

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2017.16.1317

• 临床研究 •

# pT4期食管癌患者术后疗效分析

王玉祥<sup>1</sup>, 杨琼<sup>1\*</sup>, 何明<sup>2</sup>, 邱嵘<sup>1</sup>, 李静<sup>1</sup>, 齐战<sup>2</sup>, 姚继方<sup>2</sup>, 乔学英<sup>1</sup>

**Survival of Stage pT4 Esophageal Carcinoma Patients After Surgery**

WANG Yuxiang<sup>1</sup>, YANG Qiong<sup>1\*</sup>, HE Ming<sup>2</sup>, QIU Rong<sup>1</sup>, LI Jing<sup>1</sup>, QI Zhan<sup>2</sup>, YAO Jifang<sup>2</sup>, QIAO Xueying<sup>1</sup>

1. Department of Radiation Oncology, The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China; 2. Department of Thoracic Surgery, The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China (\*: Present: Department of Radiation Oncology, Handan Central Hospital, Handan 056001, China)



**Abstract: Objective** To retrospectively analyze the survival and its related factors of the patients with stage pT4 esophageal carcinoma (EC) after resection. **Methods** From Jan, 2008 to Dec, 2011, 77 patients with stage pT4N0-3M0 EC after resection were enrolled. Cox univariate and multivariate analysis were used to evaluate the postoperative survival and its related factors. **Results** Until the end of follow-up, the 3-, 5-year survival rates and median overall survival (OS) were 39.0%, 35.3% and 24 months, respectively. Univariate analysis showed that tumor lesion and stage pN were associated with OS ( $P < 0.05$ ); multivariate analysis revealed that stage pN was the only independent factor for OS. The 3-, 5-year progression-free survival (PFS) rates and median PFS were 43.6%, 34.6% and 21 months; univariate analysis showed that tumor lesion and stage pN were associated with PFS ( $P < 0.05$ ); multivariate analysis revealed stage pN and removal lymph node number were the independent factors for PFS. **Conclusion** The survival of stage pT4N0-3M0 EC patients after surgery is poor. Stage pN is the most important independent factor for OS and PFS. Tumor lesion is also related with OS and PFS.

**Key words:** Esophageal neoplasm; Esophagectomy; Radiotherapy; Chemotherapy; Prognosis

**摘要: 目的** 回顾性分析pT4期食管癌患者术后的疗效及其影响因素。**方法** 收集77例pT4N0-3M0期食管癌患者术后资料;采用Cox单因素和多因素法分析其术后疗效和影响因素。**结果** 至随访期结束,全组术后3、5年生存率和中位生存期(OS)分别为39.0%、35.3%和24月;单因素分析,病变部位和pN分期与OS有关( $P < 0.05$ ),Cox多因素分析发现仅pN分期是影响OS的独立危险因素。全组术后3、5年无进展生存率和中位无进展生存期(PFS)分别为43.6%、34.6%和21月;单因素分析发现病变部位和pN分期与PFS有关( $P < 0.05$ );Cox多因素分析发现pN分期和清扫淋巴结数目是影响PFS的独立危险因素。**结论** pT4期食管癌术后疗效不佳,pN分期是预后独立危险因素,分期越晚、预后越差;病变部位也影响疗效。

**关键词:** 食管肿瘤;食管切除术;放疗;化疗;预后

**中图分类号:** R735.1 **文献标识码:** A

## 0 引言

Ⅲ期食管癌术后总体疗效不佳,多数患者术后出现复发和(或)转移<sup>[1-7]</sup>;我们已经报道食管癌术后病理Ⅲ期患者的疗效及预后因素<sup>[8]</sup>;对T4期食管癌术后疗效相关报道不多<sup>[2-5]</sup>,本研究拟探讨食管癌术后pT4N0~3M0期患者的预后及其影响因素,供临床参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般临床资料

收集2008—2011年在河北医科大学第四医院胸外科行食管癌根治术、术后病理分期为pT4N0~3M0期、术后生存至少1月、术前相关检查无远处转移患者77例。其中男59例、女18例,中位年龄61岁(范围43~80岁);病变位于胸上、中、下段分别为4、39和34例,食管肿瘤中位长度6 cm(范围2~15 cm)。74例采用胸腹两野手术、3例行三野手术,术中清扫淋巴结中位数9枚(范围1~25枚);术后病理:鳞癌51例、腺癌16例、其他10例(腺棘细胞癌3例、腺鳞癌1例、小细胞

