

病变长度对淋巴结阴性食管癌患者的 临床病理及预后影响

邵明雯¹ 陈亮² 李红霞³ 马兰¹ 束永前¹ 刘连科¹

1. 南京医科大学第一附属医院肿瘤内科, 江苏 南京 210029;
2. 南京医科大学第一附属医院胸外科, 江苏 南京 201109;
3. 南京医科大学第一附属医院病理科, 江苏 南京 201109

[摘要] **背景与目的:** 目前肿瘤长度与食管癌的预后关系争议较大, 有关淋巴结转移阴性食管癌患者的不同病变长度与其临床病理资料的相关性及其对预后影响的研究报道很少。本研究探讨病变长度对淋巴结阴性食管癌患者的临床病理及预后影响。**方法:** 回顾性分析2008年1月—2011年12月南京医科大学第一附属医院经手术病理证实的686例淋巴结阴性食管癌患者的临床病理资料及生存时间。运用SPSS软件的决策树模型决定截点(cut-off)值。采用单因素和多因素方法分析病变长度对淋巴结阴性食管癌的预后影响。**结果:** cut-off值3 cm以上, 死亡风险明显上升。取3 cm为cut-off值, 将淋巴结阴性食管癌分为cut-off值 ≤ 3 cm及 > 3 cm两组。两组性别、发病年龄、病变位置、病理类型、组织分化的差异均无统计学意义($P > 0.05$), 而T分期差异有统计学意义($P < 0.001$), 且T分期与病变长度呈正相关($r = 0.373$)。病变长度 ≤ 3 cm的419例患者1、3和5年生存率分别为95.7%、84.4%和76.1%, 病变长度 > 3 cm的267例患者分别为88.3%、57.8%、46.5%, 两组差异有统计学意义($P < 0.001$)。分别按照病变长度及T分期进行分组, ≤ 3 cm与T₁₋₂的生存曲线重合较好, 而 > 3 cm与T₃的生存曲线也很相近。单因素和多因素预后生存分析结果显示, 病变长度为淋巴结阴性食管癌的独立预后因素($P < 0.001$)。**结论:** 食管癌的病变长度与浸润深度关系密切, 建议将病变长度纳入T分期, 且可将 ≤ 3 cm归为T₁₋₂分期, > 3 cm归为T₃分期。淋巴结阴性食管癌的病变长度是一个重要的预后因素, 可以据此区分食管癌术后的风险人群。

[关键词] 病变长度; 淋巴结阴性食管癌; 临床病理特点; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2014.11.008

中图分类号: R735.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2014)11-0846-06

Effect of tumor length on clinicopathological and prognosis of node-negative esophageal carcinoma patients SHAO Ming-wen¹, CHEN Liang², LI Hong-xia³, MA Lan¹, SHU Yong-qian¹, LIU Lian-ke¹ (1. Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing Jiangsu 210029, China; 2. Department of Thoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanjing University, Nanjing Jiangsu 210029, China; 3. Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Nanjing University, Nanjing Jiangsu 210029, China)

Correspondence to: LIU Lian-ke E-mail: liulianke@medmail.com.cn

[Abstract] **Background and purpose:** At present, the relationship between tumor length and prognosis of esophageal carcinoma patients has been a controversial topic, and there have been few studies describing the effect of tumor length on clinicopathology and prognosis of node-negative esophageal carcinoma patients. The purpose of this study was to investigate the effect of the tumor length on clinicopathology and prognosis of node-negative esophageal carcinoma patients. **Methods:** The clinicopathological characteristics and survival time of 686 node-negative esophageal carcinoma patients, confirmed by surgical pathology specimens in the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University from Jan. 2008 to Dec. 2010, were retrospectively analyzed. The optimal cut-off value was determined by decision tree model. Univariate and multivariate methods were used to analyze the prognostic factors of node-negative esophageal carcinoma patients. **Results:** In decision tree analysis, esophageal tumor length was

correlated with an increasing hazard ratio for death with a cut-off value at 3 cm. No significant differences were found in gender, onset age, lesion site and pathological type between 2 groups which were patients with tumor length ≤ 3 cm and tumor length >3 cm ($P>0.05$). The only 1 difference between 2 groups was T stage ($P<0.001$), and tumor length had a positive correlation with T stage ($r=0.373$). The 1-, 3- and 5-year survival rates of patients with tumor length ≤ 3 cm and tumor length >3 cm were 95.7%, 84.4%, 76.1% and 88.3%, 57.8%, 46.5% respectively, and the difference was statistically significant ($P<0.001$). Tumor length was significantly associated with overall survival in univariate and multivariate analyses. **Conclusion:** Tumor length has close relationship with T stage in node-negative esophageal carcinoma patients. Tumor length ≤ 3 cm could be considered as T₁₋₂ and >3 cm as T₃. Tumor length is an important prognostic factor for esophageal carcinoma patients without lymphatic metastasis.

