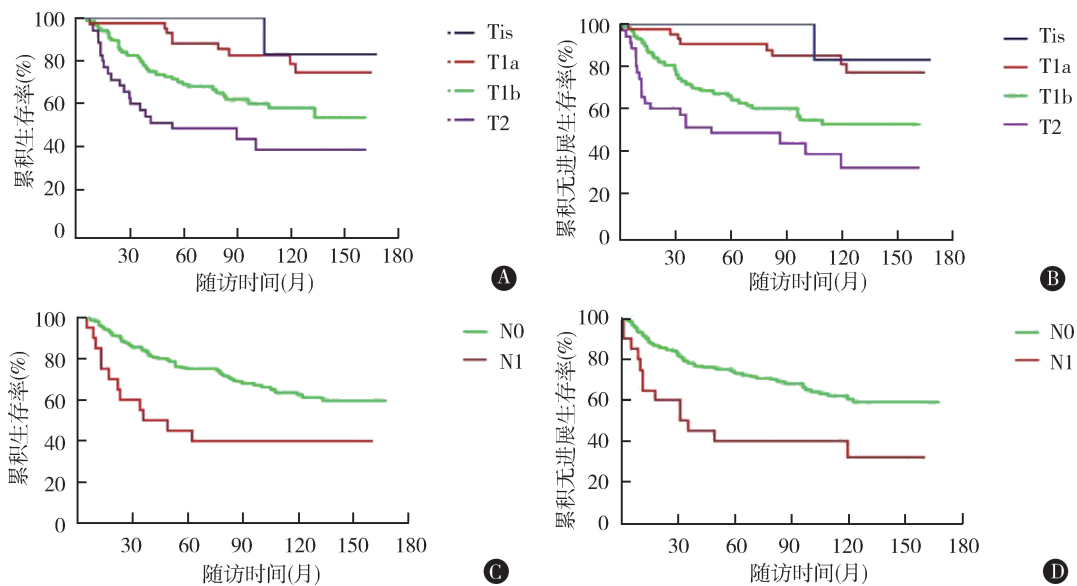


图1 A、B. Tis、T1a、T1b 和 T2 期患者 Kaplan-Meier 生存曲线和无进展 Kaplan-Meier 生存曲线; C、D. N0、N1 期患者 Kaplan-Meier 生存曲线和无进展 Kaplan-Meier 生存曲线

表 1 不同分期患者累积生存率 (%)

分期	1 年	2 年	3 年	4 年	5 年
Tis	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
T1a	0.98	0.98	0.98	0.98	0.88
T1b	0.97	0.86	0.81	0.74	0.69
T2	0.94	0.71	0.57	0.51	0.49
N0	0.98	0.9	0.84	0.80	0.75
N1	0.84	0.63	0.58	0.53	0.47

表 2 不同分期患者累积无进展生存率 (%)

分期	1 年	2 年	3 年	4 年	5 年
Tis	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
T1a	0.98	0.98	0.91	0.91	0.88
T1b	0.92	0.82	0.72	0.69	0.66
T2	0.66	0.60	0.51	0.51	0.49
N0	0.92	0.86	0.78	0.76	0.74
N1	0.65	0.60	0.45	0.45	0.40

3 讨论

本组术后声带麻痹发生率为 2.8% (5/180)。Bumm 等^[7]报道喉返神经麻痹发生率为 10.0% (11/109),Tangoku 等^[8]报道 MSE 术后喉返神经损伤发生率为 36.6% (15/41)。本组手术由 2 组医护人员同时进行颈部和腹部手术,使外科医生可以仔细地切除食管及周围的纵隔淋巴结并保护周围器官,同时减少麻醉时间。我们认为重要的是在颈部操作之前先用橡胶圈标记 LRLN,并且使用能量外溢更低的 LigaSure 系统进行仔细的手术操作可以预防周围器官的手术损伤,例如喉返神经损伤、支气管和气管的手术损伤。

胸腔内吻合口漏是术后最严重的并发症之一,发生率 10% ~ 20%,病死率 4% ~ 50%^[9]。如果颈部漏泄物在没有充分引流的情况下进入到纵隔,病死率会显著提高,大约 20% 的患者会死亡^[10]。颈部吻合口漏还会导致住院时间延长,需要进一步的治疗干预,以及经口饮水和进食的延迟^[11]。吻合口的后壁通常最薄弱,是吻合口漏发生最常见的区域,因此,我们通常使用 3-0 薇乔缝线间断缝合 3 针加强该位置。本组食管胃吻合口漏发生率为 15.6% (28/180),均为颈部漏,无一例发生坏死性纵隔炎。

本研究结果显示 5 年 PFS 为 70.6%,OS 为 71.7%。我们认为 MSE 术后体现出的生存率优势可能得益于更好的临床分期和患者的选择,而不是技术本身。长期随访显示,胸腔镜食管癌切除术和 MSE 的总体生存率相似^[12]。此外,MSE 术后更低

的并发症发生率和短期生存率的改善有益于延长长期生存率^[13]。来自芬兰和瑞典的研究^[14]报告显示,MIE 改善 90 d 生存率。本研究 MSE 术后 30、90 d病死率为 0,MSE 生存率提高可能是由于良好的围手术期结局、并发症发生率降低和生活质量得到改善。

