食管癌全系膜切除术后系膜浸润的临床意义

杜泽森,傅俊惠,罗何三,李绪渊,吴盛喜,谢鹏鑫,林晓生 (汕头市中心医院,广东 汕头 515031)

摘 要:[目的]分析食管癌全系膜切除术后的系膜浸润对患者预后的影响。[方法]回顾性分析 607 例接受食管全系膜切除的食管癌临床资料,分成系膜浸润阳性和阴性两组,比较两组患者的无病生存时间和总生存时间,通过单因素分析和 Cox 多因素分析,分析影响患者术后生存的预后因素。[结果] 全组患者 1、2、3、5 年无病生存率分别为 78.2%、61.3%、53.9%和48.8%、1、2、3、5 年总生存率分别为 87.2%、68.8%、59.0%和49.5%,食管系膜浸润阴性患者无病生存和总生存均显著优于食管系膜浸润阳性患者(P<0.001)。单因素分析显示,肿瘤病理分级、T分期、N分期、TNM分期和食管系膜浸润是影响患者术后无病生存时间的相关因素(P<0.05),肿瘤病理分级、肿瘤定位、T分期、N分期、TNM分期和食管系膜浸润是影响患者术后总生存时间的主要因素(P<0.05)。Cox 多因素分析显示,T分期、N分期和系膜浸润是影响患者术后无病生存时间和术后总生存时间的独立预后因素(P<0.05)。[结论]食管癌全系膜切除术可获得良好的局部控制和远期生存,食管系膜浸润是患者术后生存的独立预后因素,对患者预后判断和辅助治疗选择具有重要参考价值。

主题词:食管肿瘤;全系膜切除;系膜浸润;临床意义

中图分类号:R735.1 文献标识码:A 文章编号:1671-170X(2019)08-0728-05 doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2019.08.B010

Clinical Significance of Mesoesophagus Invasion in Patients with Esophageal Cancer Treated with Total Mesoesophagus Excision DU Ze-sen, FU Jun-hui, LUO He-san, LI Xu-yuan, WU Sheng-xi, XIE Peng-xin, LIN Xiao-sheng

(Shantou Central Hospital, Shantou 515031, China)

Abstract: Objective To explore the clinical significance of mesoesophagus invasion in patients with esophageal cancer treated with total mesoesophagus excision(TME). [Methods] Six hundred and seven patients with esophageal cancer treated with TME were retrospective analyzed. The disease-free survival(DFS) and overall survival(OS) time were compared between patients with positive or negative mesoesophagus invasion. Univariate analysis and multivariate Cox regression analysis were performed to estimate the prognostic factors for patients treated with TME. [Results] Among 607 patients there were 106 cases of positive mesophagus invasion(17.5%) and 501 cases of negative mesophagus invasion (82.5%). The 1-,2-,3-and 5-years DFS and OS rates of all patients were 78.2%, 61.3%, 53.9% and 48.8%, and 87.2%, 68.8%, 59.0% and 49.5%, respectively. The DFS and OS of the mesoesophagus invasion negative group were significantly higher than those of the positive group(P<0.001). In univariate analysis, grade, T stage, N stage, TNM stage and mesoesophagus invasion were significant correlated with the DFS (all P<0.05), while grade, tumor location, T stage, N stage, TNM stage and mesoesophagus invasion were significant correlated with OS(all P<0.05). The Cox regression model showed that T stage N stage and mesoesophagus invasion were significant correlated with DFS and OS (all P<0.05). [Conclusion] Patients with esophageal cancer treated with TME show good local control and long-term survival. Furthermore, mesoesophagus invasion is an independent prognostic factor for patients treated with TME, indicating its importance in outcome prediction and adjuvant therapy selection for these patients. Subject words: esophageal cancer; TME; mesoesophagus invasion; clinical significance

食管癌是我国最常见的消化道恶性肿瘤之一, 其发病率和死亡率分别位居我国恶性肿瘤的第5位 和第 4 位^[1],严重威胁着我国人民的身体健康。对于早中期食管癌,外科手术治疗是主要的治疗手段,随着外科治疗和放化疗综合治疗的进步,食管癌疗效有了一定的提高,但是 5 年生存率仍未见显著改善^[2]。外科手术治疗在手术路径和淋巴结清扫等问题仍存

