

非手术治疗食管癌临床分期的验证

陈建洲, 陈创珍, 李德锐, 陈志坚, 汤忠明, 陆佳扬, 周明镇, 李东升, 余元祥
(汕头大学医学院附属肿瘤医院, 广东 汕头 515031)

摘要: [目的] 对中国《非手术治疗食管癌临床分期标准(草案)》进行验证, 为该草案进一步修订提供依据。[方法] 收集 2005~2006 年行根治性三维适形放射治疗的食管癌患者 236 例, 颈段 25 例, 胸上段 76 例, 胸中段 118 例, 胸下段 17 例。放疗中位剂量 64Gy (50~74Gy), 其中有 76 例 (32.2%) 接受了以铂类为主的同期化疗。根据分期草案的标准进行 T、N 及临床分期, 比较不同分期与总生存率的关系。[结果] 73 例生存患者的中位随访时间为 50 (10~72) 个月, 5 年总生存率为 26.2%。236 例患者中, T₁、T₂、T₃ 和 T₄ 的 5 年生存率分别为 100%、35.2%、24.3%、19.8% ($P=0.006$), 生存曲线均无交叉。N₀、N₁ 和 N₂ 的 5 年生存率分别为 50.7%、16.5%、23.7% ($P=0.087$), 其中 N₂ 组与 N₁ 组生存曲线存在交叉。I、II 和 III 期 5 年生存率分别为 50.7%、0 和 23.7% ($P=0.033$), II、III 期生存曲线有交叉。有 30 例胸段食管癌存在胸廓入口以上食管旁小淋巴结转移 (5mm<最长径<10mm), 如将这部分患者 N 分期定义为 N₁, 则 N₀、N₁ 和 N₂ 的 5 年总生存率分别为 34.3%、26.6% 和 19.4% ($P=0.029$), 各期生存曲线均能很好分开; 由此定义的临床分期 I、II 和 III 期 5 年生存率分别为 50.7%、31.2% 和 20.7% ($P=0.009$), 各期生存曲线均能很好分开。[结论] 非手术治疗食管癌临床分期草案 T 分期可以较好地反映预后, N 分期标准存在不足。建议将有胸段食管癌胸廓入口以上单纯食管旁小淋巴结转移 (最长径<10mm) 者定义为 N₁。

关键词: 食管癌; 三维适形放疗; 临床分期

中图分类号: R739.63 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2012)05-0374-05

Verification of Non-surgical Clinical Staging for Esophageal Carcinoma

CHEN Jian-zhou, CHEN Chuang-zhen, LI De-rui, et al.

(Cancer Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515031, China)

Abstract: [Purpose] To verify the Chinese version of protocol of staging system for esophageal carcinoma who received nonsurgical treatment and to provide evidence for its further revision. [Methods] From 2005 to 2006, 236 cases with esophageal carcinoma receive three dimensional radiation therapy were enrolled. The numbers of patients with primary tumor location in the neck, upper, middle and lower thorax were 25, 76, 118 and 17 respectively. The median radiation dose was 64Gy (50~74Gy). Seventy six cases (32.2%) received cisplatin-based concurrent chemotherapy. All patients were staged according to the Chinese version of protocol of staging system for esophageal carcinoma who received nonsurgical treatment. The correlation between stage and survival rate was evaluated. [Results] Seventy three cases survived with a median follow-up of 50 months (10~72months), the 5-year overall survival rate was 26.2%. The 5-year overall survival rate in patients at T₁, T₂, T₃ and T₄ was 100%, 35.2%, 24.3% and 19.8% respectively ($P=0.006$). The separation of survival curves showed reasonable results. The 5-year overall survival rate in patients at N₀, N₁ and N₂ were 50.7%, 16.5% and 23.7% respectively ($P=0.087$). The survival curves of N₁ and N₂ were crossed. The 5-year overall survival rate in patients at stage I, II and III were 50.7%, 0 and 23.7% respectively ($P=0.033$), the survival curves for stage II and III were crossed as well. Thirty thoracic cases were found with merely paraesophageal metastatic lymph nodes (5mm<the longest length<10mm) above superior thoracic aperture. If the N stage of these cases were defined as N₁, the 5-year overall survival rates of N₀, N₁ and N₂ were 34.3%, 26.6% and 19.4% respectively ($P=0.029$) with reasonable separation curves. And the 5-year overall survival rate for the corresponding clinical stage I, II and III was 50.7%, 31.2% and 20.7% respectively ($P=0.009$), the survival curves were reasonably separated. [Conclusion] According to the protocol of staging system for esophageal carcinoma patients who received nonsurgical treatment, the T stage is able to well forecast the overall survival rate, but the N staging has some deficiencies. Patients with paraesophageal metastatic lymph nodes (5mm<the longest length<10mm) above superior thoracic aperture is defined as N₁ might be more reasonable.

