

· 临床论著 ·

早期食管癌术后肿瘤复发的多因素分析*

李俊毅 温越^① 李渊^① 王京弟 薛艳^① 马善吴 马少华**

(北京大学第三医院胸外科,北京 100191)

【摘要】 目的 探讨早期食管癌手术后肿瘤复发的影响因素。**方法** 回顾性分析 2013 年 1 月~2018 年 12 月我院外科手术或内镜下治疗的早期食管癌 187 例资料,T1a + Tis 期 157 例,T1b 期 30 例。外科手术 47 例,内镜手术 140 例。随访时间均 >6 个月,其中复发 14 例,未复发 173 例。对性别、年龄、手术方式、肿瘤部位、肿瘤浸润深度、是否完整切除、肿瘤最大径,采用单因素和多因素 logistic 回归分析肿瘤复发的影响因素。**结果** 多因素分析显示肿瘤浸润深度为 T1b($OR = 5.371$, 95% $CI: 1.488 \sim 19.387$, $P = 0.010$) 是早期食管癌术后复发的独立预后因素。**结论** 早期食管癌经外科手术或内镜手术后的复发与肿瘤浸润深度相关,治疗前应详细评估 TNM 分期,选择更合适的治疗方式。

【关键词】 早期食管癌; 内镜手术; 外科手术; 肿瘤复发

文献标识:A 文章编号:1009-6604(2021)08-0695-05

doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2021.08.005

Multivariate Analysis of Tumor Recurrence After Surgical Treatment of Early Stage Esophageal Cancer Li Junyi*, Wen

Yue, Li Yuan, et al. * Department of Thoracic Surgery, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Corresponding author: Ma Shaohua, E-mail: doctor_msh@bjmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To explore the influencing factors of tumor recurrence in patients with early stage esophageal cancer receiving endoscopic or traditional surgical treatment. **Methods** Clinical data of 187 cases of early stage esophageal cancer treated by surgery or endoscopy in our hospital from January 2013 to December 2018 were retrospectively analyzed. There were 157 cases of stage T1a + Tis and 30 cases of stage T1b. Traditional surgery was conducted in 47 cases and endoscopic surgery was performed in 140 cases. The follow-up time was >6 months. There were 14 cases of recurrence and 173 cases of non-recurrence. The gender, age, surgical method, tumor site, tumor invasion depth, intraoperative complete resection, and maximum tumor diameter were collected and analyzed. The univariate and multivariate logistic regression were used to analyze the influencing factors of tumor recurrence after treatment. **Results** Multivariate logistic regression analysis showed that the depth of tumor invasion T1b was an independent prognostic factor for recurrence of early esophageal cancer patients undergoing surgery or endoscopic surgery ($OR = 5.371$, 95% $CI: 1.488 \sim 19.387$, $P = 0.010$). **Conclusion** The recurrence of early esophageal cancer after surgery or endoscopic surgery is related to the depth of tumor invasion, and the TNM stage should be evaluated in detail before treatment to select a more appropriate treatment method.

【Key Words】 Early esophageal cancer; Endoscopic surgery; Surgery; Tumor recurrence

食管癌是全球第 7 大常见恶性肿瘤,居世界癌症死因顺位的第 6 位,我国更是食管癌高发地区之一,从肿瘤类型来看,区别于西方国家,我国食管癌主要以鳞癌为主^[1]。早期食管癌指病变局限于黏膜层或黏膜下层,文献报道局限于黏膜层的病变淋

巴结转移率为 0~3%,而浸润至黏膜下层时淋巴结转移风险可升至 30%,故也有观点认为早期食管癌仅指局限于黏膜层的肿瘤^[2,3]。早期食管癌患者经过手术治疗预后较好,5 年生存率可达 80% 以上^[4],因此,食管癌的早发现、早诊断和早治疗对预后有着

