

· 临床研究 ·

98 例食管癌患者术后复发和放疗靶区设计

朱琪伟, 蔡晶, 黄灿红, 万志龙

(南通大学附属肿瘤医院放疗科, 江苏南通 226361)

摘要:目的 探讨食管癌术后局部和区域复发病规律,为食管癌放射治疗(简称放疗)的亚临床区域靶区勾画提供依据。方法 回顾性分析该院 2009 年 6 月至 2011 年 12 月收治的 98 例食管癌术后复发患者的临床资料。结果 98 例患者共发生 162 个部位复发,其中淋巴结转移占 91.8%(90/98),吻合口复发占 6.1%(6/98),瘤床复发占 2.0%(2/98)。结论 不同部位食管癌术后复发部位分布不同,对不同部位食管癌可设计包括不同淋巴结区域的放疗靶区。上纵隔区是各段食管癌术后放疗时靶区勾画的重点。临床分期在Ⅲ期及以上的食管下段癌,锁骨上是重要的预防区域。

关键词:食管肿瘤;复发;特点;放射治疗靶区

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.14.007

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)14-1580-03

Recurrence of postoperative esophageal cancer and design of radiotherapy target area in 98 cases

Zhu Qiwei, Cai Jing, Huang Canhong, Wan Zhilong

(Department of Radiotherapy, Affiliated Tumor Hospital, Nantong University, Nantong, Jiangsu 226361, China)

Abstract: Objective To discuss the regularity of local and regional postoperative recurrence of esophageal cancer by retrospectively analyzing the recurrence data of esophageal cancer treated with radical operation to provide the evidence for designing the target field of subclinical region in esophageal cancer radiotherapy. Methods To retrospectively analyze the data in 98 patients with postoperative recurrence treated by the thoracoabdominal two-field lymph node dissection without postoperative radiotherapy. Results Among 98 cases, totally 162 sites relapsed, lymph node metastasis accounting for 91.8%(90/98), anastomotic recurrence accounting for 6.1%(6/98) and tumor bed recurrence accounting for 2.0%(2/98). Conclusion The distribution of postoperative recurrence sites of different esophageal cancer sites are different. The radiotherapy target areas may be designed for different esophageal cancer sites. The superior mediastinal area is the emphasis of the target region outline after esophageal cancer operation in various sections. In subesophageal cancer with the clinical staging \geq stage III, the supraclavicular is an important preventive area.

Key words: esophageal neoplasms; recurrence; characteristic; radiotherapy target area

食管癌是中国常见的恶性肿瘤之一,苏北地区是中国食管癌发病率和死亡率非常高的地区。虽然以手术、放射治疗(简称放疗)、化学治疗(简称化疗)为主的综合治疗在近年来不断推广,但在提高食管癌患者的长期生存方面仍不理想,5年生存率只维持在25%左右^[1]。术后放疗能降低复发率和淋巴结转移率,提高Ⅲ期或有淋巴结转移患者的生存疗效。除适应证外,争议最大的就是术后预防照射靶区的设计,传统的T形照射靶区设计依据术后经病理证实的阳性淋巴结的分布,包括双锁骨上、纵隔、瘤床、胃左贲门旁淋巴结,照射范围大,近年来人们认识到根治术后淋巴引流情况已经发生了本质的改变,开始探索缩小照射野的放疗,故本研究从食管癌术后复发特点入手,探讨依据不同部位食管癌复发特点设计术后预防照射野。

1 资料与方法

1.1 一般资料 从本院电子病历库中选择 2009 年 6 月至 2011 年 12 月收治的 98 例食管癌术后复发患者的临床资料,其中男 75 例(76.5%),女 23 例(23.5%);年龄: ≥ 60 岁 51 例(52.0%), < 60 岁 47 例(48.0%);原发灶部位:胸上段 9 例(9.2%),胸中段 52 例(53.1%),胸下段 37 例(37.8%);分期依据 2009 第 7 版国际食管癌 TNM 分期, T 分期: T₁ 6 例(6.1%), T₂ 26 例(26.5%), T₃ 57 例(58.2%), T₄ 9 例(9.2%); N 分期: N₀ 49 例(50.0%), N₁ 31 例(31.6%), N₂ 12 例(12.2%), N₃ 6 例(6.1%);病理分级(若为 I~II 级分入 II 级, II~III 级分入 III 级):低分化(III 级)43 例(43.9%),中分化