Key words: esophageal neoplasm; three-dimensional conformal radiotherapy; clinical staging

收稿日期: 2011-11-04

通讯作者: 陈创珍, E-mail: stccz@139.com

食管癌是常见恶性肿瘤之一,治疗前准确分期对个体化方案的选择、综合治疗疗效的提高以及预后的评估都有极其重要的作用。而目前使用的国际抗癌联盟(UICC)和美国癌症联合会(A-JCC)食管癌的 TNM 分期标准^[1]是以术后病理诊断为基础的,对不能手术治疗的食管癌患者不适用。针对该问题,在 2009 年 11 月第五届全国食管癌放疗研讨会上,中国非手术治疗食管癌临床分期专家小组通过了《非手术治疗食管癌的临床分期标准(草案)》^[2],并在国内公布试行。本研究分析我院食管癌临床资料,对该方案进行临床验证,为其进一步修订提供依据。

1 材料与方法

1.1 临床资料

收集 2005 年 1 月至 2006 年 12 月在汕头大学医学院肿瘤医院放疗科接受三维适形放疗的初治食管癌患者 236 例,其中男性 179 例,女性 57 例,中位年龄 63(37~84)岁;病理确诊 159 例(67.4%),均为鳞癌;颈段 25 例,胸上段 76 例,胸中段 118 例,胸下段 17 例。病例入选标准:①Karnofsky 评分 ≥ 70 分;②无严重的心、肝、肾功能障碍;③临床检查和影像学检查未发现远处转移;④CT 扫描范围足够;⑤X 线钡餐及 CT 资料完整;⑥完成全程放射治疗。

1.2 治疗方法

CT 模拟定位采用 PQ5000 型螺旋 CT 机,扫描层厚 4~5mm,间距 4~5mm。三维治疗计划系统为 Picker 公司的 ACQPlan。靶区定义:大体肿瘤靶区(GTV)包括 CT 上所见食管病灶(上下界参考 X 线钡餐)及阳性淋巴结;临床靶区(CTV)为 GTV 宽度外扩 5~10mm,食管纵轴上下扩 20mm,不作区域淋巴结预防性照射^[3];计划靶区(PTV)由 CTV 外扩 5~10mm 形成。采用直线加速器 6MV-X 外照射,常规照射,2Gy/次,5 次/W,全组中位照射剂量为 64(50~74)Gy,其中 214 例采用常规分割,22 例采用后程加速分割(常规照射 40Gy 后再接受加速分割照射,

表 1 非手术治疗食管癌的临床分期标准

分期	临床分期标准		
T 分期			
T ₁	病变长度 ≤ 3 cm	食管最长径 ≤ 2 cm	无外侵
T ₂	病变长度 $>3\sim 5$ cm	食管最长径 $>2\sim 4$ cm	无外侵
T ₃	病变长度 $>5\sim 7$ cm	食管最长径 >4 cm	无外侵
T ₄	病变长度 >7 cm	食管最长径 >4 cm	有外侵(任何一处)
N 分期			
N ₀	无淋巴结肿大		
N ₁	胸内(食管旁、纵隔)淋巴结肿大,食管下段癌胃左淋巴结肿大,食管颈段癌锁骨上淋巴结肿大;		
N ₂	食管胸中下段癌锁骨上淋巴结肿大;任何段腹主动脉旁淋巴结肿大;胸上段癌锁骨上淋巴结转移*;锁骨上、胸上中段癌胃左淋巴结转移*;		
M 分期			
M ₀	无远处转移		
M ₁	有远处转移		
临床分期			
I 期	T ₁₋₂ N ₀ M ₀		
II 期	T ₁₋₂ N ₁ M ₀ , T ₃ N ₀₋₁ M ₀ , T ₁ N ₁ M ₀ *		
III 期	T ₄ N ₀₋₂ M ₀ , T ₁₋₄ N ₂ M ₀ *		
IV 期	T ₁₋₄ N ₀₋₂ M ₁		