收稿日期: 2016-10-31; 修回日期: 2017-01-19

**作者单位:** 1. 050011 石家庄, 河北医科大学第四医院放疗科; 2. 050011 石家庄, 河北医科大学第四医院胸外科 (\*: 现单位: 056001 邯郸, 邯郸市中心医院放疗科)

**作者简介:** 王玉祥(1969-), 男, 博士, 教授, 主要从事食管癌放疗的综合治疗工作

癌6例), 有8例残端阳性, 3例有脉管瘤栓; pN分期: N0、N1、N2、N3分别为23、31、20和3例。

### 1.2 术后辅助治疗

77例中25例单纯手术、39例行术后辅助化疗、7例行术后辅助放疗、6例术后辅助放化疗。术后化疗采用铂类为基础的两药联合方案, 中位化疗3周期(范围1~6); 术后放疗者胸上、中、下段分别为1、5和7例, 术后辅助放疗多在手术后6周内进行, 放疗剂量为50~60 Gy<sup>[8]</sup>。

### 1.3 随访方法

患者术后前2年每3月复查1次, 2年后每半年复查1次, 复查主要为胸腹CT和食管造影, 必要时行全身骨扫描、MRI、胃镜等检查。末次随访日期为2014年9月31日。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS13.0统计软件进行统计分析, 单因素分析应用Kaplan-Meier法, 组间比较采用双尾Log rank法; Cox单因素和多因素回归模型分析影响术后生存的危险因素,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 术后生存情况

全组至随访期结束, 77例中44例疾病进展, 其中局部区域复发27例、远处转移12例、局部合并远处转移5例; 局部区域复发(包括5例混合复发)者中颈部淋巴结复发者8例、纵隔复发者23例(有3例吻合口复发、1例瘤床区复发)、腹腔淋巴结复发者6例(包含2个区域同时复发者); 远处转移者中以肺、肝转移多见。全组随访期末生存26例, 死亡51例, 其中死于肿瘤进展者40例(局部区域复发24例含吻合口复发3例、远处转移11例、局部合并远处转移5例)、手术相关死亡6例(术后衰竭3例、食管气管瘘1例、吻合口破裂大出血1例、呼吸衰竭1例)、其他疾病死亡3例(心肌梗塞2例、脑溢血1例)、死因不详2例。

### 2.2 术后生存率

全组pT4期食管癌术后1、3、5年总生存率分别为68.8%、39.0%和35.3%, 中位OS为24月(95%CI: 18.9~29.1月)。Cox单因素分析, 病变部位和pN分期(pN3仅3例遂于pN2期合并分析)与OS有关( $P < 0.05$ ); 而性别、年龄、肿瘤长度、清扫淋巴结数目、残端阳性与否、术后病理和术后辅助治疗与总生存率无关( $P > 0.05$ ); Cox多因素分析, pN分期是影响总生存率的唯一独立危险因素。pN1期与pN0期相比, 死亡风险

差异无统计学意义, 而pN2~3期死亡风险增加4.5倍, 见表1。

### 2.3 无进展生存率

全组pT4期食管癌术后1、3、5年无进展生存率分别为64.8%、43.6%和34.6%, 中位无进展生存期(progress-free survival, PFS)为21月(95%CI: 13.2~28.8)。Cox单因素分析, 病变部位和pN分期与PFS有关( $P < 0.05$ ), 而性别、年龄、肿瘤长度、清扫淋巴结数目、残端阳性与否、术后病理和术后辅助治疗与PFS无关( $P > 0.05$ ); Cox多因素回归分析, pN分期和清扫淋巴结数目是影响PFS的独立危险因素, 见表1。与pN0期相比, pN1和pN2~3期肿瘤进展风险分别增加1.9和6.5倍; 清扫淋巴结数目 $\geq 10$ 枚者肿瘤进展风险比 $< 10$ 枚者约降低62%; 另外, 胸中段癌肿瘤进展风险有高于胸下段癌的倾向( $P = 0.07$ )。

## 3 讨论

对于T4期食管癌, 国外多推荐采用新辅助放化疗加手术或根治性放化疗<sup>[9]</sup>。Fujiwara等<sup>[2]</sup>报道, 新辅助放化疗的T4期食管癌术后5年总生存率和无疾病生存率分别为28.3%和26.1%; Pimiento等<sup>[10]</sup>报道, pT4期食管癌新辅助放化疗+手术的5年总生存率和无进展生存率分别为35%和36%。Shimoji等<sup>[11]</sup>报道, 食管癌新辅助化疗/放化疗后5年总生存率为35%; Jingu等<sup>[12]</sup>报道, T4N0~1M0期食管癌根治性放化疗后4年总生存率为33%; 笔者曾报道140例T4期食管癌放疗或放化疗后4年总生存率为16.9%<sup>[13]</sup>。提示T4期食管癌新辅助放化疗加手术和根治性放化疗疗效相似。

