

胸段食管鳞癌伴或不伴颈部淋巴结转移同期放化疗预后分析

张 鹏, 习 勉, 李巧巧, 何立儒, 赵 磊, 刘施亮, 沈静娴, 刘孟忠*

(1. 华南肿瘤学国家重点实验室//中山大学肿瘤防治中心放射治疗科, 广东 广州 510060)

摘要:【目的】探讨颈部淋巴结的转移侧数对非手术胸段食管鳞癌预后的影响及胸段食管鳞癌放化疗预后因素。【方法】将 395 例接受同期放化疗治疗的食管鳞癌患者分为五组: A 组, 无区域淋巴结转移及远处转移; B 组, 伴有区域淋巴结转移; C 组, 单侧颈部淋巴结转移不伴有其他远处转移; D 组, 双侧颈部淋巴结转移不伴有其他远处转移; E 组, 其他远处转移。研究终点是总生存率及无进展生存率, 并对预后因素进行单因素和多因素分析。【结果】A、B、C、D、E 组的 3 年 OS 分别为 47.6%、46.4%、33.5%、14.8%、5.7% ($P = 0.000$); 3 年无进展生存率分别为 45.2%、39.5%、26.4%、4.9%、4.3% ($P = 0.000$)。单因素分析显示性别、肿瘤长度、T 分期、M 分期、化疗方案及疾病分组对总生存率及无进展生存率有影响。多因素分析显示 T 分期、化疗方案及疾病分组为总生存率和无进展生存率的独立预后因素。【结论】对于胸上段和胸中段食管癌, 与双侧颈部淋巴结转移相比, 胸段食管鳞癌伴单侧颈部淋巴结转移预后更好, 可考虑视为区域性病变。性别、T 分期、同期化疗方案及颈部淋巴结转移侧数是胸段食管鳞癌的独立预后因素。

关键词: 食管癌; 颈部淋巴结转移; 同期放化疗; 预后因素

中图分类号: R735.1 文献标志码: A 文章编号: 1672-3554(2014)03-0412-06

Prognosis Analysis of Thoracic Esophageal Squamous Cell Carcinoma with/without Cervical Lymph Node Metastasis Treated with Concurrent chemotherapy

ZHANG Peng, XI Mian, LI Qiao-qiao, HE Li-ru, ZHAO Lei, LIU Shi-liang, SHEN Jing-xian, LIU Meng-zhong*
(Department of Radiation Oncology, State Key Laboratory of Oncology in Southern China // Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China)

Abstract: 【Objective】 To assume that the laterality of cervical lymph nodal metastases (CLNM) has an influence on prognosis for inoperable thoracic esophageal squamous cell carcinoma. 【Methods】 A total of 395 inoperable esophageal SCC patients receiving chemoradiotherapy were classified into five groups according to different disease stadium of metastasis: Group A, no evidence of regional lymph nodal disease; Group B, evidence of regional lymph nodal disease; Group C, evidence of unilateral cervical lymph node metastases (CLNM); Group D, evidence of bilateral CLNM; Group E, evidence of other metastatic diseases. The endpoints were overall survival (OS), progression-free survival (PFS). The prognostic factors were examined in the univariate and multivariate analysis. 【Results】 Three year OS of Group A, B, C, D, E were 47.6%, 46.4%, 33.5%; 14.8%, 5.7% ($P = 0.000$). On univariate analysis, sex, tumor location, length, T stage, M stage, chemotherapy regimen and disease stage were significantly associated with OS ($P < 0.05$). Multivariate analysis demonstrated that sex, T stage, chemotherapy regimen and disease stage were prognostic factors on OS. 【Conclusion】 Compared to bilateral CLNM, unilateral CLNM is associated with longer OS in esophageal SCC and should be regarded as regional disease, especially, in SCCs of the upper and middle thirds of the esophagus. Female sex, earlier T stage, cisplatin plus docetaxel as part of concurrent chemoradiotherapy and unilateral cervical nodal lymph metastasis are independent predictors of survival in esophageal SCC.