* 为笔者补充内容。

1.5Gy,2 次/d,共 16 次)。236 例患者中有 76 例(32.2%)接受了以铂类为主的同期化疗。

1.3 分期方法

复习所有患者的影像资料(X 线钡餐和 CT 图像),由两位高年资医师独立评估,意见分歧时由课题组讨论决定,根据《非手术治疗食管癌的临床分期标准(草案)》^[2]进行分期。笔者分析发现该分期草案的 N 分期和临床分期未涵盖所有病例,经与草案主要作者沟通后将分期标准补充调整如表 1。

1.4 随访及统计学处理

随访自治疗开始之日起截止至 2010 年 11 月 30 日。死亡 163 例,失访 11 例,随访率 95.3%。73 例生存患者的中位随访时间为 50(10~72)个月。总生存时间定义为放射治疗开始之日至患者死亡时间,随访结束时死亡患者的生存时间为删失数据。采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析,生存率计算采用 Kaplan-Meier 法,生存率差异采用 Long-rank 检验。

2 结果

2.1 病例分布

根据《非手术治疗食管癌的临床分期标准(草案)》,全组 236 例的 T、N 分期分布见表 2。I、II、III 期分别有 29 例(12.3%)、19 例(8.1%)、188 例(79.7%)。其中有 3 例患者因为腹主动脉旁淋巴结转移被定义为 N₂。

表 2 236 例食管癌患者的 T、N 期分布

T 分期	N 分期(%)			合计
	0	1	2	
1	4(1.7)	0(0)	1(0.4)	5(2.1)
2	25(10.6)	4(1.7)	22(9.3)	51(21.6)
3	10(4.2)	5(2.1)	31(13.1)	46(19.5)
4	43(18.2)	16(6.8)	75(31.8)	134(56.8)
合计	82(34.7)	25(10.6)	129(54.7)	236(100)

2.2 生存情况

图 1 示不同 T 分期患者生存曲线, $T_1 \sim T_4$ 期的 5 年生存率分别为 100%、35.2%、24.3%、19.8% ($P=0.006$), 各组生存曲线无交叉, 均能很好分开。图 2 示不同 N 分期患者生存曲线, $N_0 \sim N_2$ 期的 5 年生存率分别为 50.7%、16.5%、23.7% ($P=0.087$), 其中 N_2 组和 N_1 组生存曲线存在交叉。图 3 示 I、II 和 III 期 5 年生存率分别为 50.7%、0 和 23.7% ($P=0.033$), 其中 II 期和 III 期生存曲线有交叉。

2.3 N 分期的调整

154 例 N 分期阳性患者中有 31 例 (20.1%) 为单纯锁骨上区的食管旁或气管食管沟小淋巴结转移 (最长径 $<10\text{mm}$), 其中颈段食管 1 例, 胸上段 10 例, 胸中段 20 例。根据分期草案, 该 30 例胸段食管癌患者 N 分期均为 N_2 。如将其定义为 N_1 , 则调整后的 N_0 、 N_1 、 N_2 期病例分别为 82 例 (34.7%)、55 例 (23.3%)、99 例 (41.9%), 5 年生存率分别为 34.3%、26.6% 和 19.4% ($P=0.029$)。调整后的临床 I、II 和 III 期病例分别为 29 例 (12.3%)、36 例 (15.3%) 和 171 例 (72.5%), 5 年生存率分别为 50.7%、31.2% 和