通信作者: 傳後惠,主任,主任医师,学士;汕头市中心医院肿瘤外科,广东省 汕头市外马路114号(515031);E-mail:18029500042@163.com 收稿日期:2018-11-22;修回日期:2018-12-31 在较多的争议,缺乏统一的标准^[3]。但多数临床研究表明,手术切除的完整程度和淋巴结的转移是决定食管癌预后的重要因素^[4-5]。近年来食管癌全食管系膜切除术的概念倍受重视。全食管系膜切除术代表着一种手术原则而非手术方式,可在各种开放以及微创食管切除术中应用^[6]。我院自 2012 年开始开展食管癌食管系膜切除术的探索和临床实践,并积累了一批病例,本研究回顾性分析了食管系膜切除术后食管系膜浸润状态对患者预后的影响,并分析了影响患者预后的相关因素。

1 材料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集 2012 年 1 月 1 日至 2016 年 12 月 31 日在汕头市中心医院初治的经病理确诊并接受 食管癌根治性手术治疗的食管鳞癌患者病例资料, 所有患者均经胃镜检查和病理活检确诊,患者在术 前均接受了胸腹 CT 加增强扫描或 PET-CT 检查未 提示明显外侵及远处转移,无严重心肺功能不全,既 往无胸、腹部手术史。根据 2009 年美国癌症联合委 员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第 7版分期对食管癌患者进行术后分期,并根据其中 的食管癌分段标准将患者分为胸上段、胸中段和胸 下段。所有手术均在"食管系膜切除"理念指导下完 成。选取术后病理符合食管全系膜切除的患者,筛选 标准必须符合:食管系膜整体连续,覆盖食管至少 3/4 以上,几乎整块切除,可允许个别淋巴结单独切 除,共607例。剔除非食管全系膜切除262例。本研 究定义的食管系膜中神经、脉管和脂肪组织进行病 理检测是否癌浸润,详细资料见 Table 1。本研究经 医院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.2 全系膜切除(total mesoesophagus excision,TME) 手术方法

1.2.1 腔镜 TME 手术方法

1.2.1.1 胸腔镜下行胸段食管的游离及胸腔淋巴结的清扫

常规单腔气管插管全身麻醉。麻醉起效后,取左侧半俯卧位,取右侧第7肋间腋中线及腋后线之间位置作为观察孔,置入12mm trocar及30°镜,胸腔正压通气,压力调至4~6mmHg。取腋后线与肩胛后

线中点第 8 肋间、腋前线第 3 肋间及肩胛后线第 5 肋间各做一个 5mm 操作孔。打开纵隔胸膜,进入食管后间隙,以对侧胸廓内筋膜为界标,由下往上,游离食管并清扫食管旁淋巴结、主肺动脉窗淋巴结、左主支气管旁淋巴结、到奇静脉弓水平处将奇静脉弓闭合切断,继续往上,清扫左喉返神经链淋巴结,清扫至胸廓入口;常规保留胸导管,仅在肿瘤或淋巴结侵犯时才行胸导管切除。然后再转至前方,由上往下,

Table 1 Clinicopathological characteristics of 607 patients with esophageal cancer

Characteristic	n(%)
Gender	
Male	462(76.1)
Female	145(23.9)
Age(years)	
≤65	456(75.1)
>65	151(24.9)
Location	
Upper thoracic	29(4.8)
Middle thoracic	370(61.0)
Lower thoracic	208(34.3)
Margin	
R_0	598(98.5)
R_1	8(1.3)
R_2	1(0.2)
Grade	
Well	105(17.3)
Moderately	392(64.6)
Poorly	110(18.1)
T stage	
T_1	61(10.0)
T_2	124(20.4)
T_3	408(67.2)
T_4	14(2.3)
N stage	
N_0	311(51.2)
N_1	169(27.8)
N_2	100(16.5)
N_3	27(4.4)
TNM stage	
I	125(20.6)
II	220(36.2)
Ш	262(43.2)
Mesoesophagus invasion	
Negative	501(82.5)
Positive	106(17.5)
Surgery	
Open	292(48.1)
Thoracoscope	315(51.9)