[Key words] Tumor length; Node-negative esophageal cancer; Clinicopathological characteristics; Prognosis

食管癌是我国常见恶性肿瘤之一，根据2009年的中国癌症调查，在癌症发病中食管癌居第5位，癌症死亡中食管癌居第4位^[1]，预后很差，5年生存率仅为17%^[2]。影响食管癌的预后因素很多，病变长度为其中之一。目前有关淋巴结转移阴性食管癌患者的不同病变长度与其临床病理资料的相关性及其对预后影响的研究报道很少。本研究回顾性分析复旦大学附属肿瘤医院686例无淋巴结转移食管癌手术患者的术后病理资料以了解不同病变长度食管癌患者的临床病理及生存特点。

1 资料和方法

1.1 一般资料

收集2008年1月—2011年12月在南京医科大学附属第一医院行食管癌根治术的1 058例患者的术后病理资料，其中筛选出经病理证实无淋巴结转移及其他部位远处转移，无癌结节，且为R0切除，排除合并其他肿瘤，共686例患者入组。其中男性501例，女性185例，男女比例为2.7 : 1；平均发病年龄60.7岁，中位发病年龄60岁(37~81岁)。

1.2 研究内容

回顾性对686例食管癌患者的性别、发病年龄、病变位置、病理类型、组织分化、浸润深度等资料进行统计分析，将不同病变长度食管癌患者进行比较，并对不同病变长度的食管癌患者生存进行分析。运用SPSS软件的决策树模型，将病变长度及生存状况设为变量值，结果提示在病变长度3 cm以上，死亡风险明显

上升，因此根据决策树模型取3 cm为cut-off值(图1)。

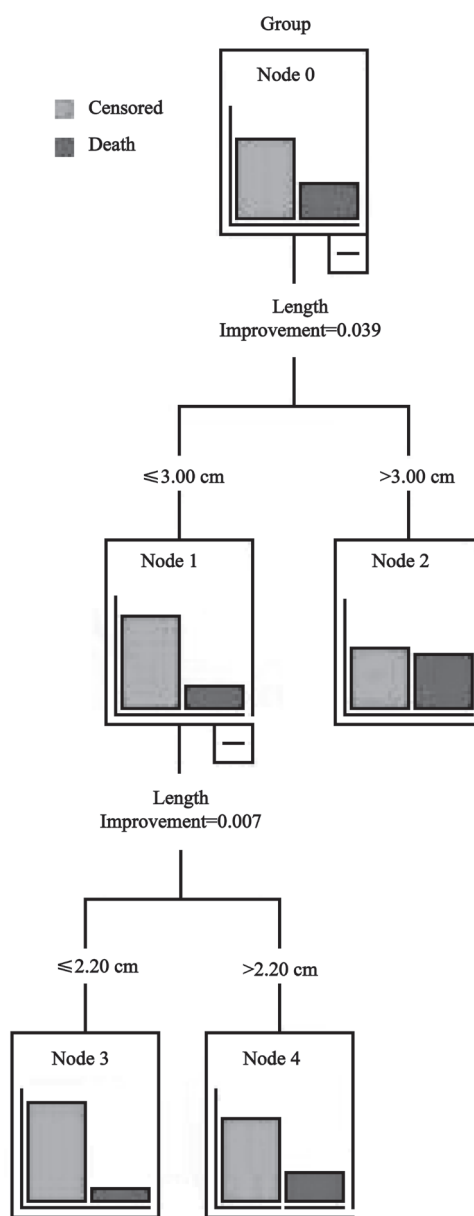


图1 长度分组的决策树

Fig. 1 Decision tree analyses based on tumor length

1.3 随访

对686例患者进行电话随访。截止于2013年12月30日,共随访627例,随访率为91%,失访的主要原因有联系方式缺失、电话错误或拒绝回答。至随访结束,627例患者中,441例仍健在或带瘤生存,186例死亡。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0版软件处理数据。计数资料采用 χ^2 检验,采用Kaplan-Meier法进行生存分析,采用log-rank非参数检验。计算生存率时规定终点事件为因食管癌引起的死亡,随访期间死于其他原因,或至随访时仍存活者计为删失数据。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床病理资料