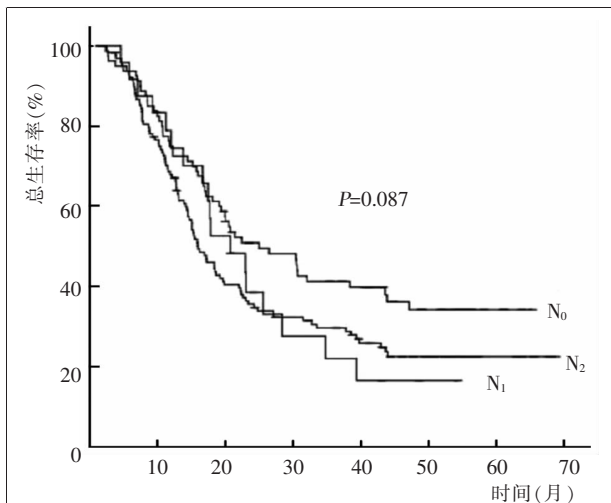


图 2 按草案定义不同 N 分期患者生存曲线

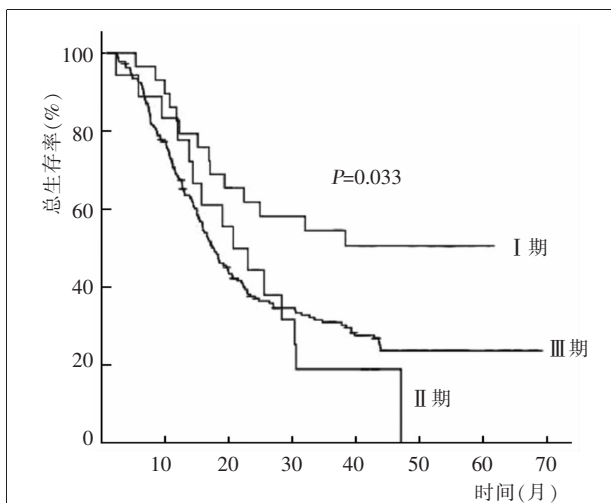


图 3 按草案定义不同临床分期患者生存曲线

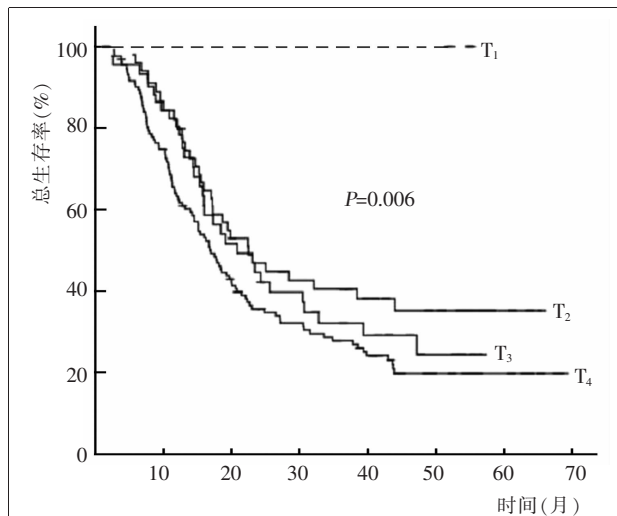


图 1 按草案定义不同 T 分期患者生存曲线

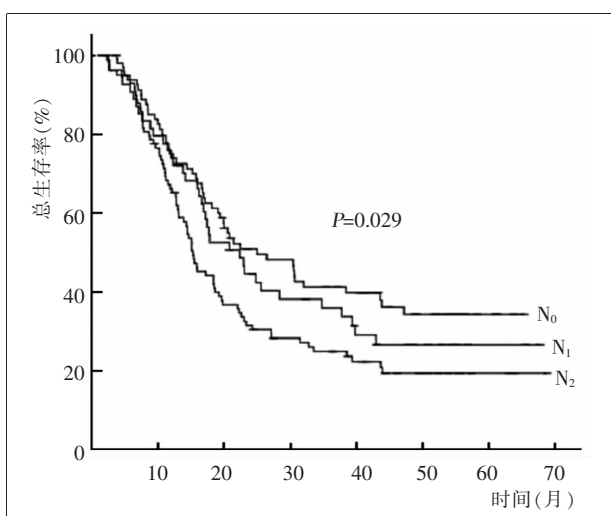


图 4 调整后不同 N 分期患者生存曲线

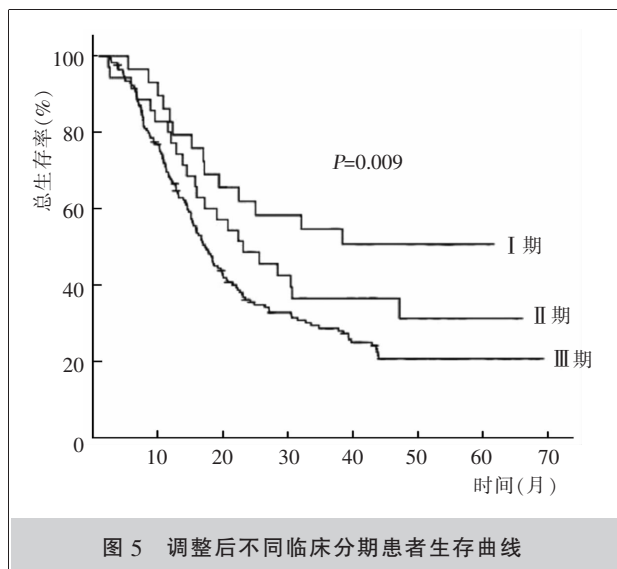


图 5 调整后不同临床分期患者生存曲线

3 讨 论

CT 是食管癌临床分期应用较早、最常用的诊断方法。1981 年, Moss 食管癌 CT 分期标准根据食管壁厚度、有无外侵及转移分为 4 期^[4]; 随后 Tio 等^[5]根据食管病变壁厚和有无外侵将 T 分期分为 3 期; 2002 年, 李彩英等^[6]提出了改良 T 分期方法。我国是食管癌高发的国家, 患者就诊时多为局部晚期, 不适合手术切除, 而现阶段国内仍未能就非手术治疗食管癌的临床分期标准达成共识。《非手术治疗食管癌的临床分期标准(草案)》是国内首个试行的非手术治疗食管的统一分期方案, 该草案的提出填补了该领域的空白。本研究通过分析 236 例接受根治性三维适形放射治疗食管癌患者资料, 对该分期进行临床验证。

食管癌外科分期主要根据术后病理检测显示的肿瘤浸润深度进行 T 分期分级, 分期草案则主要依据病灶 X 线长度、CT 图像上显示的最长径以及有无外侵进行 T 分期分级。CT 图像显示的壁厚是既往食管癌临床 T 分期的主要分级指标^[4-6], 由于异常的食管往往呈闭合状, 没有明显管壁界限, 或是呈腔内生长, 这些都使食管壁厚度的准确评估变得困难, 分期草案采用病灶最大长径代替壁厚作为 T 分期分级指标之一更为客观可行。另一方面, 虽然 CT 可以