沿右侧迷走神经前内侧及右侧锁骨下动脉的的下缘 打开纵隔胸膜,进入食管前间隙,以气管、心包为界 标,清扫包括右喉返神经链淋巴结、隆突下淋巴 结、食管旁淋巴结、膈上淋巴结在内的所有淋巴脂 肪组织。

1.2.1.2 腹腔镜游离胃及胃周淋巴结清扫

完成胸腔镜操作后,患者改为平卧分腿位,行腹腔镜操作,气腹压力为12~14mmHg,超声刀离断胃结肠韧带,向左侧游离至脾门,靠近胰尾上缘在根部夹闭切断胃网膜左动静脉,继而靠近脾门切断胃短血管并游离至贲门左侧。剪开胃结肠韧带右侧并游离至幽门下,注意保护胃网膜右血管;进入胰腺上缘的胰后间隙。脉络化腹腔干三大分支并于根部夹闭离断胃左动脉,清扫第17组、第18组、第20组淋巴结,沿此间隙继续向上游离至两侧膈肌脚并进入食管后方的纵隔内,与胸腔相通,清扫第16组淋巴结;游离隔食管腹膜反折,分别于食管前后方离断左右侧迷走神经干,至此食管下段充分游离。

1.2.1.3 消化道重建

在剑突下行 4cm 小切口,用手把胃拉出后切除胃小弯及淋巴结,制作管状胃。管状胃通过纵隔食管床拉到左颈部,进行手工吻合,将黏膜层及浆肌层分层缝合。吻合完成后缝合加固胃底。

1.2.2 开胸组手术方法

按颈胸腹三切口标准手术程序进行切除及清除区域淋巴结。

1.3 随 访

所有患者自治疗开始之日起进入随访流程,第 1年每3个月随访1次,第2年每6年随访1次,以 后每年随访1次,主要随访方式为门诊随访和电话

随访, 末次随访时间 2017年12月31日, 随访时登记患者生存 状态和肿瘤控制情况, 根据随访结果计算1、 2、3年和5年生存率。

1.4 统计学处理

采用 IBM SPSS 22.0 对患者临床参数 和生存数据进行分析,应用 Kaplan-Meier 法计算患者总生存率和

无病生存率,应用 Log-Rank 法进行单因素预后相 关性分析,采用 Cox 回归模型进行多因素预后分析 (Enter 筛选法)。检验水准 α=0.05(双侧检验)。

2 结 果

2.1 全组患者随访及生存情况

全组患者术后均由门诊随访或定期电话随访, 其中随访时间满 1 年者 463 例,随访满 2 年者 298 例,随访满 3 年者 200 例,随访满 5 年者 50 例。至随 访截止日,全部患者中,死亡 382 例,其中术后 30d 内死亡的 3 例,术后 90d 内死亡 21 例。

无病生存率指从手术日期开始至疾病复发或因任何原因死亡之间的时间,全组1、2、3、5年无病生存率分别为74.9%、58.1%、50.2%和44.7%。总生存率指从手术日期开始至病人因任何原因死亡的时间,全组1、2、3、5年总生存率分别为87.2%、68.8%、59.0%和49.5%。

全组患者手术中清扫淋巴结均送病理活检,其中淋巴结阳性患者 296 例,淋巴结转移率为 48.8%,共清扫淋巴结 12 801 枚(2~75 枚,平均 21.1 枚),其中转移淋巴结 911 枚(0~25 枚,平均 1.5 枚),转移度 7.1%。

2.2 食管癌全系膜切除后系膜浸润对预后的影响

607 例食管鳞癌患者中食管系膜无浸润患者501 例,系膜浸润者106 例。如 Figure 1A 所示,食管系膜无浸润患者1、2、3 和 5 年无病生存率分别为78.2%、61.3%、53.9%和48.8%,而食管系膜癌浸润者1、2、3 和 5 年无病生存率分别为59.0%、42.4%、32.5%和24.0%,食管系膜无浸润患者无病生存率显著优于食管系膜浸润患者,差异有统计学意义(χ²=