Key words: esophageal cancer; lymph nodal metastasis; chemoradiotherapy; prognostic factor

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2014, 35(3):412-417]

收稿日期: 2014-03-19

基金项目: 广东省科技计划项目(2012B031800287)

作者简介: 张鹏, 硕士研究生, 医师, 研究方向: 胸部肿瘤的放射治疗, E-mail: zhangpeng@systucc.org.cn; * 通信作者: 刘孟忠, 教授, 博士生导师, 研究方向: 肿瘤的放射治疗, E-mail: liumzh@zhangpeng@systucc.org.cn

食管癌的预后很差,5年生存率仅17%,伴有远处转移的患者预后更让人失望,5年生存率仅为3%^[1]。根据AJCC第六版TNM分期,胸段食管癌合并颈部淋巴结转移或实体器官转移均划分为IV期。但很多文献表明伴有颈部淋巴结转移的食管癌患者预后优于伴有实体器官转移的,提示颈部淋巴结转移可视为区域性病变而非远处转移^[2-4]。日本食管病协会(JSED)将颈部淋巴结分为四组:颈段食管旁淋巴结,颈深淋巴结,喉返神经结及锁上淋巴结,将胸上段食管癌的颈段食管旁淋巴结转移划分为N1期^[5]。第七版AJCC分期则将颈段食管旁淋巴结视为胸段食管癌的区域淋巴结^[6]。中国食管癌非手术分期将颈部淋巴结转移分期为N1(颈段食管)和N2(胸段食管)^[7]。然而颈部淋巴结转移侧数对胸段食管鳞癌患者预后的影响尚不明确。本研究的目的是阐明颈部淋巴结转移侧数对胸段食管鳞癌患者的预后影响并探讨胸段食管鳞癌同期放化疗的预后因素。

1 材料与方 法

1.1 临床资料

2002年2月至2011年12月,共395例不能手术或拒绝手术的在中山大学肿瘤医院病理确诊为食管鳞癌并接受同期放化疗的患者纳入分析。治疗前准备工作包括完整的病史采集、体格检查、胸腹部CT、食道吞钡。2007年后食管癌患者常规行超声内镜检查。分期系统采用AJCC第六版TNM分期系统。末次随访日期为2013年04月。中位随访时间为35个月(6~117个月)。

1.2 放疗和化疗

外照射采用6~10 MV X线直线加速器。377例患者采用三维适形放疗治疗,22例患者采用调强放射治疗,常规分割。中位放疗剂量60 Gy(46~70 Gy)。GTV包括影像学可见的阳性病灶;GTV-N包括临床诊断阳性淋巴结(颈部淋巴结短径>10 mm,纵隔气管分叉以上淋巴结短径>5 mm,气管分叉以下淋巴结短径>10 mm)。CTV在GTV基础上外扩3 cm(上下方向)和外扩0.5 cm(前后左右方向)。胸上段食管癌的CTV包括双侧锁上淋巴引流区。PTV在CTV的基础上外扩1 cm(上下方向)和0.5 cm(前后左右方向)^[8]。

同期化疗方案主要包括顺铂加5-Fu和顺铂

加多西他赛。117例患者在放疗的第1天和第22天接受了2程多西他赛(60 mg/m²)和顺铂(80 mg/m²)^[9]。50例患者接受了同期多西他赛(30 mg/m²)和顺铂(35 mg/m²)每周方案,至少同期化疗4程。另外129例患者在放疗的第1天和第29天接受了2程和顺铂(60 mg/m²)和第1-3天和第29-31天每24 h接受5-Fu(300 mg/m²)^[8]。其余99例患者接受了其他方案的化疗,如诺维本加顺铂。

1.3 统计分析

本研究的主要终点是总生存率和无进展生存率。统计分析采用SPSS16.0(SPSS Inc, Chicago, IL)软件,采用Kaplan-Miere法进行生存分析,Log-rank法进行组内检验和单因素分析。Cox回归进行多因素分析。 $P < 0.05$ 视为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床资料