较准确地评估肿瘤对邻近器官的受侵程度^[7], 但无法准确分辨浅表的浸润深度, 在区分早中期食管癌方面存在局限性^[8,9]。病灶长度是影响食管癌预后的重要因素, 分期草案将病灶 X 线长度纳入 T 分期分级指标中, 笔者认为较为合理。Wang 等^[10]对 582 例食管鳞癌的术后资料分析表明, 食管癌病灶长度和现行的 TNM 分期因素一样都是影响预后的独立因素, 特别是在淋巴结阴性的患者, 可以为现行的 TNM 分期法提供更多的预后信息。而现有的临床检查方法中, 食管钡餐显示的病变长度与在体肿瘤的实际长度最接近^[11]。临床结果也证实: X 线病变长度是预测食管癌患者放疗预后的重要因素^[12]。因此结合病灶 X 线病变长度和 CT 图像的信息可以更好地区分不同预后的群体。本组资料表明, 采用分期草案定义的 T₁~T₄ 期患者生存曲线均能较好的分开, 表明该标准合理。

研究表明, 随着淋巴结转移数的增加和转移度的升高, 食管癌治疗后的长期生存率显著下降^[13], 这也是第 7 版食管癌 AJCC 分期将淋巴结转移个数作为 N 分期分级指标的主要依据。但也有资料表明: 与转移淋巴结个数相比, 转移的范围对预后有着更重要的影响^[14,15]。因此, 食管癌淋巴结转移范围和个数均是影响预后的重要因素, 哪一个因素能更好地预测预后仍需要在大样本量病例的基础上进行分析。分期草案的 N 分期主要依据淋巴结转移范围进行分级, 本研究结果表明, 按该分期定义 N₀ 患者与 N₁₋₂ 患者有明显预后差异, 但 N₂ 期患者 5 年生存率反而比 N₁ 期高 (23.7% vs 16.5%), 两组生存曲线存在交叉; 同样, III 期患者的 5 年生存率也高于 II 期。这提示 N₂ 期病例中掺杂有一部分预后较好的患者。食管旁及气管食管沟是食管癌淋巴结转移的高危区域, 一般认为在该部位出现结节即可认为是阳性淋巴结转移^[16,17]。笔者在分析中发现, 全组病例中有 30 例胸段食管癌患者存在单纯胸廓入口以上食管旁或气管食管沟小淋巴结肿大 (最长径 5~10mm), 而按照分期草案, 该类患者被定义为 N₂。如果将该类病例定义为 N₁, 则调整后 N₀₋₂ 期患者 5 年生存率分别为 34.3%、26.6% 和 19.4% (P=0.029), 临床分期 I、II 和 III 期患者 5 年生存率分别为 50.7%、31.2% 和 20.7% (P=0.009), 各期病例的生存曲线可以很好的区分开。因此, 胸廓入口以上的食管旁或气管食管沟淋巴结转移的预后与分期草案中定义的其它 N₁