国内可切除的T4期食管癌多采用手术+术后辅助治疗的模式。Chen等<sup>[5]</sup>报道食管鳞癌三野根治术后pT4期患者的5年总生存率为24.8%, 中位OS为22月; Wang等<sup>[14]</sup>报道, 22例pT4期食管癌R0术后5年总生存率仅为13.6%。胡祎等<sup>[15]</sup>报道, 41例pT4N1N0食管鳞癌术后5年总生存率为15.9%; 张合林等<sup>[3]</sup>报道, 1984—1989年间7例pT4期食管癌术后3、5年总生存率为40%和0; 祝淑钗等<sup>[4]</sup>报道, 我院2002—2006年51例pT4期食管癌术后3、5年总生存率为26.5%和19.9%, 中位OS为19月; 本研究中, 食管癌术后pT4N0~3M0期患者5年总生存率和无进展生存率分别为35.3%和34.6%, 中位OS和PFS分别为24和21月; 疗效与国外新辅助放化疗联合手术者相似<sup>[2,10-11]</sup>; pT4期食管癌术后OS有增加趋势, 疗效好于国内相关报道<sup>[5,14-15]</sup>; 这可能与手术适应证

表1 pT4期食管癌术后生存率、无进展生存率Cox分析

Table1 Cox analysis of overall survival and progression-free survival rates of stage pT4 esophageal carcinoma patients

Factors	n	OS				PFS			
		Univariate Cox		Multivariate Cox		Univariate Cox		Multivariate Cox	
		HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
Gender									
Male	59	1.00		1.00		1.00		1.00	
Female	18	1.82(0.98-3.38)	0.06	1.62(0.79-3.34)	0.19	1.50(0.74-3.07)	0.26	1.27(0.56-2.87)	0.56
Age(years)									
≤60	35	1.00		1.00		1.00		1.00	
<60	42	1.08(0.62-1.87)	0.79	1.26(0.63-2.52)	0.51	0.95(0.52-1.71)	0.86	1.23(0.60-2.49)	0.57
Tumor lesion									
Lower-segment	34	1.00		1.00		1.00		1.00	
Upper-segment	4	2.54(0.74-8.70)	0.14	2.97(0.60-14.8)	0.18	2.96(0.85-10.3)	0.09	4.68(0.88-25.0)	0.07
Middle-segment	39	2.02(1.11-3.66)	0.02	1.34(0.57-3.11)	0.50	2.30(1.20-4.40)	0.01	1.75(0.67-4.56)	0.25
Length of lesion (cm)									
<6	33	1.00		1.00		1.00		1.00	
≥6	44	1.22(0.70-2.15)	0.49	1.05(0.54-2.03)	0.88	1.44(0.78-2.67)	0.25	1.26(0.59-2.73)	0.55
Removal lymph node									
<10	48	1.00		1		1		1	
≥10	29	0.65(0.36-1.16)	0.15	0.48(0.23-1.02)	0.06	0.71(0.38-1.32)	0.28	0.38(0.17-0.84)	0.02
pN stage									
N0	23	1.00		1.00		1.00		1.00	
N1	31	1.70(0.83-3.79)	0.14	1.94(0.79-4.75)	0.15	2.19(0.95-5.05)	0.07	2.93(1.10-7.79)	0.03
N2-3	23	3.67(1.69-7.96)	<0.01	5.53(2.24-13.6)	<0.01	4.46(1.89-10.5)	<0.01	7.51(2.64-21.4)	<0.01
Residual									
Negative	69	1.00		1.00		1.00		1.00	
Positive	8	1.61(0.72-3.60)	0.25	1.33(0.54-3.31)	0.54	2.04(0.90-4.61)	0.09	1.67(0.67-4.18)	0.27
Pathology									
Squamous carcinoma	51	1.00		1.00		1.00		1.00	
Adenocarcinoma	16	0.48(0.22-1.04)	0.06	0.47(0.16-1.36)	0.16	0.55(0.25-1.22)	0.14	0.59(0.19-1.86)	0.37
Others	10	0.69(0.29-1.64)	0.40	0.74(0.27-2.02)	0.56	0.75(0.31-1.80)	0.51	0.55(0.19-1.59)	0.27
Postoperative therapy									
Without	25	1.00		1.00		1.00		1.00	
Chemotherapy	39	0.64(0.35-1.18)	0.15	0.68(0.32-1.43)	0.31	0.88(0.45-1.72)	0.71	1.10(0.50-2.45)	0.81
Radiotherapy	13	0.55(0.24-1.26)	0.16	0.55(0.18-1.68)	0.29	0.66(0.26-1.63)	0.37	0.78(0.24-2.56)	0.68