(II 级)52 例(53.1%),高分化(I 级)3 例(3.1%);病变长度: ≤ 3 cm 11 例(11.2%), $> 3 \sim \leq 5$ cm 36 例(36.7%), $> 5 \sim \leq 7$ cm 42 例(42.9%), > 7 cm 9 例(9.2%)。入组条件:患者术前均行胸部 CT 及腹部 B 超检查等,以排除肺、肝等远处转移,术后病理证实为原发于食管的鳞癌,有完整的术后病理资料,术后未经放疗。术后首次出现经临床、B 超、CT 或 MRI 以及 PET-CT 等影像学检查,部分经淋巴结穿刺、细胞学或病理证实有区域淋巴结转移。吻合口复发或残端复发患者经胃镜病理证实。

1.2 方法 所有患者均采用左后外侧切口开胸手术,行食管癌切除加胸腹两野淋巴结清扫。记录患者术后复发的部位、时间及不同部位食管癌的淋巴结转移分布情况。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行统计分析,计数资料用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术后复发部位 98 例术后复发胸段食管癌患者,淋巴结转移占 91.8%(90/98),吻合口复发占 6.1%(6/98),瘤床复发占 2.0%(2/98)。进一步对淋巴结转移的患者按 1996 AJCC-UICC 淋巴结分组计数,共 162 个淋巴结复发,按区域分为:颈区 24 个(14.8%),上纵隔区(1~4 组)87 个(53.7%),主动脉淋巴结区(5~6 组)16 个(9.9%),下纵隔区(7~9 组)16 个(9.9%),肺门 4 个(2.5%),腹野 15 个(9.3%)。其中,颈部和上纵隔复发占所有部位的 68.5%(111/162)。淋巴结转移表

现出多区域累及,单个区域淋巴结占 10.2%(10/98),多个区域累及占 89.8%(88/98)。

2.2 术后复发时间 根治术后到复发就诊时时间为 1~84 个月,中位为 11 个月。术后短时间(<3 个月)内复发者 22 例(22.4%),2 年内复发者占全部复发总数的 74.5%(73/98)。

2.3 不同部位食管癌的淋巴结转移分布 对于上胸段病灶,淋巴结转移主要在锁骨上及上纵隔区,占 94.7%(18/19),未见上腹腔淋巴结转移,中胸段和下胸段食管癌的颈区淋巴结转移率分别为 13.0%(12/92)和 11.8%(6/51),差异无统计学意义($\chi^2=0.05, P>0.05$),胸中段和胸下段食管癌的腹野淋巴结转移率分别为 7.6%(7/92)和 15.7%(8/51),差异有统计学意义($\chi^2=2.28, P<0.05$)。各部位淋巴结的发生率依次为:上气管旁(2 组)是食管癌淋巴结转移率最高的地方,为 20.3%(33/162);其次为下气管旁(4 组)淋巴结 16.7%(27/162);锁骨上淋巴结 14.8%(24/162),腹野 9.3%(15/162),见表 1。

表 1 不同部位食管癌复发淋巴结分布情况[个(%)]

转移淋巴结部位	胸上段 (n=9)	胸中段 (n=52)	胸下段 (n=37)
锁骨上	6(31.6)	12(13.0)	6(11.8)
最上纵隔(1 组)	4(21.1)	8(8.7)	4(7.8)
上气管旁(2 组)	5(26.3)	18(19.6)	10(19.6)
血管前气管后组(3 组)	1(5.3)	8(8.7)	2(3.9)
下气管旁组(4 组)	2(10.5)	14(15.2)	11(21.6)
主肺动脉窗(5 组)	1(5.3)	8(8.7)	3(5.9)
主动脉旁(6 组)	0(0.0)	4(4.3)	0(0.0)
隆突下(7 组)	0(0.0)	7(7.6)	5(9.8)
食管旁(8 组)	0(0.0)	3(3.3)	1(2.0)
肺韧带(9 组)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肺门(10 组)	0(0.0)	3(3.3)	1(2.0)
腹野	0(0.0)	7(7.6)	8(15.7)
合计	19(100.0)	92(100.0)	51(100.0)