* 基金项目:国家重大疾病多学科合作诊疗能力建设项目

** 通讯作者,E-mail:doctor_msh@bjmu.edu.cn

① 消化科

重大影响。近年来,由于使用新的内镜诊断技术,包括放大内镜、窄带成像等,越来越多的早期食管癌被发现^[5],但是仍有部分早期食管癌行外科根治术后或内镜下切除术后出现复发转移甚至死亡^[6]。少数研究评估了早期食管癌患者术后复发风险增加相关的临床病理特征,原发肿瘤的浸润深度、淋巴血管浸润、组织学分级、肿瘤长度可能与复发的高风险相关^[7-9],但早期食管鳞癌手术治疗后复发转移的影响因素尚未明确。我们回顾性分析 2013 年 1 月 ~ 2018 年 12 月我院外科手术或内镜下治疗的早期食管癌 187 例资料,随访时间均 > 6 个月,其中复发 14 例,探讨早期食管癌肿瘤复发的影响因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究通过北京大学第三医院医学科学研究伦理委员会批准(M2021218)。

纳入标准:术前胃镜检查及活检诊断原发性胸段食管鳞癌,局限于黏膜层或黏膜下层,行内镜手术或外科手术,采用美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)癌症分期手册第 8 版诊断早期食管癌(early esophageal cancer, EEC)(病变侵及黏膜或黏膜下层)^[10],术前 CT、超声等检查确认无远处转移;随访时间 > 6 个月。

排除标准:临床资料不全;术前接受放化疗或特殊抗肿瘤药物治疗;合并其他恶性肿瘤;食管转移性恶性肿瘤;病理类型为腺癌、腺棘癌、未分化癌和癌肉瘤等。

共纳入 187 例,男 139 例,女 48 例。年龄 41 ~ 85 岁,平均 63.8 岁。术前均行内镜检查及活检,肿瘤位于胸上段(内镜检查肿瘤距门齿 20 ~ < 25 cm) 16 例,胸中段(内镜检查肿瘤距门齿 25 ~ < 30 cm) 74 例,胸下段(内镜检查肿瘤距门齿 30 ~ 40 cm) 97 例;肿瘤直径 1 ~ 70 mm,平均 22.4 mm。根据病理标本切片及 AJCC 第 8 版 TNM 分期标准,Tis(恶性细胞未突破基底膜)72 例,T1a(肿瘤侵犯黏膜固有层或黏膜肌层)85 例,T1b(肿瘤侵犯黏膜下层)30 例。

1.2 手术方法

于我院消化科就诊的经术前 CT、胃镜、病理等检查提示病变局限在黏膜层或黏膜下层的食管鳞癌,无淋巴结及远处转移,根据病变深度及病变大小,选择内镜手术:①多环黏膜套扎切除术

(multiband mucosectomy, MBM):肿瘤直径 < 3 cm,局限于黏膜固有层以内的高或中分化食管鳞状细胞癌,无淋巴或脉管转移;②内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD):浸润深度不超过黏膜下层浅层且无脉管内浸润证据的高、中分化鳞状细胞癌;③内镜黏膜下隧道法剥离术(endoscopic submucosal tunnel dissection, ESTD):周径超过 1/3 环周或直径 > 2 cm 的不超过黏膜下层病变且无脉管内浸润证据的高、中分化食管鳞状细胞癌。术者均为具有丰富内镜经验的正高级职称医师。

于我院胸外科就诊的经术前 CT、胃镜、病理等检查提示病变局限在黏膜层或黏膜下层的食管鳞癌患者,选择微创食管癌切除术,采用胸腔镜和腹腔镜联合入路进行食管完全切除胃代食管术,常规行腹腔及胸腔扩大双野淋巴结清扫,如果超声或穿刺活检报告颈部淋巴结阳性,则完成颈部淋巴结清扫。均以管状胃经食管床与残余颈段食管吻合。术者为具有丰富经验的正高级职称医师。

1.3 术后处理及观察指标

术后均未进行化疗及放疗。术后 1 个月复查,前 2 年内每 3 个月复查一次,第 3 年开始每半年复查一次,包括血常规、肿瘤标志物、颈胸部 CT、上消化道造影、胃镜、颈部彩超,必要时行 PET-CT 等。随访时间从手术当日算起,随访终点为末次随访时间或随访截止时间(如失访、死亡等),截至 2020 年 1 月。复发的诊断主要依据相关影像学及病理学检查。复发病灶位于残留食管、吻合口、食管床和食管引流区为局部复发,位于肝、肺、骨骼、腹膜、胸膜等处为远处转移。