Notes: OS: over survival; PFS: progress-free survival

的严格选择、手术技术的提高、术后病理诊断水平提高等诸多因素有关；但pT4期食管癌术后总体疗效仍不佳。

本研究中，pN分期是影响pT4N0~3M0期食管癌术后OS和PFS的独立危险因素。pN0、pN1和pN2~3期食管癌术后5年总生存率分别为55.5%、38.7%和0，中位OS分别为62、24和14月（ $P<0.01$ ）；pN0、pN1和pN2~3期5年无进展生存率分别为63.2%、29.3%和0，中位PFS分别为62、23和9月（ $P<0.01$ ）。Shimoji等<sup>[11]</sup>也报道，pT4期食管癌新辅助化疗+手术后pN分期与OS有关；Chen等<sup>[5]</sup>报道食管鳞癌三野根治术后pN分期影响OS；因此，术后N分期越晚、预后越差。本研究中，食管原发肿瘤位置也是影响OS和PFS的重要因素之一。pT4N0~3M0期胸上、中和下段食管癌术后3、5年总生存率分别为25%和0、22.6%和21.4%、55.9%和51.9%，中位OS分别为6、21和

62月（ $P=0.04$ ）；术后3、5年无进展生存率分别为33.3%和0、29.0%和23.2%、60.8%和52.5%，中位PFS分别为11、18和62月（ $P=0.02$ ）。考虑：

（1）可能与食管癌淋巴结转移规律有关<sup>[16-17]</sup>，即胸上段癌淋巴结转移主要向上、胸下段癌淋巴结转移主要向下，胸中段癌淋巴结转移为上下双向性；（2）与本研究手术主要为左胸入路胸腹两野手术方式<sup>[3-4,8]</sup>有关，即上纵隔清扫多不充分、颈部淋巴结常规不清扫。

本组中清扫淋巴结数目相对偏少，结果清扫淋巴结<10枚者PFS明显低于≥10枚者；Groth等<sup>[18]</sup>报道，4 882例食管癌术中清扫淋巴结数0、1~11、12~29和≥30枚者，术后5年总生存率分别为27.7%、28.5%、30.9%和47.4%（ $P<0.01$ ），5年肿瘤特异性生存率为34.3%、34.7%、35.8%和51.3%（ $P<0.01$ ）；Risk等<sup>[19]</sup>报道，食管癌术后pT3~4期者，术中清扫淋巴结≥30者OS最高；清扫淋巴结不充分者有可能有



亚临床病灶残留, 增加术后疾病进展概率。

本组随访期间57% (44/77) 患者疾病进展, 其中以局部区域复发最常见、尤其是局部区域淋巴结转移, 瘤床区和吻合口复发均少见; 提示术后局部区域辅助治疗很重要。但本组中pT4期食管癌术后辅助化疗或放疗均未能明显改善OS和PFS, 可能与本组资料为回顾性、病例数偏少、化疗方案不统一、化疗强度不足、放疗靶区设计不够合理等有关; 需要增加样本量以及进行前瞻性研究来证实。