686例食管癌患者均行食管癌根治术,病变长度均为手术后切除标本测量,平均病变长度

为3.1 cm,中位病变长度3.5 cm(0.4~8.0 cm)。参照2010年消化道肿瘤WHO组织病理学分类,其中鳞癌655例、腺癌7例、腺鳞癌3例、神经内分泌癌12例、基底细胞样鳞癌8例、肉瘤癌1例。参照2009年第7版AJCC食管癌TNM分期及食管分段,其中胸上段98例、胸中段275例、胸下段313例;浸润深度:pT₁期159例、pT₂期177例、pT₃₋₄期350例。

2.2 长度分组的截点(cut-off)值

686例患者中病变长度 ≤ 3 cm者419例,病变长度 > 3 cm者267例。

2.3 不同长度食管癌患者的临床病理资料比较

在性别、发病年龄、病变位置、病理类型、组织分化等方面,病变长度 ≤ 3 cm及 > 3 cm两组相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。仅T分期上病变长度 ≤ 3 cm及 > 3 cm两组比较差别有统计学意义($P < 0.001$)。pT₁及pT₂、pT₁及pT₃₋₄、pT₂及pT₃₋₄相比差异均有统计学意义($P < 0.001$),且T分期与病变长度相关($r = 0.373$,表1)。

表1 686例食管癌患者临床病理特征在不同病变长度的比较

Tab. 1 Characteristics of 686 patients of esophageal cancer with tumor length more or less than 3 cm

Characteristics	<i>n</i>	≤ 3 cm	> 3 cm	<i>P</i> value
Onset age/year				0.137
≤ 60	350	204	146	
> 60	336	215	121	
Gender				0.186
Male	501	298	203	
Female	185	121	64	
Lesion site				0.479
Upper and middle-thoracic	373	223	150	
Lower-thoracic	313	196	117	
Pathological type				0.572
Squamous cell carcinoma	655	398	257	
Non-squamous cell carcinoma	31	21	10	
Histologic differentiation				0.063
Well and moderate	430	251	179	
Poor	256	168	88	
T stage				< 0.001
pT ₁	159	146	13	
pT ₂	177	112	65	
pT ₃₋₄	350	161	189	

2.4 生存分析

419例患者中病变长度 ≤ 3 cm者1、3、5年生存率分别为95.7%、84.4%、76.1%,267例病变长度 > 3 cm者分别为88.3%、57.8%、46.5%,两组差异有统计学意义($P < 0.001$,图2)。对病

变长度进行划分, ≤ 1 、1~2、2~3、3~4、4~5和 > 5 cm的5年生存率分别为93.5%、84.0%、66.3%、49.2%、46.4%和43.2%(图3)。将686例患者分为pT₁₋₂及pT₃₋₄两组,分别进行病变长度 ≤ 3 cm及 > 3 cm的生存比较,结果提示两组比

较差异均有统计学意义($P < 0.001$, $P < 0.001$, 图4)。将686例患者分别按照病变长度及T分期进行分组,发现 ≤ 3 cm与 T_{1-2} 的生存曲线重合性较好,而 > 3 cm与 T_3 的生存曲线也很相近(图2)。

对686例淋巴结阴性食管癌患者的性别、发病年龄、病变位置、组织学分化、病变长度、T分期、脉管癌栓、神经侵犯等参数进行影响预后的单因素分析,结果提示性别($P = 0.006$)、

病变长度($P < 0.001$)、T分期($P < 0.001$)为食管癌患者的预后影响因素。将单因素分析中可能影响预后的因素,性别、病变长度、浸润深度纳入多因素分析,经COX逐步回归,结果显示性别($P = 0.009$)、病变长度($P < 0.001$)、T分期($P = 0.001$)均是淋巴结阴性食管癌患者的独立预后因素(表2)。