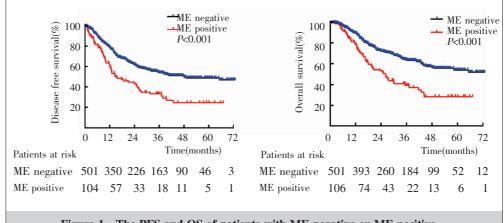


Figure 1 The PFS and OS of patients with ME negative or ME positive

22.41, P<0.0001)。总生存时间方面,如 Figure 1B 所示,食管系膜无浸润患者 1、2、3 和 5 年总生存率分别为 89%、72%、63.2%、53.9%,而食管系膜浸润患者 1、2、3 和 5 年总生存率分别为 78.8%、53.0%、39.2%和 28.4%,食管系膜无浸润患者总生存时间显著优于食管系膜浸润患者,差异有统计学意义 (χ^2 = 24.77, P<0.0001)。

2.3 食管癌全系膜切除术后影响预后的单因素分析

如 Table 2 所示,单因素分析结果显示,肿瘤病理分级、T 分期、N 分期、TNM 分期和食管系膜浸润与否是影响患者食管全系膜切除术后无病生存时间的相关因素(P<0.05),而手术方式、肿瘤定位、切缘状态、年龄和性别均不影响患者术后无病生存时间。术后总生存时间方面,病理分级、肿瘤定位、T 分期、N 分期、TNM 分期和食管系膜浸润与否是影响患者术后生存时间的主要因素(P<0.05),而手术方式、切缘状态、年龄和性别均不影响患者术后生存时间。

2.4 食管癌全系膜切除术后影响预后的多因素分析

将单因素分析中 P<0.1 的因素纳入 Cox 多因素模型分析,结果显示,T 分期、N 分期和系膜浸润与否是影响患者术后无病生存时间和术后总生存时间的独立预后因素(P<0.05),而肿瘤定位、病理分级和

切缘状态均不是术后无病生存时间和术后总生存时间的独立影响因素。见 Table 3。

3 讨论

外科手术治疗是食管癌治疗的重要手段,然而, 手术治疗方式多种多样,从传统的开左胸和开右胸 的转变,从二野到三野,从开放到微创,很多外科医 生对食管癌的术式进行了很多的探索[7],但目前仍 缺乏统一的标准术式。而术后复发是食管癌治疗失 败的主要原因,因此,通过提高手术技术,改进食管 癌的局部切除和周围淋巴、组织清扫的完整性,提高 食管癌手术治疗的局控率,成为了外科医生积极探 索的研究方向。受到结直肠癌和胃癌全系膜切除术 式的启发, Matsubara 等[8]1998 年提出了"近端食管 系膜的"概念,后本研究组于2012年开始对食管癌 全系膜切除术进行了临床实践[9-10],食管癌全食管系 膜切除的实质是利用食管与邻近结构之间的解剖间 隙,最大限度地切除食管及食管周围神经、血管、淋 巴脂肪组织,将这部分组织作为一个单位完整切除, 从而彻底清除食管周围浸润病灶和区域内的受累淋 巴组织。本研究结果发现,经食管全系膜切除术治疗

Table 2 Univariate analysis of prognostic factors for DFS and OS

Characteristic	Disease free survival(DFS)			Overall survival(OS)		
	HR(95%CI)	χ^2	P	HR(95%CI)	χ^2	P
Gender	0.927(0.669~1.231)	0.274	0.601	0.876(0.636~1.205)	0.666	0.414
Age	1.105(0.842~1.449)	0.515	0.473	1.197(0.886~1.617)	1.374	0.242
Location	1.235(0.999~1.525)	3.822	0.051	1.329(1.052~1.680)	5.688	0.017
Margin	1.725(0.925~3.216)	2.937	0.087	1.765(0.959~3.249)	3.522	0.068
Grade	1.438(1.173~1.763)	12.218	< 0.001	1.421(1.132~1.785)	9.178	0.002
T stage	1.855(1.504~2.286)	34.230	< 0.001	2.045(1.599~2.616)	33.295	< 0.001
N stage	1.748(1.558~1.963)	95.782	< 0.001	1.751(1.544~1.987)	81.378	< 0.001
TNM stage	2.216(1.848~2.657)	79.643	< 0.001	2.426(1.967~2.990)	75.750	< 0.001
Mesoesophagus invasion	2.003(1.517~2.645)	25.000	< 0.001	2.105(1.560~2.841)	24.761	< 0.001
Surgery	0.891(0.702~1.132)	0.888	0.346	0.885(0.678~1.154)	0.813	0.367