选择性别、年龄、肿瘤部位、肿瘤直径、手术方式、病灶是否完整切除、肿瘤浸润深度为自变量。其中肿瘤直径为切除的病理标本测量的肿瘤最大径,精度为 1 mm;病灶完整切除为切除的病理标本在显微镜下经有经验的病理科医师检测,在水平切缘以及垂直切缘均无癌细胞残存^[11]。肿瘤浸润深度依据显微镜下病理标本中肿瘤侵犯的层次进行判定,临床分期依据 AJCC 第 8 版 TNM 分期标准判断。

1.4 统计学方法

采用 SPSS24.0 软件进行统计学分析。对发生肿瘤复发(转移)的可能影响因素进行单因素分析,计数资料比较采用 χ^2 检验。采用多因素 logistic 回归分析探索肿瘤复发(转移)的影响因素,采用后退

法。以双侧 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 手术和复发情况

140 例行内镜手术,包括 MBM 35 例,ESD 87 例,ESTD 18 例。肿瘤完整切除 136 例。Tis 期 56 例,T1a 期 72 例,T1b 期 12 例。随访时间 6 ~ 52 个月,平均 38.8 月,局部复发 10 例,复发率为 7.1%。

47 例行外科手术,行微创食管癌切除术 46 例,右开胸开放手术 1 例。肿瘤均完整切除。42 例行胸腔、腹腔双野淋巴结清扫,5 例行颈、胸、腹三野淋

巴结清扫,其中 5 例存在淋巴结转移。Tis 期 16 例,T1a 期 13 例,T1b 期 18 例。随访时间 6 ~ 85 个月,平均 46.8 月,局部复发 2 例,远处转移 2 例,复发率 8.5%。

2.2 肿瘤复发的单因素分析

187 例早期食管鳞癌中术后复发 14 例(7.5%),173 例(92.5%)无复发。

早期食管癌术后肿瘤复发的单因素分析见表 1,结果显示,年龄、性别、肿瘤部位、病灶是否完整切除、肿瘤直径、术式的差异无统计学意义($P > 0.05$),而肿瘤浸润深度为 T1b 的复发率明显高于 T1a + Tis($P < 0.05$)。

表 1 早期食管癌术后肿瘤复发的单因素分析[n(%)]

参数	复发(n=14)	未复发(n=173)	χ^2 值	OR 值	P 值
年龄:<65 岁	8(7.6)	97(92.4)	0.006	1.045	0.938
≥65 岁	6(7.3)	76(92.7)			
性别:男	12(8.6)	127(91.4)	0.484	2.173	0.487
女	2(4.2)	46(95.8)			
肿瘤部位:胸上段	2(12.5)	14(87.5)	0.859		0.651
胸中段	6(8.1)	68(91.9)			
胸下段	6(6.2)	91(93.8)			
病灶完整切除:是	14(7.7)	169(92.3)			0.565*
否	0(0)	4(100)			
肿瘤直径:>3 cm	4(10.3)	35(89.7)	0.157	1.577	0.691
≤3 cm	10(6.8)	138(93.2)			
术式:外科手术	4(8.5)	43(91.5)	0.000	1.209	1.000
内镜治疗	10(7.1)	130(92.9)			
肿瘤浸润深度:T1b	6(20)	24(80)	6.070	4.656	0.014
T1a + Tis	8(5.1)	149(94.9)			

* Fisher 精确检验

2.3 肿瘤复发的多因素分析

将单因素分析中 2 组具有显著差异的肿瘤浸润深度,临床基线特征性别、年龄及临床上可能影响患

者预后的术式、肿瘤直径共 5 个变量纳入 logistic 回归分析,结果显示肿瘤浸润深度是早期食管癌经外科手术或内镜治疗后复发的独立影响因素,见表 2。

表 2 早期食管癌术后肿瘤复发的多因素 logistic 回归分析

参数	β 值	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR 值(95% CI)
性别(男)	0.647	0.803	0.648	0.421	1.909(0.396 ~ 9.210)
年龄(<65 岁)	0.078	0.584	0.018	0.893	1.081(0.344 ~ 3.396)
术式(外科手术)	-0.341	0.725	0.221	0.638	0.711(0.172 ~ 2.948)
肿瘤直径(>3 cm)	0.506	0.655	0.595	0.440	1.658(0.459 ~ 5.992)
肿瘤浸润深度(T1b)	1.681	0.655	6.589	0.010	5.371(1.488 ~ 19.387)
常数项	-3.558	0.890	15.962	0.000	0.029