395例患者的临床资料详见表1,其中男性316例(80.0%),女性79例(20.0%),中位年龄为58岁(35~70岁)。胸上段、胸中段、胸下段食管癌患者分别为154例(39.0%),206例(52.2%)和35例(8.8%)。根据AJCC第六版TNM分期,I/II期、III期和IV期患者分别为43例,161例和191例患者。在IV期患者中,106例患者伴有单纯单侧颈部淋巴结转移,33例患者伴有双侧颈部淋巴结转移,52例患者伴有其他远处转移。

2.2 疾病分组对生存的影响

将患者分为五组:A组,无区域淋巴结转移及远处转移;B组,伴有区域淋巴结转移;C组,单侧颈部淋巴结转移不伴有其他远处转移;D组,双侧颈部淋巴结转移不伴有其他远处转移;E组,其他远处转移。截止到末次随访日期,共235例患者死亡,五组的生存情况列于表2。A、B、C、D、E组的3年总生存率分别是47.6%,46.4%,33.5%,14.8%,5.7%($P < 0.000$,图1)。A、B、C、D、E组的3年无进展生存率分别是45.2%,39.5%,26.4%,4.9%,4.3%($P < 0.000$,图2)。单纯颈部淋巴结转移患者和实体器官转移患者的3年总生存率和无进展生存率分别为29.7%和6.4%($P = 0.027$);21.7%和4.8%($P = 0.170$)。左右单侧淋巴结转移的预后没有差别($P = 0.945$)。

单侧颈部淋巴结转移患者与N1期患者的总

表 1 单因素分析患者临床特征和总生存率的关系
Table 1 Univariate analyses demonstrating factors associated with OS

Factor	No.	P Value
Sex		0.000
Male	316	
Female	79	
Pathological grade		0.372
Well differentiated	36	
Moderately differentiated	178	
Poorly/undifferentiated	97	
Unknown	84	
Location		0.009
Upper third	154	
Middle third	206	
Lower third	35	
Primary tumor length		0.008
<3 cm	21	
≥3 cm, ≤6 cm	220	
>6 cm	154	
Clinical T classification		0.001
T1-T2	54	
T3	184	
T4	157	
Clinical M stage		0.001
M0	204	
M1	191	
Disease stage		0.000
Regional N (-)	43	
Regional N (+)	161	
Unilateral CLNM	106	
Bilateral CLNM	33	
Other M	52	
Concurrent chemotherapy		0.000
DDP + 5-Fu	129	
DDP + Docetaxel	167	
Others	99	

表 2 各组总生存率及无进展生存率情况

Table 2 OS and PFS of esophageal SCC patients according to disease stage

Disease stage	n	PFS		OS	
		1-year	3-year	1-year	3-year
Regional N (-)	43	67.4%	45.2%	67.4%	47.6%
Regional N (+)	161	64.0%	39.5%	67.2%	46.4%
Unilateral CLNM	106	56.8%	26.4%	64.2%	33.5%
Bilateral CLNM	33	51.1%	4.9%	56.8%	14.8%
Other M	52	47.8%	4.3%	49.9%	5.7%

生存率 (overall survival, OS) 和无进展生存率 (progression free survival, PFS) 无统计学意义 (OS: $P = 0.244$; PFS: $P = 0.170$)。双侧颈部淋巴结转移患者的 OS 和 PFS 差于 N1 期患者 (OS: $P = 0.006$; PFS: $P = 0.000$), 而与实体器官转移的患者相似 (OS: $P = 0.970$; PFS: $P = 0.531$)。