Table 3 Multivariate analysis of prognostic factors for DFS and OS

	•					
Characteristic	DFS			OS		
	HR(95%CI)	χ^2	P	HR(95%CI)	χ^2	P
Location	1.024(0.828~1.265)	0.047	0.828	1.069(0.843~1.356)	0.306	0.580
Margin	1.277(0.683~2.389)	0.587	0.444	1.288(0.696~2.385)	0.648	0.421
Grade	1.144(0.931 ~1.405)	1.640	0.200	1.132(0.898~1.426)	1.103	0.294
T stage	1.586(1.270~1.981)	16.546	< 0.001	1.750(1.351~2.267)	17.93	< 0.001
N stage	1.574(1.390~1.783)	51.120	< 0.001	1.545(1.346~1.773)	38.24	< 0.001
Mesoesophagus invasion	1.422(1.068~1.893)	5.827	0.016	1.429(1.044~1.956)	4.979	0.026

的食管癌患者3 年和5年无病生 存率分别达到 50.2%和44.7%, 而3年和5年总 生存率为59.0% 和49.5%,与目 前日本标准的三 野清扫术报道的 生存率接近^[11], 表现出食好的肿 瘤根治性。

既往研究表明,影响食管癌患者术后疗效的主要因素除了手术切缘是否达R0之外,最重要的预后因素是肿

瘤局部浸润深度和淋巴结转移情况^[12]。本研究通过对可能影响患者预后的因素进行单因素和多因素分析后发现,对于行食管全系膜切除的患者,T分期、N分期和系膜浸润与否是影响患者术后无病生存时间和术后总生存时间的独立预后因素,而肿瘤定位、切缘状态和 TNM 分期均不是术后无病生存时间和术后总生存时间的独立影响因素,这一研究结果与以往多数研究相似,不同的是本研究中,切缘状态和肿瘤定位并不影响患者预后,这可能与本组切缘阳性患者例数和胸上段食管癌例数较少有关。更重要的是,除此之外,我们发现食管系膜的浸润是一个新的独立预后因素,这将给食管癌 TME 手术模式下患者预后判断和后续治疗的选择提供了新的评价指标。

胚胎学意义上的食管系膜应包括:食管、纵隔胸膜、胸导管、部分胃系膜等器官及其引流淋巴结等筋膜结构[10],而外科学上的食管系膜切除将保留的胸导管、双侧喉返神经以外的淋巴脂肪组织整块切除,更加符合食管癌手术"En-Bloc"的原则[13-14],在病理评估上也一定程度上涵盖了食管周围组织、脉管和神经是否受浸润的情况,既能早期发现微转移和微浸润,又能完整切除周围组织,避免术中播散、种植。在以往研究中,T分期和N分期常常是我们选择术后放化疗的主要依据[15-16],而本研究发现食管系膜浸润是独立于T、N分期之外的重要预后影响因素,本研究发现、食管系膜浸润的患者具有更高的复发转移风险,也有更高的死亡风险,因此,对于食管系膜浸润的患者,是否术后进行辅助放化疗具有重要的提示意义,需在往后的研究中继续深入探讨。

总之,食管癌全系膜切除术后患者获得了良好的局部控制和远期生存,而且食管系膜浸润预示患者术后无病生存和总生存更短,是患者术后生存的独立预后因素,对患者预后判断和辅助治疗的选择具有重要的参考价值。

参考文献:

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115–132.
- [2] Chinese Medical Doctor Association, Expert Committee of Esophageal Surgery. Expert concensus of minimally invasive esophagectomy [J]. Chinese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2013, 29 (7):385–387. [中国医师协会食管外科专家委员会. 微创食管癌切除术专家共识[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2013, 29(7):385–387.]
- [3] Mao YS, Yang D, Gao SG, et al. Consensus and controversies of surgical approach selection in the treatment for thoracic esophageal cancers [J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery, 2016, 19 (9):961-964. [毛友生, 杨