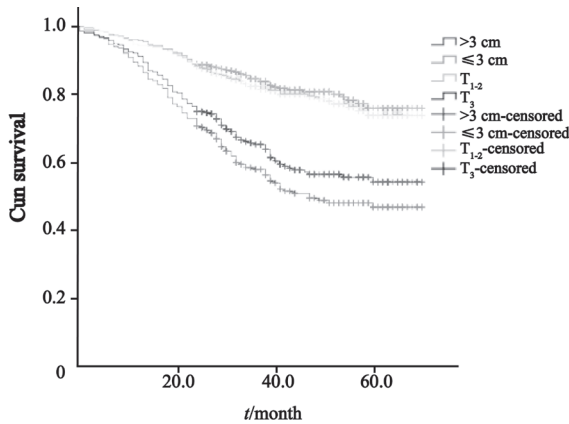


图2 ≤ 3 cm、 > 3 cm及 pT_{1-2} 、 pT_3 共4组的Kaplan-Meier生存曲线

Fig. 2 Kaplan-Meier survival curves in esophageal carcinoma patients comparing tumor length more or less than 3 cm and pT_{1-2} or pT_3

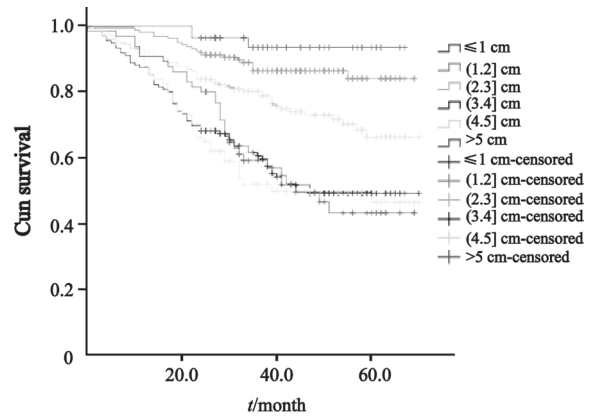


图3 根据每cm病变长度划分分组的Kaplan-Meier生存曲线
Fig. 3 Kaplan-Meier survival curves in esophageal carcinoma patients comparing tumor length in 1 cm increments

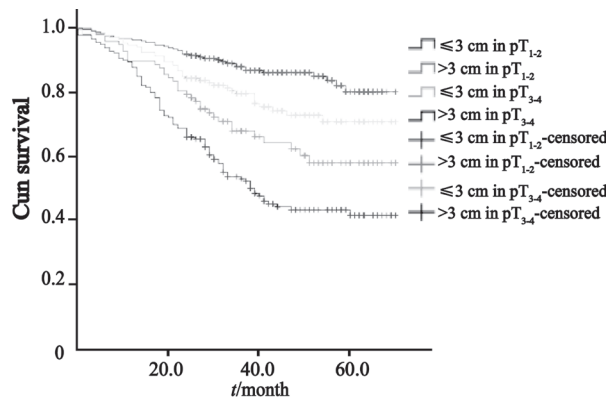


图4 pT_{1-2} 及 pT_{3-4} 中病变长度 ≤ 3 cm和 > 3 cm组的Kaplan-Meier生存曲线

Fig. 4 Kaplan-Meier survival curves in esophageal carcinoma patients assessed as pT_{1-2} and pT_{3-4} , comparing tumor length more or less than 3 cm

表2 686例淋巴结阴性食管癌患者预后的COX回归分析

Tab. 2 Multivariate analysis of prognostic factors for survival using COX regression

	B	SE	Wald	95%CI	Sig.	Exp (B)
Tumor length	1.000	0.150	44.564	2.027-3.646	0.000	2.718
T stage	0.520	0.153	11.585	1.247-2.268	0.001	1.682
Gender	-0.461	0.177	6.801	0.446-0.892	0.009	0.630

3 讨 论

近年有些报道讨论了食管癌病变长度与临床病理参数及预后的关系, 但是各报道的cut-off值不尽相同, 有2^[3]、3^[4]和4 cm^[5]等。另外, 其取cut-off值的方法也各不相同, 有取中位病变长度的^[4], 还有利用ROC曲线取值的^[5]。本文利用SPSS软件的回归树检验, 将病变长度及生存状况设为变量值, 结果提示3 cm是死亡风险率上升的cut-off值, 因此取3 cm为cut-off值在本文对于死亡风险的判断更为有利, 此cut-off值的获取方法与Gaur等^[3]、Wang等^[6]报道相似。