淋巴结清扫的数量被认为是生存率的独立预测因素之一,美国癌症联合委员会 (AJCC) 指南中食管癌的 N 分期主要根据阳性淋巴结数来判断^[15]。建议最少切除 23 个淋巴结以提高术后生存率^[16]。相反,伦敦圣托马斯医院 (St Thomas' Hospital in London) 的一项队列研究表明,淋巴结清扫的范围和生存率之间没有关系^[17]。本组 180 例 cT₁₋₂N₀₋₁M₀,术后病理无 T3 和 N2 患者,病理分期升级率为 0。术后病理 Tis 期 13 例,5 年 PFS 为 100%,可能与手术团队在患者入组前进行临床分期时倾向于假设最差情况的习惯有关;从另一个角度分析,严格的纵隔镜手术病例选择有利于患者的利益。MSE 属于传统纵隔镜手术,在纵隔淋巴结清扫彻底性方面存在一定不足,尤其是右侧喉返神经旁淋巴结在操作角度和空间上无法满足手术安全,基本不进行清扫。纵隔淋巴结采样是按照食管癌根治术胸部淋巴结清扫中国专家共识分为上纵隔和下纵隔,N 分期是按照转移淋巴结数目进行分期。从理论上讲,纵隔镜的放大作用可以帮助直视下完全切除放大的纵隔淋巴结。但由于手术视野和操作角度的限制,要切除所有纵隔淋巴结是非常困难的,CO₂ 充气纵隔镜或许可以解决这个问题,它扩大了上纵隔的空间,尤其是在 LRLN 附近,同时更好地显露主动脉弓周围纵隔深层的结构,例如神经、支气管动脉和胸导管^[18],沿神经仔细操作进行淋巴结清扫术变得更加安全^[19]。

综上,cT₁₋₂N₀₋₁M₀期食管鳞状细胞癌患者 MSE 术后 5 年 OS 为 71.7%,PFS 为 70.6%,表明纵隔镜辅助食管癌切除术可以作为食管癌治疗的有效手段。

参考文献

1 Luketich JD, Pennathur A, Awais O, et al. Outcomes after minimally invasive esophagectomy: review of over 1000 patients. Ann Surg,2012,256(1):95-103.

2 Yerokun BA, Sun Z, Yang CJ, et al. Minimally invasive versus open esophagectomy for esophageal cancer: A population-based analysis. Ann Thorac Surg,2016,102(2):416-443.

- 3 Wang QY, Li JP, Zhang L, et al. Mediastinoscopic esophagectomy for patients with early esophageal cancer. *J Thorac Dis*, 2015, 7(7): 1235 – 1240.
- 4 黄伟鹏, 许建生, 陈洁容, 等. 胸段食管癌淋巴结转移分布特征的螺旋 CT 表现. *中国临床医学影像杂志*, 2009, 20(4): 236 – 239.
- 5 顾雅佳, 王玖华, 相加庆, 等. CT 观察胸段食管癌气管食管沟淋巴结转移的临床意义探讨. *中华放射学杂志*, 2002, 36(2): 139 – 141.
- 6 李文华, 杨仁杰, 赵廷常, 主编. 食管影像学. 北京: 人民卫生出版社, 2002. 181 – 193.
- 7 Bumm R, Feussner H, Bartels H, et al. Radical transhiatal esophagectomy with two-field lymphadenectomy and endodissection for distal esophageal adenocarcinoma. *World J Surg*, 1997, 21(8): 822 – 831.
- 8 Tangoku A, Yoshino S, Abe T, et al. Mediastinoscope-assisted transhiatal esophagectomy for esophageal cancer. *Surg Endosc*, 2004, 18(3): 383 – 389.
- 9 Eroglu A, Turkyilmaz A, Aydin Y, et al. Current management of esophageal perforation: 20 years experience. *Dis Esophagus*, 2009, 22(4): 374 – 380.
- 10 Urschel JD. Esophagogastronomy anastomotic leaks complicating esophagectomy: A review. *Am J Surg*, 1995, 169(6): 634 – 640.
- 11 郑海波, 彭小雨, 吴智勇, 等. 腔镜食管癌切除术后颈部吻合口瘘的处理体会. *中国微创外科杂志*, 2019, 19(1): 84 – 86.
- 12 Wang QY, Tan LJ, Feng MX, et al. Video-assisted mediastinoscopic resection compared with video-assisted thoracoscopic surgery in patients with esophageal cancer. *J Thorac Dis*, 2014, 6(6): 663 – 667.
- 13 Biere SS, Van Berge Henegouwen MI, Maas KW, et al. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 2012, 379(9829): 1887 – 1892.
- 14 Kauppila JH, Helminen O, Kyto V, et al. Short-term outcomes following minimally invasive and open esophagectomy: A population-based study from Finland and Sweden. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(1): 326 – 332.
- 15 Tsai TC, Miller J, Andolfi C, et al. Surgical evaluation of lymph nodes in esophageal adenocarcinoma: Standardized approach or personalized medicine? *Eur J Surg Oncol*, 2018, 44(8): 1177 – 1180.
- 16 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. *Ann Surg*, 2008, 248(4): 549 – 556.
- 17 Lagergren J, Mattsson F, Zylstra J, et al. Extent of lymphadenectomy and prognosis after esophageal cancer surgery. *JAMA Surg*, 2016, 151(1): 32 – 39.
- 18 Ikeda Y, Niimi M, Kan S, et al. Thoracoscopic esophagectomy combined with mediastinoscopy via the neck. *Ann Thorac Surg*, 2002, 73(4): 1329 – 1331.
- 19 Fujiwara H, Shiozaki A, Konishi H, et al. Single-port mediastinoscopic lymphadenectomy along the left recurrent laryngeal nerve. *Ann Thorac Surg*, 2015, 100(3): 1115 – 1117.

(收稿日期: 2020 – 11 – 17)

(修回日期: 2021 – 05 – 14)

(责任编辑: 李贺琼)