2.4 特殊部位高发现象 上纵隔是各段食管癌术后复发最常见部位,上段、中段、下段食管癌上纵隔淋巴结转移率分别为 63.2%(12/19)、52.2%(48/92)、52.9%(27/51)。对各段食管癌发生上纵隔转移率进行比较,差异有统计学意义($\chi^2=1.62, P<0.05$),说明食管上段癌有更高的上纵隔淋巴结复发率。而食管中段与下段的上纵隔复发率,差异无统计学意义($\chi^2=0.05, P>0.05$)。上纵隔气管食管沟,双侧喉返神经旁(1~2 组)存在高发现象,转移率占 30.2%(49/162)。

2.5 淋巴结转移的弥散性 淋巴结转移具有弥散性,常累及多组淋巴结,多个区域。本文 4 例肺门淋巴结转移的患者均有其他区域淋巴结转移。

3 讨论

食管癌术后淋巴结转移是影响生存率的主要因素,术后预防性放疗能降低术后复发率和(或)淋巴结转移率^[2-4],积极探索食管癌术后复发规律,根据不同部位食管癌的复发特点、术后病理因素、肿瘤部位进行术后预防性放疗的靶区设计,对降低术后放疗的并发症,改善患者生存质量有实践指导意义。

食管癌的不同手术方式对术后淋巴结转移有影响,食管癌的手术方式分为左开胸二野,右开胸二野与颈胸腹三野(三野)

3 种,三野术式常规右胸入路,便于清扫上纵隔淋巴结,且附加清扫颈部淋巴结,增加了淋巴结清扫数目^[5],但术后喉返神经损伤、吻合口瘘以及肺部并发症发生率明显高于其他类型清扫,并影响术后生活质量^[6]。并非所有患者都能从中获益,罗孔嘉等^[7]研究显示右开胸术式对上纵隔的清扫要比左开胸术式彻底。中国普遍开展的是左胸入路二野淋巴结清扫,容易遗漏颈部与上纵隔的淋巴结,而此区是术后复发的高危区。本院收治的患者大多数行左胸腹二野术式,为消除手术方式不同对分析术后淋巴结转移规律产生的影响,本研究设计时全部选择经左胸胸腹二野术式的患者。

有研究认为食管癌术后治疗失败原因为:(1)约 30%左右局部和区域性复发^[8]; (2)复发时间绝大多数在术后 1~2 年; (3)复发部位以胸腔和锁骨上为多见^[9]; (4)T 分期,淋巴结转移与否和转移度可以预测治疗失败^[10]。Marrisset 等^[11]报道了 439 例接受原发灶切除加二野淋巴结清扫的胸段食管癌术后治疗失败表型,结果 52.4%的患者出现治疗失败,失败出现中位时间为 12(6~96)个月,局部复发为 12.1%,区域性复发为 20.5%(颈部 3.6%,纵隔 14.8%,腹腔 2.1%),远处转移为 19.8%。中国食管癌中鳞癌占 90%以上,不同于西方食管癌中腺癌占很大比例。本组 98 例复发患者资料分析显示,治疗失败中位时间 11(1~84)个月,与文献报道相仿。本研究的目的是通过对食管癌术后区域及局部复发规律的总结指导术后放疗靶区的勾画,故未入组远处转移患者,反映的实际是除远处转移之外的治疗失败,其中以淋巴结转移最为常见,转移率为 91.8%(90/98),其次为吻合口 6.1%(6/98),原癌床最少,为 2.0%(2/98)。叶尔佳等^[12]报道 81 例患者中吻合口复发 49 例(60.5%),与本文结果 6/98(6.1%)差距较大,考虑与手术方式及病例选择有关。