亚组分析中(图 3), 对于胸上段食管癌, N1 期患者(B 组亚组, $n = 75$) 的 1、2、3 年的 OS 分别为 72.5%、61.4% 和 55.8%。胸上段单侧颈部淋巴结转移患者(C 组亚组, $n = 41$) 和双侧转移患者(D 组亚组, $n = 12$) 的 1、2、3 年的 OS 分别为 77.9% 和 58.3%、50.6% 和 35.0%、37.7% 和 35.0%。胸上段食管癌 N1 期患者、单侧颈部淋巴结转移和双侧颈部淋巴结转移患者的 3 年 OS 并没有统计学意义 ($P > 0.05$)。对于胸中段食管癌, N1 期患者 ($n = 75$)、单侧颈部淋巴结转移 ($n = 58$) 和双侧颈部淋巴结转移 ($n = 17$) 的 3 年 OS 和 PFS 分别为 35.3% 和 29.5%、28.9% 和 21.5%、0% 和 0% (OS: $P < 0.001$; PFS: $P = 0.001$)。因胸下段食管癌伴有双侧颈部淋巴结转移的患者仅有 3 例, 我们没有对胸下段患者进行亚组分析。

2.3 预后分析

单因素分析显示性别、肿瘤原发部位、肿瘤长度、T 分期、疾病分组、M 分期和同期化疗方案有统计学意义 (表 1)。病理分级对患者预后没有统计学意义。

将上述可能影响预后的因素进行 Cox 回归多因素分析。如表 3 所示, 性别、肿瘤原发部位、T 分期、疾病分组和同期化疗方案是总生存率的独立预后因素。肿瘤部位和肿瘤长度对总生存率的影响无统计学意义。肿瘤原发部位、T 分期、疾病分组和同期化疗方案对无进展生存率的独立预后因素。

3 讨论

颈部淋巴结转移在食管鳞癌中并不少见^[9-12]。Li 等报道了胸部食管鳞癌三野切除术后淋巴结转移模式。胸上段、胸中段、胸下段食管癌的颈部淋巴结转移率分别是 41.6%、33.3%、36.4%^[10]。虽然颈部淋巴结转移和实体器官转移都划分为 IV 期, 但更多的临床证据支持颈部淋巴结转移患者的预后明显好于实体器官转移^[8,13-14]。刘慧等^[8]比