病变长度、浸润深度、淋巴结转移及TNM分期是食管癌的重要病理特征, 食管癌的肿瘤长度与浸润深度、淋巴结转移及TNM分期的关系在文献中有较多的争议。Feng等^[5]研究中将食管癌的病变长度分为 ≤ 4 cm和 >4 cm两组, 在不同长度的两组中淋巴结转移率差异无统计学意义($P=0.119$), 而T分级差异有统计学意义($P=0.001$)。Wu等^[4]则将食管癌的病变长度分为 ≤ 3 cm和 >3 cm两组, 结果显示淋巴结转移率、T分级及TNM分期在两组不同病变长度中差异均有统计学意义($P<0.001$ 、 $P<0.001$ 和 $P<0.001$)。Yendamuri等^[7]建议应该在现行的食管癌分期系统中考虑进病变长度因素, 并为进一步治疗定义出高风险人群。本文选取手术后病理证实无淋巴结转移、无远处转移的食管癌患者为研究对象, 排除淋巴结转移及TNM分期对病变长度与浸润深度关系干扰, 本组结果显示淋巴结阴性食管癌患者的病变长度与浸润深度呈正相关关系($P<0.001$), 即随着浸润深度加深, 病变长度增加。目前食管的分期依据2009年第7版AJCC食管癌TNM分期标准, 主要根据食管癌病变的浸润深度、淋巴结转移、组织分化及病变位置进行分期, 并没有把食管癌的长度考虑入分期系统。而肺癌、肝癌等实质性脏器肿瘤是将肿瘤大小纳入T分期, 本研究鉴于食管癌病变长度与浸润深度高度的正相关关系,

建议可将食管癌病变长度纳入T分期, 且将686例患者分别按照病变长度及T分期进行分组, 发现 ≤ 3 cm与 T_{1-2} 的生存曲线重合性较好, 而 >3 cm与 T_3 的生存曲线也很相近, 因此我们有理由认为可将 ≤ 3 cm归为 T_{1-2} 分期, >3 cm归为 T_3 分期, 然而再继续划分有赖于更大的样本量和更长的随访时间。本文对不同长度下食管癌患者的性别、年龄、分化、位置等资料进行分析, 差异均无统计学意义, 这与Feng等^[5]、Griffiths等^[2]报道基本相似, 仅Feng等^[5]报道年龄存在差异, 可能与他是将老年(>70 岁)患者再划分为 ≤ 75 岁及 >75 岁有关。

影响食管癌患者预后的因素有很多, 淋巴结的转移状况、浸润深度及总的TNM分期是强的独立预后因素, 这一点是广泛公认的^[8-9]。然而肿瘤长度与食管癌的预后关系争论较大, Tachibana等^[10]分析了129例食管鳞癌患者, 结果提示病变长度与生存相关, 但在多因素生存分析中并不是独立的预后因素, Bollschweiler等^[11]的研究也得到类似的结论, 然而Gaur等^[2]研究则表明在老年食管癌患者中病变长度是重要的预后指标, 且是独立的预后因素($P=0.036$)。目前对食管癌病变长度与预后的影响的国内研究较少, 本文通过对中国686例手术切除无淋巴结转移食管癌患者(以局限期为主)的病变长度与预后进行分析, 病变长度 ≤ 3 cm的患者1、3和5年生存率分别为95.7%、84.4%、76.1%, 病变长度 >3 cm患者分别为88.3%、57.8%、46.5%, 随着长度的每增加1 cm, 其5年生存率下降。多因素生存分析也提示病变长度为食管癌患者的独立预后因素。本文进一步对 T_{1-2} 组及 T_{3-4} 组分别进行生存分析, 结果两组在病变长度 ≤ 3 cm及 >3 cm生存差异均有统计学意义($P<0.001$), 而Song等^[12]仅对 pT_{1-2} 进行分析, 结果 >3 cm为独立的预后因素。