期患者的预后更为一致,定义为 N_1 更为合理,调整后的临床分期也更能反映患者的预后。值得注意的是,CT 在诊断淋巴结转移上存在一定的假阳性和假阴性,采用该手段进行分期存在一定局限性。此外,分期草案中将腹主动脉旁淋巴结转移定义 N_2 ,而在笔者临床观察中,腹主动脉旁淋巴结转移患者的预后要远比其他部位淋巴结转移差。由于本组病例中,只有 3 例患者存在腹主动脉旁淋巴结转移,有关腹主动脉旁淋巴结转移的 N 分期定义尚有待进一步探讨。

参考文献:

- [1] Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC cancer staging manual [M]. 7th ed. New York: Springer-Verlag, 2009. 103-115.
- [2] 中国非手术治疗食管癌临床分期专家小组. 非手术治疗食管癌的临床分期标准(草案)[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2010, 19(3): 179-180.
- [3] Button MR, Morgan CA, Croydon ES, et al. Study to determine adequate margins in radiotherapy planning for esophageal carcinoma by detailing patterns of recurrence after definitive chemoradiotherapy [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 73(3): 818-823.
- [4] Moss AA, Schnyder P, Thoeni RF, et al. Esophageal carcinoma: pretherapy staging by computed tomography [J]. AJR Am J Roentgenol, 1981, 136(6): 1051-1056.
- [5] Tio TL, Cohen P, Coene PP, et al. Endosonography and computed tomography of esophageal carcinoma: preoperative classification compared to new TNM system [J]. Gastroenterology, 1989, 96(6): 1478-1486.
- [6] 祝淑钗, 沈文斌, 李娟, 等. 胸段食管癌临床分期与病理 TNM 分期对比研究[J]. 中国肿瘤临床, 2008, 35(5): 256-268.
- [7] Czekajka-Chehab E, Smajkiewicz L, Drop A, et al. Dynamic computed tomography assessment of local extent and resectability of esophageal carcinoma [J]. Ann Univ Mariae Curie Skłodowska Med, 2002, 57(2): 29-38.
- [8] Wu LF, Wang BZ, Feng JL, et al. Preoperative TN staging of esophageal cancer: comparison of miniprobe ultrasonography, spiral CT and MRI[J]. World J Gastroenterol, 2003, 9(2): 219-224.
- [9] Drudi FM, Trippa F, Cascone F, et al. Esophagogram and CT vs endoscopic and surgical specimens in the diagnosis of esophageal carcinoma [J]. Radiol Med (Torino), 2002, 103(4): 344-352.
- [10] Wang BY, Goan YG, Hsu PK, et al. Tumor length as a prognostic factor in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Ann Thorac Surg, 2011, 91(3): 887-893.
- [11] 王军, 祝淑钗, 韩春, 等. CT 扫描、食管造影和内窥镜测量食管病变长度的价值[J]. 中国肿瘤临床, 2008, 35(17): 967-970.
- [12] 祝淑钗, 李任, 王玉祥, 等. 500 例中晚期食管癌单纯放疗的多因素分析 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2005, 14(4): 253-258.
- [13] Shimada H, Okazumi S, Matsubara H, et al. Impact of the number and extent of positive lymph nodes in 200 patients with thoracic esophageal squamous cell carcinoma after three-field lymph node dissection [J]. World J Surg, 2006, 30(8): 1441-1449.
- [14] 诸葛雪朋, 许起荣, 张合林, 等. 淋巴结转移范围较数目能更好地反映食管癌手术治疗的预后[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2009, 16(4): 278-282.
- [15] 傅剑华, 黄伟钊, 黄植藩, 等. 不同 N_1 状态对胸段食管鳞癌预后的影响[A]. 北京: 中华医学会第六次全国胸心血管外科学术会议论文集 (胸外科分册)[C]. 2006. 69-70.
- [16] 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 [J]. 中华放射学杂志, 2002, 36(2): 139-141.
- [17] Kato H, Igaki H, Tachimori Y, et al. Assessment of cervical lymph node metastasis in the staging of thoracic esophageal carcinoma[J]. J Surg Oncol, 2000, 74(4): 282-285.