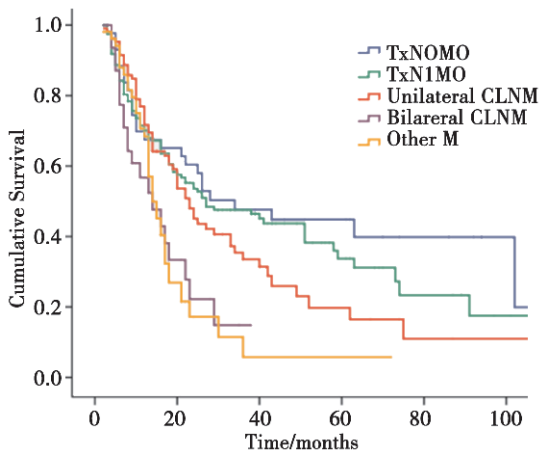


图 1 各期别的总生存曲线

Fig.1 Overall survival according to disease stage

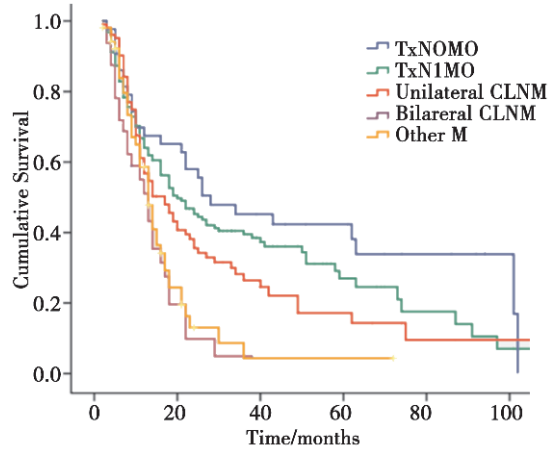
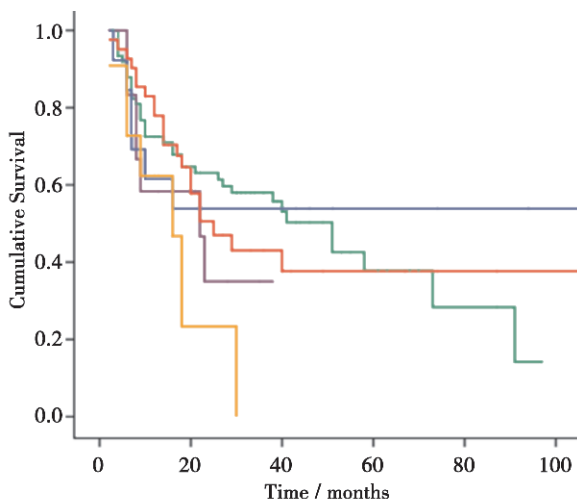
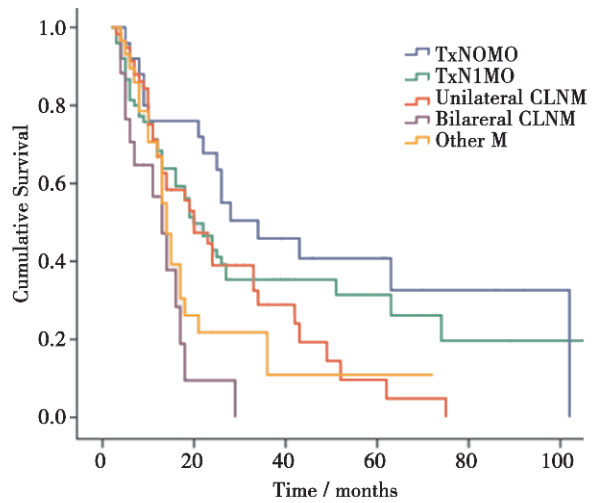


图 2 各期别的无进展生存曲线

Fig.2 Progression-free survival according to disease stage



A



B

图 3 胸上段和胸中段食管鳞癌各期别的总生存曲线

Fig.3 Overall survival according to disease stage in patients with cancer of the upper third and middle third of the esophagus

(A) Overall survival according to disease stage in patients with cancer of the upper third of the esophagus. (B) Overall survival according to disease stage in patients with cancer of the middle third of the esophagus.

较了 CPLNM 组 (颈段食管旁淋巴结转移) 和 OCLNM (颈部其他部位淋巴结转移) 的预后, 建议将在 AJCC 第六版 TNM 分期中视为 IV 期的颈部食管旁淋巴结转移看作是区域淋巴结转移。上述研究揭表明颈部淋巴结转移的食管癌患者的预后可能比其他远处器官转移的患者较好, 但是颈部淋巴结转移侧数对预后的影响并未深入研究。在头颈部肿瘤的研究中, 双侧颈部淋巴结转移已经被

证实为较单侧颈部淋巴结转移的预后较差^[15]。本研究中, 胸段食管鳞癌患者伴颈部淋巴结转移的总生存率 (29.7%) 较伴实体器官转移患者较好 (6.4%, $P = 0.027$)。我们进一步把颈部淋巴结转移分为单侧颈部淋巴结转移和双侧颈部淋巴结转移。生存分析显示单侧颈部淋巴结转移患者的 OS 和 PFS 与 N1 期患者的预后相似, 优于双侧颈部淋巴结转移患者。

表 3 COX 回归多因素分析各因素对总生存率及无进展生存率的影响

Table 3 Multivariate analysis of factors influencing OS and PFS in esophageal SCC

Factor	OS			PFS		
	HR	95% CI	P Value	HR	95% CI	P Value
Sex	0.603	0.442-0.823	0.001	0.779	0.589-1.029	0.079
Location	1.203	0.974-1.486	0.087	1.111	0.912-1.353	0.295
Tumor length	1.133	0.891-1.442	0.309	1.170	0.934-1.466	0.171
T stage	1.250	1.071-1.459	0.005	1.206	1.048-1.387	0.009
Disease stage	1.329	1.188-1.487	0.000	1.310	1.180-1.454	0.000
Chemotherapy	0.733	0.618-0.869	0.000	0.778	0.664-0.912	0.002