总之, 食管癌的病变长度与浸润深度有正相关关系, 建议将病变长度纳入T分期, 且可将 ≤ 3 cm归为 T_{1-2} 分期, 将 >3 cm归为 T_3 分期。食管癌的病变长度是一个重要的预后因素, 可以据此以区分出食管癌术后的高风险人群。

[参 考 文 献]

- [1] 陈万青, 张思维, 郑荣寿, 等. 中国肿瘤登记地区2009年恶性肿瘤发病和死亡分析 [J]. 中国肿瘤, 2013, 22(1): 1-12.
- [2] GRIFFITHS E A, BRUMMELL Z, GORTHI G, et al. Tumor length as a prognostic factor in esophageal malignancy: univariate and multivariate survival analysis [J]. J Surg Oncol, 2006, 15(4): 258-267.
- [3] GAUR P, SEPEI B, HOFSTETTER W L, et al. Endoscopic esophageal tumor length [J]. Cancer, 2011, 117(1): 63-69.
- [4] WU N, PANG L W, CHEN Z M, et al. Tumor length is an independent prognostic factor of esophageal squamous cell carcinomas [J]. Chin Med J, 2012, 125(24): 4445-4448.
- [5] FENG J F, HUANG Y, ZHAO Q. Tumor length in elderly patients with esophageal squamous cell carcinoma: Is it a prognostic factor? [J]. Ups J Med Sci, 2013, 118(3): 145-152.
- [6] WANG B Y, LIU C Y, LIN C H, et al. Endoscopic tumor length is an independent prognostic factor in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(7): 2149-2158.
- [7] YENDAMURI S, SWISHER S G, CORREA A M, et al. Esophageal tumor length is independently associated with long-term survival [J]. Cancer, 2009, 115(3): 508-516.
- [8] PEYRE C G, HAGEN J A, DEMEESTER S R, et al. The number of lymph nodes removed predicts survival in esophageal cancer: an international study on the impact of extent of surgical resection [J]. Ann Surg, 2008, 248(4): 549-556.
- [9] WIJNHOFEN B P, TRAN K T, ESTERMAN A, et al. An evaluation of prognostic factors and tumor staging of resected carcinoma of the esophagus [J]. Ann Surg, 2007, 245(5): 717-725.
- [10] TACHIBANA M, KINUGASA S, DHAR D K, et al. Prognostic factors after extended esophagectomy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus [J]. J Surg Oncol, 1999, 72(2): 88-93.
- [11] BOLLSCHWEILER E, BALDUS S E, SCHRÖDER W, et al. Staging of esophageal carcinoma: length of tumor and number of involved regional lymph nodes. Are these independent prognostic factors? [J]. J Surg Oncol, 2006, 94(5): 355-363.
- [12] SONG Z, WANG J, LIN B, et al. Analysis of the tumor length and other prognosis factors in pT₁₋₂ node-negative esophageal squamous cell carcinoma in a Chinese population [J]. World J Surg Oncol, 2012, 10: 273.

(收稿日期: 2014-03-28 修回日期: 2014-07-20)

《中国癌症杂志》2015年征订启事

《中国癌症杂志》是由国家教育部主管、复旦大学附属肿瘤医院主办的全国性肿瘤学术期刊, 读者对象为从事肿瘤基础、临床防治研究的中高级工作者。主要报道内容: 国内外研究前沿的快速报道、专家述评、肿瘤临床研究、基础研究、文献综述、学术讨论、临床病理讨论、病例报道、讲座和简讯等。《中国癌症杂志》已入选中文核心期刊、中国科技核心期刊及全国肿瘤类核心期刊, 并为中国科技论文统计源期刊, 先后被“中国期刊网”、“万方数据——数字化期刊群”和“解放军医学图书馆数据库(CMCC)”等收录。

《中国癌症杂志》为月刊, 大16开, 80页铜版纸(随文彩图), 每月30日出版, 单价10元, 全年120元。国际标准刊号1007-3639, 国内统一标准刊号CN31-1727/R, 邮发代号4-575。

读者可在当地邮局订阅, 漏订者可直接向本刊编辑部订阅。

也欢迎广大作者来稿。

主 编: 沈镇宙

联系地址: 上海市东安路270号复旦大学附属肿瘤医院内

《中国癌症杂志》编辑部

邮 编: 200032

电 话: 021-64188274; 021-64175590 × 83574

网 址: www.china-oncology.com

电子邮件: zgazz@163.com