本组食管癌术后复发淋巴结的分布情况为:(1)不同部位食管癌术后淋巴结复发分布不同,对于上胸段病灶,淋巴结转移主要在锁骨上及上纵隔。94.7%(18/19),未见上腹腔淋巴结转移,本研究入组的上胸段患者病例数仅有 9 例,对分析上胸段食管癌术后的复发规律可能存在偏倚,需要更大样本量的分析。胸中、下段癌可出现颈区转移,亦可出现腹野转移,呈跳跃性,双向性,前哨淋巴结的概念并不适用于食管癌。胸中段和胸下段食管癌的腹野淋巴结转移率分别为 7.6%和 15.7%,差异有统计学意义($P<0.05$),提示食管下段较食管中段更易出现腹野淋巴结转移。胸中段和胸下段食管癌的颈区淋巴结转移率分别为 13.0%和 11.8%,差异无统计学意义($P>0.05$),6 例出现锁骨上淋巴结转移的食管下段癌患者,全部分期在 III 期以上。(2)颈部和上纵隔复发占所有部位的 68.5%(111/162),进一步按照淋巴结分组分析各组复发率依次为:上气管旁淋巴结区(2 组),下气管旁(4 组),锁骨上。无论病灶位于哪一段,上纵隔是复发最常见区域。气管食管沟,双侧喉返神经旁(1~2 组)占 30.2%(49/162)是食管癌术后复发最常见部位,临床上,常常看到患者术后以声嘶为主诉就诊,就是因为该部位淋巴结压迫喉返神经所致。胸上段食管癌有更高的上纵隔淋巴结复发率。汪义纯等^[13]分析了 102 例经手术治疗后发生区域淋巴结转移的食管癌患者资料,认为食管癌术后区域淋巴结转移主要分布在下颈区及上纵隔区,是术后放疗的重点,与本研究观点一致。(3)肺门淋巴结不单独出现转移。

对食管癌术后放疗的研究,争议最大的就是术后放疗的靶区。如何确定术后放疗最佳范围,目前主要根据食管癌淋巴结转移的特点及规律来定义,依据是术后经病理证实的阳性淋巴

结。据此设计的传统的术后补充放疗采用 T 形野照射,包括双锁骨上、纵隔、瘤床及胃左贲门旁淋巴结,照射范围大,健康组织损伤大,易发生放射性肺炎、放射性胃炎、放射性纵膈炎等损伤及吻合口狭窄,以及气管损伤等并发症。近年来人们开始探索缩小野照射,即照射双锁骨上区,中上纵膈区,吻合口及瘤床。乔学英等^[14]对 102 例食管癌术后采用大小野放疗的病理对照研究,结果显示两组 1、3、5 年生存率无明显差异,认为适当缩小照射野不会降低生存率。

本研究根据食管癌术后复发淋巴结的规律来探讨预防性放疗的靶区勾画。本研究建议:(1)无论病灶位于哪一段,上纵膈区都是术后复发的最常见部位,本文上纵膈区占 53.7% (87/162),是食管癌术后放疗的重点区域。(2)不同部位食管癌术后靶区勾画范围不一,且术后病理因素是重要参考^[15]。食管上段癌发生锁骨上转移的概率高,本文为 31.6%(6/19),因此,术后必要常规进行锁骨上预防照射,靶区勾画范围应包括颈区,上、中纵膈和吻合口。中段食管癌术后照射范围包括双锁骨上、上纵膈、吻合口及下纵膈。下段食管癌需照射全纵膈、贲门、胃左淋巴引流区,锁骨上淋巴结是否照射需参考术后病理因素。对于术后临床分期为 III 期的胸下段食管癌患者,锁骨上区是重要的预防区域。(3)瘤床复发率甚低,本文仅为 2.0%,故不需常规照射。

本文通过对食管癌术后局部和区域复发规律的总结,拟为食管癌术后预防性照射的靶区勾画提供循证医学依据,但不同靶区范围对复发及生存率的影响需设计更多的前瞻性研究来证实。食管癌术后复发与各医疗单位手术水平及方式关系甚大,规范手术清扫范围,积极探索食管癌术后复发规律,根据不同部位食管癌的复发特点,术后病理因素,肿瘤部位进行术后预防性放疗的靶区设计,对降低术后放疗的并发症,改善患者生存质量有指导意义。

参考文献:

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2008, 62(1):10-29.
- [2] Xiao ZF, Yang ZY, Miao YJ, et al. Influence of number of metastatic lymphnodes on survival of curative resected thoracic esophageal Cancer patients and value of radiotherapy: report of 549 cases [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 62(1):82-90.
- [3] Nemoto K, Ariga H, Kakuto Y, et al. Radiation therapy for loco-regionally recurrent esophageal Cancer after surgery [J]. Radiother Oncol, 2001, 61(2):165-168.