OS: overall survival; PFS: progression free survival; SCC: squamous cell carcinoma

在胸上段食管癌中, N1 期患者、单侧颈部淋巴结转移和双侧颈部淋巴结转移的患者的预后相似, 我们的结果与日本 JESD 指南和中国食管癌临床分期一致^[5,7]。但是对于胸中段而言, 单侧颈部淋巴结转移患者的 OS 和 PFS 明显较双侧颈部淋巴结转移的预后较好 (28.9% vs 0%; 21.5% vs 0%)。而胸中段食管癌单侧颈部淋巴结转移患者的预后与 N1 期患者相似 ($P = 0.32$)。这表明单侧颈部淋巴结转移患者的预后优势主要源于胸中段食管癌患者。胸上段食管癌伴颈部淋巴结转移及胸中段伴单侧颈部淋巴结转移的预后较好, 可考虑视为区域性病变。而胸中下段食管癌伴双侧颈部淋巴结转移的预后与实体器官转移的预后相似, 可划分为 IV 期, 本研究是对食管癌临床分期的补充。

单侧颈部淋巴结转移较双侧颈部淋巴结转移的预后较好可能是由于单侧颈部淋巴结转移可能较双侧淋巴结转移患者的期别较早。并且对于胸上段食管癌而言, 放疗靶区覆盖锁上区域是连续的^[16], 放射野覆盖率较双侧锁上淋巴结转移患者较好。另一方面, 跳跃性转移是另一个可能解释的原因, Prenzel 等^[17]报道了跳跃性转移有较好的 5 年生存率并且在胸中上段食管癌中较多见。

在单因素分析中, 病理分级在中晚期食管癌患者预后中并没有显示出统计学意义, 这与 AJCC 第七版分期系统的结果是一致的^[14]。但是, 与第七版分期不同的是, 胸上段食管癌患者的预后较胸中下段癌的预后较好。这可能是由于不同部位食

管癌的治疗方案不同; 第七版 TNM 分期的所有患者都是接受手术治疗, 而我们分析的病例是接受放疗化疗治疗的患者。并且, AJCC 第七版 TNM 分期纳入的 4344 例患者中, 只有 177 例 (4.1%) 是胸上段食管癌, 而我们研究中有 154 例 (39.0%) 胸上段食管癌。肿瘤长度在多因素分析中未显示出统计学意义, 肿瘤长度在预后的意义似乎随着肿瘤分期的越晚而预后作用越低。Yendamuri 等^[18]报道了食管癌长度对 III 期患者预后没有统计学意义。值得指出的是, 同期化疗方案在单因素和多因素分析中都有统计学意义, 说明同期方案多西他赛加顺铂在食管鳞癌的治疗中较 5-Fu 加顺铂更有效。到现在为止, 并没有 III 期临床试验证实。但是 van Hagen 等^[19]报道了食管癌术前放疗化疗采用多西他赛加卡铂同期化疗方案在食管鳞癌患者的 PCR 率为 49%, 结果是相当令人满意的。

我们的研究也有几处不足。首先, 本研究是单中心回顾性研究; 其次, 食管鳞癌伴双侧颈部淋巴结转移患者的数目相对较少而未能进一步分析; 并且我们的分期是根据影像学分期。但是, 当淋巴结直径 > 10 mm 时, CT 诊断淋巴结转移的特异性是 96.7%, 准确性是 76.6%, 这与 PET 检查接近^[20]。说明影像学诊断分期是可信的。

4 结 论

研究表明, 对于胸上段和胸中段食管癌, 单侧颈部淋巴结转移食管鳞癌患者的预后优于双侧颈部淋巴结转移, 可考虑视为区域性病变。这提示单侧颈部淋巴结转移患者可采取更加积极的治疗方案。T 分期、同期化疗方案及颈部淋巴结转移侧数是总生存率和无进展生产率的独立预后因素。