3 讨论

食管癌的治疗方案主要根据其分期决定。早期

食管癌的治疗主要以外科根治性手术及内镜治疗为主。相对分期较晚的食管癌患者,早期食管癌患者预后更好,但是仍有部分早期食管癌患者治疗后出

现局部复发和(或)远处转移。我们通过对 187 例早期胸段食管鳞癌进行回顾性分析,单因素及多因素分析结果显示,肿瘤浸润深度为早期食管鳞癌患者经外科手术或内镜治疗后复发的独立影响因素,这与既往文献报道类似^[12,13]。

性别对食管癌患者术后复发的影响目前尚无定论。汤萨等^[14]认为雌激素可在一定程度上抑制食管鳞癌细胞的生长,因而女性患者预后一般优于男性。李林峻等^[15]对食管癌术后远期生存率进行研究,结果显示男性与女性的差异并无统计学意义。本研究显示性别对于食管癌术后复发无明显影响,但本研究女性患者例数少,具有一定的偶然性,有待于后期扩大样本作进一步的研究。

在肿瘤直径方面,Dubecz 等^[16]认为,肿瘤直径越大,复发风险越高。本研究中肿瘤直径 >3 cm 的食管鳞癌较肿瘤直径较小者更易复发($OR = 1.577$),但差异无统计学意义,这可能与本研究入组患者包括行内镜手术及外科根治术有关,肿瘤大小往往也是影响手术方式的参考因素,此结论有待更大样本量的单一治疗方案的研究证实。

肿瘤浸润深度,即 T 分期,是食管癌国际病理分期的重要依据。朱自江等^[17]的研究表明,肿瘤浸润深度与食管癌有无淋巴结转移及转移数量呈显著正相关,提示它们之间存在内在联系,是重要的预测指标。本研究结果提示,肿瘤浸润深度是食管癌复发的重要因素,早期食管癌患者中 T1b 期较 T1a + Tis 期有更高的复发风险。这可能与 T1b 期食管癌更容易发生淋巴结转移有关。淋巴结转移是食管癌患者死亡的独立预后因素,术前对食管癌患者准确进行淋巴结转移风险评估,有利于指导临床治疗决策,从而改善患者的生存预后^[18]。Monig 等^[19]的研究表明,食管鳞癌中 T1a 期淋巴转移率为 0% ~ 13%,位于黏膜下浅层(SM1)的 T1b 期淋巴结转移率为 8% ~ 26.5%,而浸润至黏膜下中层(SM2)及以下时其淋巴结转移风险可升至 22% ~ 61%。Shen 等^[20]的研究显示,肿瘤分化、脉管侵犯及肿瘤侵犯深度是淋巴结转移的危险因素,费翔等^[21]的研究提示肿瘤浸润深度是影响 T1 期食管鳞癌淋巴结转移风险的最关键因素,因此,准确地评估肿瘤浸润深度、淋巴结转移、组织病理学类型以及正确的分期,是指导治疗方式选择的重要前提。

综上所述,对于早期食管癌患者,尽管内镜下手

术治疗临床效果与传统外科手术相当,且创伤小,术后并发症更少,住院时间短,可以作为首选治疗方法,但对于部分有淋巴结转移风险的 T1b 期患者,内镜下治疗未能做到淋巴结采样或清扫,肿瘤有不完整切除可能,而食管切除术能做到两野或者三野淋巴结清扫,对于减少术后复发风险有积极作用。因而对于肿瘤浸润深度较高(T1b)的早期食管癌,外科手术可能带来的获益更大。对于早期食管癌应成立诊疗中心,包括消化科和胸外科医生,对早期食管癌进行评估,选择合适的手术方式。本研究为回顾性研究,纳入病例数有限,内镜治疗和外科手术例数相差悬殊,存在一定局限性,结论有待大样本临床试验进一步验证。未来的研究应着力于术前如何精确判定病灶浸润深度及淋巴结转移风险;加强术后对 T 分期高的患者的随访力度,采用超声、上消化道钡餐和 CT 等常规影像学检查,对转移淋巴结和存在的实体病灶进行检查,对复发做到早发现、早治疗。相信随着临床研究证据的不断积累,未来针对不同亚组分期的早期食管癌患者的治疗决策将会得到进一步优化。