总之, pT4期食管癌术后pN分期是最重要的预后因素, 分期越晚、预后越差; 食管原发肿瘤位置也影响预后, 胸下段癌预后相对较好, 胸中上段癌预后较差。

#### 参考文献:

- [1] 吴荣昌, 薛恒川, 朱宗海, 等. 现代二野淋巴结清扫食管癌切除手术的疗效分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2009, 31(8): 630-3. [Wu RC, Xue HC, Zhu ZH, *et al.* Analysis of the therapeutic effect of esophagectomy with extended 2-field lymph node dissection for esophageal carcinoma[J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2009, 31(8): 630-3.]
- [2] Fujiwara Y, Yoshikawa R, Kamikonya N, *et al.* Trimodality therapy of esophagectomy plus neoadjuvant chemoradiotherapy improves the survival of clinical stage II/III esophageal squamous cell carcinoma patients[J]. *Oncol Rep*, 2012, 28(2): 446-52.
- [3] 张合林, 刘瑞林, 石彦涛, 等. 胸段食管癌切除术患者的预后分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2009, 31(7): 541-5. [Zhang HL, Liu RL, Shi YT, *et al.* Analysis of the survival in patients after surgical resection of thoracic esophageal cancer[J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2009, 31(7): 541-5.]
- [4] 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): 281-6. [Zhu SC, Song CL, Shen WB, *et al.* Prognostic analysis of clinicopathological factors in patients after radical resection of esophageal carcinoma[J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2012, 34(4): 281-6.]
- [5] Chen J, Pan J, Zheng X, *et al.* Number and location of positive nodes, postoperative radiotherapy, and survival after esophagectomy with three-field lymph node dissection for thoracic esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(1): 475-82.
- [6] Xiao ZF, Yang ZY, Liang J, *et al.* Value of radiotherapy after radical surgery for esophageal carcinoma: a report of 495 patients[J]. *Ann Thorac Surg*, 2003, 75(2): 331-6.
- [7] 张冬坤, 苏晓冬, 龙浩, 等. 胸段食管鳞状细胞癌外科治疗与预后分析[J]. 中华外科学杂志, 2008, 46(17): 1333-6. [Zhang DK, Su XD, Long H, *et al.* Surgical treatment and prognosis in patients with squamous cell carcinoma of thoracic esophagus[J]. *Zhonghua Wai Ke Xue Za Zhi*, 2008, 46(17): 1333-6.]
- [8] 杨琼, 王玉祥, 何明, 等. 影响Ⅲ期食管癌术后患者预后的因素[J]. 中华肿瘤杂志, 2016, 38(7): 530-7. [Yang Q, Wang YX, He M, *et al.* Factors affecting on long-time survival in patients with stage III thoracic esophageal carcinoma after esophagectomy[J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2016, 38(7): 530-7.]
- [9] Makino T, Doki Y. Treatment of T4 esophageal cancer. Definitive chemo-radiotherapy vs. chemo-radiotherapy followed by surgery[J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 17(3): 221-8.
- [10] Pimiento JM, Weber J, Hoffe SE, *et al.* Outcomes associated with surgery for T4 esophageal cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(8): 2706-12.
- [11] Shimoji H, Karimata H, Nagahama M, *et al.* Induction chemotherapy or chemoradiotherapy followed by radical esophagectomy for T4 esophageal cancer: results of a prospective cohort study[J]. *World J Surg*, 2013, 37(9): 2180-8.
- [12] Jingu K, Umezawa R, Matsushita H, *et al.* Chemoradiotherapy for T4 and/or M1 lymph node esophageal cancer: experience since 2000 at a high-volume center in Japan[J]. *Int J Clin Oncol*, 2016, 21(2): 276-82.
- [13] 王玉祥, 祝淑钗, 邱嵘, 等. 三维适形放疗治疗T4期食管癌预后分析[J]. 肿瘤防治研究, 2011, 38(6): 690-4. [Wang YX, Zhu SC, Qiu R, *et al.* Prognosis of T4 esophageal carcinoma with three-dimensional conformal radiotherapy[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2011, 38(6): 690-4.]
- [14] Wang J, Wu N, Zheng QF, *et al.* Evaluation of the 7th edition of the TNM classification in patients with resected esophageal squamous cell carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(48): 18397-403.
- [15] 胡祎, 郑斌, 戎铁华, 等. Ⅲ期胸段食管鳞癌根治切除术后预后因素分析[J]. 癌症, 2010, 29(2): 190-5. [Hu Y, Zheng B, Rong TH, *et al.* Prognostic analysis of the patients with stage-III esophageal squamous cell carcinoma after radical esophagectomy[J]. *Ai Zheng*, 2010, 29(2): 190-5.]
- [16] Huang W, Li BS, Gong HY, *et al.* Pattern of lymph node metastases and its implication in radiotherapeutic clinical target volume in patients with thoracic esophageal squamous cell carcinoma: a report of 1 077 cases[J]. *Radiother Oncol*, 2010, 95(2): 229-33.
- [17] Chen JQ, Liu SY, Pan JJ, *et al.* The pattern and prevalence of lymphatic spread in thoracic esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009, 36(3): 480-6.
- [18] Groth SS, Virnig BA, Whitson BA, *et al.* Determination of the minimum number of lymph nodes to examine to maximize survival in patients with esophageal carcinoma: data from the Surveillance Epidemiology and End Results database[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 139(3): 612-20.
- [19] Risk NP, Ishwaran H, Rice T, *et al.* Optimum lymphadenectomy for esophageal cancer[J]. *Ann Surg*, 2010, 251(1): 46-50.

[编辑: 周永红; 校对: 邱颖慧]