参考文献

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(8): 11-30.
- [2] Shimada H, Shiratori T, Okazumi S, et al. Surgical outcome of patients with thoracic esophageal cancer positive for cervical lymph nodes [J]. Hepatogastroenterology, 2007, 54(73): 100-103.
- [3] Tong DK, Kwong DL, Law S, et al. Cervical nodal metastasis from intrathoracic esophageal squamous cell carcinoma is not necessarily an incurable disease [J]. J

- Gastrointest Surg, 2008, 12 (10): 1638–1645.
- [4] 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.
- [5] Isono K, Uchida Y, Watanabe H. Guidelines for clinical and pathologic studies on carcinoma of the esophagus, ninth edition[M]. Esophagus, 2004, 1(9): 61–88.
- [6] Rice TW, Blackstone EH, Rusch VW, et al. 7th edition of the AJCC cancer staging manual: esophagus and esophagogastric junction[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17 (8): 1721–1724.
- [7] Chinese Expert Group of Nonoperative Esophageal Cancer Staging. Standard clinical staging of nonoperative therapy of esophageal cancer (Draft). Chin J Radiat Oncol, 2010, 19 (3): 179–180.
- [8] Liu H, Lu L, Zhu Q, et al. Cervical nodal metastases of unresectable thoracic esophageal squamous cell carcinoma characteristics of long-term survivors after concurrent chemoradiotherapy [J]. Radiother Oncol, 2011, 99 (2): 181–186.
- [9] Li QQ, Liu MZ, Hu YH, et al. Definitive concomitant chemoradiotherapy with docetaxel and cisplatin in squamous esophageal carcinoma [J]. Dis Esophagus, 2010, 23(9): 253–259.
- [10] Li H, Zhang Y, Cai H, et al. Pattern of lymph node 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.
- [11] Chen J, Liu S, Pan J, et al. The pattern and prevalence of lymphatic spread in thoracic oesophageal squamous cell carcinoma[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2009, 36 (3): 480–486.
- [12] Christie NA, Rice TW, DeCamp MM, et al. M1a/M1b esophageal carcinoma: clinical relevance[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1999, 118 (5): 900–907.
- [13] Eloubeidi MA, Desmond R, Arguedas MR, et al. Prognostic factors for the survival of patients with esophageal carcinoma in the U.S.: the importance of tumor length and lymph node status[J]. Cancer, 2002, 95(7): 1434–1443.
- [14] Nomura M, Shitara K, Kodaira T, et al. Prognostic impact of the 6th and 7th American Joint Committee on Cancer TNM staging systems on esophageal cancer patients treated with chemoradiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 82(2): 946–952.
- [15] Li WF, Sun Y, Mao YP, et al. Proposed lymph node staging system using the international consensus guidelines for lymph node levels is predictive for nasopharyngeal carcinoma patients from endemic areas treated with intensity modulated radiation therapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013, 86(2): 249–256.
- [16] Huang W, Li B, Gong H, 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 1077 cases [J]. Radiother Oncol, 2010, 95 (2): 229–233.
- [17] Prenzel KL, Bollschweiler E, Schröder W, et al. Prognostic relevance of skip metastases in esophageal cancer[J]. Ann Thorac Surg, 2010, 90(5): 1662–1667.
- [18] Yendamuri S, Swisher SG, Correa AM, et al. Esophageal tumor length is independently associated with long-term survival[J]. Cancer, 2009, 115(3): 508–516.
- [19] Hagen P, Lanschot H. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer [J]. N Engl J Med, 2012, 366(22): 2074–2084.
- [20] Kim K, Park SJ, Kim BT, et al. Evaluation of lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the esophagus with positron emission tomography[J]. Ann Thorac Surg, 2001, 71(1): 290–294.

(编辑 王晓鹰)