参考文献

- 1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394–424.
- 2 马丹, 杨帆, 廖专, 等. 中国早期食管癌筛查及内镜诊治专家共识意见(2014年,北京). *胃肠病学*, 2015, 20(4): 220–240.
- 3 Japanese Classification of Esophageal Cancer, 11th Edition: part I. *Esophagus*, 2017, 14(1): 1–36.
- 4 Rice TW, Ishwaran H, Ferguson MK, et al. Cancer of the esophagus and esophagogastric junction: an eighth edition staging primer. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(1): 36–42.
- 5 Kodashima S, Fujishiro M, Takubo K, et al. Ex-vivo study of high-magnification chromoendoscopy in the gastrointestinal tract to determine the optimal staining conditions for endocytoscopy. *Endoscopy*, 2006, 38(11): 1115–1121.
- 6 Tanaka T, Matono S, Nagano T, et al. Esophagectomy with extended lymphadenectomy for submucosal esophageal cancer: long-term outcomes and prognostic factors. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(3): 750–756.
- 7 Wang S, Chen X, Fan J, et al. Prognostic significance of lymphovascular invasion for thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(12): 4101–4109.
- 8 Song Z, Wang J, Lin B, et al. Analysis of the tumor length and other prognosis factors in pT1–2 node-negative esophageal squamous cell carcinoma in a Chinese population. *World J Surg Oncol*, 2012, 10:

- 273.
- 9 Huang Q, Luo K, Chen C, et al. Identification and validation of lymphovascular invasion as a prognostic and staging factor in node-negative esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(4):583–592.
- 10 Udagawa H, Ueno M. Comparison of two major staging systems of esophageal cancer: toward more practical common scale for tumor staging. *Ann Transl Med*, 2018, 6(4):76.
- 11 李开学, 郭海建, 刘俊, 等. 内镜黏膜下剥离术与外科手术治疗食管早癌及癌前期病变的疗效比较. *海南医学*, 2017, 28(13):2104–2106.
- 12 Nentwich MF, von Loga K, Reeh M, et al. Depth of submucosal tumor infiltration and its relevance in lymphatic metastasis formation for T1b squamous cell and adenocarcinomas of the esophagus. *J Gastrointest Surg*, 2014, 18(2):242–249.
- 13 Mohiuddin K, Dorer R, El LM, et al. Outcomes of surgical resection of T1bN0 esophageal cancer and assessment of endoscopic mucosal resection for identifying low-risk cancers appropriate for endoscopic therapy. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(8):2673–2678.
- 14 汤萨, 黄佳, 董金城, 等. 性别对高、低发区食管癌患者生存期的影响. *肿瘤防治研究*, 2014, 41(3):203–208.
- 15 李林峻, 吴庆琛, 张敏, 等. 影响食管癌患者预后因素的 Cox 回归分析. *重庆医学*, 2016, 45(1):66–68.
- 16 Dubecz A, Kern M, Solymosi N, et al. Predictors of lymph node metastasis in surgically resected T1 esophageal cancer. *Ann Thorac Surg*, 2015, 99(6):1879–1885.
- 17 朱自江, 陈学忠, 牛荣, 等. 食管癌患者术后肿瘤复发和转移的危险因素分析. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2011, 18(6):521–525.
- 18 Ohashi S, Miyamoto S, Kikuchi O, et al. Recent advances from basic and clinical studies of esophageal squamous cell carcinoma. *Gastroenterology*, 2015, 149(7):1700–1715.
- 19 Monig S, Chevallay M, Niclauss N, et al. Early esophageal cancer: the significance of surgery, endoscopy, and chemoradiation. *Ann N Y Acad Sci*, 2018, 1434(1):115–123.
- 20 Shen W, Shen Y, Tan L, et al. A nomogram for predicting lymph node metastasis in surgically resected T1 esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Dis*, 2018, 10(7):4178–4185.
- 21 费翔, 王新宇, 卢琪珏, 等. T1 期食管鳞癌淋巴结转移及预后危险因素分析. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2020, 27(6):657–662.
- (收稿日期: 2021–04–15)
- (修回日期: 2021–06–23)
- (责任编辑: 王惠群)