- 丁,高树庚,等. 胸段食管癌手术人路选择争议与共识[J].中华胃肠外科杂志,2016,19(9):961-964.]
- [4] Wu J, Chen QX. Research status of positive circumferential resection margin for prognosis of esophageal cancer[J]. Chinese Journal of Surgery, 2014, 52(1):60-62. [吴捷,陈奇勋.食管癌环周切缘阳性的预后研究现状[J]. 中华外科杂志, 2014, 52(1):60-62.]
- [5] Deng WY, Wei C, Li N, et al. Relationship between metastatic lymph node and prognosis of esophageal cancer patients treated with following radical esophagectomy [J]. National Medical Journal of China, 2016, 96 (47):3829—3832.[邓文英,魏辰,李宁,等. 食管癌根治术后患者淋巴结转移与预后的关系 [J]. 中华医学杂志, 2016, 96 (47):3829—3832.]
- [6] Wu J. Current status of total mesoesophageal excision for esophageal carcinoma [J]. Cancer Research on Prevention and Treatment,2016,43(10):825-828.[吴捷.食管癌全食管系膜切除术的现状 [J]. 肿瘤防治研究,2016,43(10):825-828.]
- [7] Yu ZT. Current status of surgical treatment of esophageal carcinoma and related hot issues [J]. Chinese Journal of Oncology, 2016, 38(9):646–649.[于振涛.食管癌外科治疗现状及争议热点[J].中华肿瘤杂志, 2016, 38(9):646–649.]
- [8] Matsubara T, Ueda M, Nagao N, et al. Cervicothoracic approach for total mesoesophageal dissection in cancer of the thoracic esophagus [J]. J Am Coll Surg, 1998, 187(3): 238–245.
- [9] Fu JH, Zheng HS, Du ZS, et al. Application of esophageal cancer mesoesphagel excision in the quality control of thoracoscopic combined laparoscopic esophagectomy [J]. Chinese Journal of Minimally Invasive Surgery, 2017, 17 (10):868-872.[傅俊惠,郑浩胜,杜泽森,等.食管系膜切除在胸、腹腔镜食管癌手术质量控制中的应用[J].中国微创外科杂志, 2017, 17(10):868-872.]
- [10] Fu JH, Zheng CP, Du ZS, et al. Total mesoesophageal dissection by thoracoscopy combined with laparoscopy in radical resection of esophageal carcinoma [J]. Chinese Journal of Minimally Invasive Surgery, 2012, 12(10):884—886.[傅俊惠,杜泽森,郑春鹏,等. 胸、腹腔镜食管全系膜切除在食管癌根治术中的临床应用[J]. 中国微创外科杂志, 2012, 12(10):884—886.]
- [11] Matsuda S, Takeuchi H, Kawakubo, et al. Three-field lymph node dissection in esophageal cancer surgery [J]. J Thorac Dis, 2017, 9(Suppl 8): S731–S740.
- [12] Zhu SC, Song ĈĹ, Shen WB, et al. Prognostic analysis of clinicopathological factors in patients after radical resection of esophageal carcinoma[J]. Chinese Journal of Oncology, 2012,34(4);281–286.[祝淑钗,宋长亮,沈文斌,等.食管癌根治性切除术后患者预后的影响因素分析[J].中华肿瘤杂志,2012,34(4);281–286.]
- [13] Ji FJ, Fang XD, Jiang JN, et al. Application of en-bloc mesogastric excision in the treatment of advanced gastric cancer [J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery, 19 (2016)1097-1100.[季福建,房学东,姜俊男,等.全胃系膜切除术在进展期胃癌治疗中的应用研究[J].中华胃肠外科杂志,2016,19(10);1097-1100.]
- [14] Altorki N.En-bloc esophagectomy—the three-field dissection[J]. Surg Clin North Am, 2005, 85(3):611-619, xi.
- [15] Hwang JY, Chen HS, Hsu PK, et al. A Propensity-matched analysis comparing survival after esophagectomy followed by adjuvant chemoradiation to surgery alone for esophageal squamous cell carcinoma [J]. Ann Surg, 2016, 264(1): 100–106.
- [16] Yu SF, Zhang WC, Xiao ZF, et al. Clinical value of postoperative radiotherapy for node-positive middle thoracic esophageal squamous cell carcinoma and modification of target volume [J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2016, 25(4):332–338. [于舒飞,章文成,肖泽芬,等. 胸 中段淋巴结阳性食管癌术后放疗的临床意义[J].中华放 射肿瘤学杂志, 2016, 25(4):332–338.]