(上接第 1579 页)

- [10] Cabrita J, Oleastro M, Matos R, et al. Features and trends in Helicobacter pylori antibiotic resistance in Lisbon area, Portugal (1990-1999) [J]. J Antimicrob Chemother, 2000, 46(6):1029-1031.
- [11] 梁晓, 刘文忠, 陆红, 等. 幽门螺杆菌体外诱导耐药试验和耐药率监测 [J]. 中华消化杂志, 2003, 23(3):146-149.
- [12] Duck WM, Sobel J, Pruckler JM, et al. Antimicrobial resistance incidence and risk factors among Helicobacter pylori-infected persons, United States [J]. Emerg Infect Dis, 2004, 10(6):1088-1094.

- [4] Schreiber D, Rineer J, Vongtama D, et al. Impact of post-operative radiation after esophagectomy for esophageal Cancer [J]. J Thorac Oncol, 2010, 5(2):244-250.
- [5] Li H, Zhang Y, Cai H, et al. Pattern of lymphnode metastases in patients with squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus who underwent three-field lymphadenectomy [J]. Eur Surg Res, 2007, 39(1):1-6.
- [6] Kito H, Fukuchi M, Miyazaki T, et al. Surgical treatment for esophageal Cancer [J]. Dig Surg, 2007, 24(1):88-95.
- [7] 罗孔嘉, 傅剑华, 胡祎, 等. 左右胸两种入路治疗胸中段食管鳞癌的手术评价 [J]. 癌症, 2009, 28(12):1260-1264.
- [8] Osugi H, Takemura M, Higashino M, et al. Causes of death and pattern of recurrence after esophagectomy and extended lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus [J]. Oncol Rep, 2003, 10(1):81-87.
- [9] Chen G, Wang Z, Liu XY, et al. Recurrence pattern of squamous cell carcinoma in the middle thoracic esophagus after modified Ivor-Lewis esophagectomy [J]. World J Surg, 2007, 31(5):1107-1114.
- [10] 陈俊强, 潘建基, 陈明强, 等. N₀ 期食管鳞癌术后预防性放疗价值探讨 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2009, 18(4):261-264.
- [11] Mariette C, Balon JM, Piessen G, et al. Pattern of recurrence following complete resection of esophageal carcinoma and factors predictive of recurrent disease [J]. Cancer, 2003, 97(7):1616-1623.
- [12] 叶尔佳, 王昊飞, 郑小康, 等. 胸段食管癌术后复发模式与放疗靶区的设计 [J]. 暨南大学学报: 自然科学与医学版, 2011, 32(4):411-414.
- [13] 汪义纯, 王凡, 孔令玲. 食管癌术后淋巴结转移规律分析 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(8):715-718.
- [14] 乔学英, 周道安, 蔺强, 等. 食管癌术后预防照射范围的临床研究 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2006, 15(5):379-382.
- [15] Lu JC, Tao H, Chen ZZ, et al. Prognostic factors of radiotherapy in patients with node-positive thoracic esophageal squamous cell carcinoma after radical surgery [J]. Dis Esophagus, 2009, 22(6):490-495.

(收稿日期:2012-10-08 修回日期:2013-01-22)

- [13] 成虹, 胡伏莲, 谢勇, 等. 中国幽门螺杆菌耐药状况以及耐药对治疗的影响 [J]. 胃肠病学, 2007, 12(9):525-530.
- [14] 王敏, 李健, 肖华鑫, 等. 喹诺酮类抗生素一线根除幽门螺杆菌研究现状 [J]. 中国病原生物学杂志, 2012, 7(1):75-77.
- [15] 杨行堂, 张俊杰, 张旖晴, 等. 幽门螺杆菌临床分离株耐药特点分析 [J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15(9):1012-1015.

(收稿日期:2012-11-26 修回日期:2013-02-18)