临床研究 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001381

食管癌根治术后生存状态的 5 年随访研究

李林峻，张　诚，张　敏，陈　丹，吴庆琛，蒋迎九，李　强
（重庆医科大学附属第一医院胸心外科，重庆　400016）

【摘　要】目的：了解食管癌根治术后生存状态，探索影响预后的相关因素，明确消化道重建方式对预后的影响。**方法**：以我科 2007 至 2008 年期间 104 例食管癌根治术后患者为研究对象，随机分为管状胃代食管组（narrow gastric tube，NGT，n=52）和全胃代食管组（whole stomach，WS，n=52）；调查研究采用问卷形式，问卷的设计和制定均参照欧洲癌症研究与治疗组织（European Organization for Research and Treatment of Cancer，EORTC）生活质量调查 QLQ-C30 量表及 QLQ-OES18 食管癌专用量表，分别以术后 3 个月、6 个月、1 年、2 年、3 年、4 年、5 年进行随访。纳入年龄、性别、吸烟、饮酒、并发症、TNM 分期、淋巴结状态、消化道重建方式 8 个因素进行分析；采用 Life Tables 法、Kaplan-Meier 法进行生存分析，Log Rank 检验、Cox 模型回归分析筛选影响预后的相关因素。**结果**：①术后第 1、3、5 年累积生存率分别为 89%、52%、35%，中位生存时间 39.60 个月；②采用后退法（Back：LR）多因素 Cox 回归分析显示：保留在模型的因素为消化道重建方式（RR=1.798，95%CI=1.084~2.983，P=0.023）；淋巴结状态（RR=3.532，95%CI=1.569~7.951，P=0.002）；TNM 分期（P=0.010）是影响食管癌预后因素。**结论**：淋巴结状态、TNM 分期、消化道重建方式是影响预后的危险因素，管状胃代食管的手术方式可改善患者预后。

【关键词】食管癌术后；生存分析；随访研究；生存状态
【中图分类号】R655.4　　**【文献标志码】**A　　**【收稿日期】**2016-04-02

作者介绍：李林峻，Email：boy_cy2011@yeah.net，
研究方向：食管癌及发病机制。
通信作者：张　诚，Email：376724321@qq.com
基金项目：重庆市卫生局重点资助项目（编号：20121015）。
优先出版：http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20170630.1049.052.html
（2017-06-30）

参　考　文　献

[1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南（2013 年版）[J]. 中华糖尿病杂志，2014，6(7)：447-498.
[2] 周北凡. 我国成人体重指数和腰围对相关疾病危险因素异常的预测价值：适宜体重指数和腰围切点的研究[J]. 中华流行病学杂志，2002，23(1)：5-10.
[3] 钱荣立. 关于糖尿病的新诊断标准与分型[J]. 中国糖尿病杂志，2000，8(1)：5-6.
[4] 吴以岭. 消渴病从脾论治探讨[J]. 中医杂志，2002，43(6)：410-411.
[5] 陈霞波，龚文波，周　开，等. 益气化浊法治疗肥胖 2 型糖尿病的研究[J]. 世界中西医结合杂志，2010，5(11)：989-990.
[6] 牟晓华，王家琳. 肥胖型 2 型糖尿病胰岛素抵抗机制及治疗研究[J]. 中医药临床杂志，2015，27(8)：1063-1066.
[7] 苏定冯. 心血管药理学[M]. 北京：科学出版社，2001：202.
[8] 王本祥. 现代中药药理学[M]. 天津：科学技术出版社，1997：882-887.
[9] 赵　轩，高彦彬. 改善胰岛素抵抗的单味中药成分和机制研究[J]. 世界中医药，2013，8(7)：840-843.
[10] 徐　业，李　斌，吴　敏. 中药复方治疗代谢综合征随机对照试验的 Meta 分析[J]. 新中医，2015，47(2)：235-237.
[11] 郝明芬，范　颖，李　新，等. 基于胰腺胰岛素及其受体变化探讨黄芪葛根配伍调节糖尿病大鼠血糖的交互作用[J]. 中国中医基础医学杂志，2015，21(10)：1245-1247.
[12] 李　晓，张佳琪，王　雪，等. 黄芪对饮食诱导肥胖大鼠脂肪蓄积及瘦素抵抗的影响[J]. 中华中医药杂志，2016，31(3)：833-837.
[13] 黄聪亮，郑佳俐，李凤林，等. 茯苓多糖对Ⅱ型糖尿病小鼠降糖作用研究[J]. 食品研究与开发，2016，37(4)：21-25.
[14] Lu SS，Yu YL，Zhu HJ，et al. Berberine promotes glucagonlike peptide-1(7-36) amide secretion in streptozotocin in duced diabetic rats[J]. J Endocrinol，2009，200(2)：159-165.
[15] Yin J，Xing H，Ye J. Efficacy of berberine in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Metabolism，2008，57(5)：712-717.
[16] Kolterman OG，Kim DD，Shen L，et al. Pharmacokinetics，pharmacodynamics，and safety of exenatide in patient with type 2 diabetes mellitus[J]. Am J Health Syst Pharm，2005，62(2)：173-181.
[17] 葛均波，徐永健. 内科学[M]. 北京：人民卫生出版社，2013：749.

（责任编辑：冉明会）

Survival status of patients with esophageal cancer after esophagectomy: a five-year follow-up study

Li Linjun, Zhang Cheng, Zhang Min, Chen Dan, Wu Qingchen, Jiang Yingjiu, Li Qiang

(Department of Cardiothoracic Surgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】***Objective***: To focus on the long-term survival in patients after esophagectomy for cancer and to compare the different methods of reconstruction. ***Methods***: In a prospective randomized single-center study from 2007 to 2008, 104 patients undergoing esophageal resection were double-blindly randomly divided into experimental group (52 cases) who received the esophageal reconstruction with the narrow gastric tube (NGT) and control group (52 cases) who received the esophageal reconstruction with the whole stomach (WS). A questionnaire in reference to the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 and the QLQ-OES18 was administered at 3 weeks, 6 months, 1 year, 2 years, 3 years, 4 years and 5 years after surgery. Clinical data were collected prospectively, and follow-up was performed regularly. Eight factors including age, sex, smoking, drinking, complications, TNM staging, lymph node metastasis and methods of reconstruction were analyzed. The method of Life Tables, Kaplan-Meier, Log Rank and Cox were used. ***Results***: The cumulative survival at 1, 3, 5 years after surgery was 89%, 52% and 35%, respectively. The median survival was 39.6 moths. Methods of reconstruction (RR=1.798, 95%CI=1.084 to 2.983, P=0.023), lymph node metastasis (RR=3.532, 95%CI=1.569 to 7.951, P=0.002) and TNM staging (P=0.010) are factors influencing patients' survival. ***Conclusion***: Narrow gastric tube reconstruction after oncologic esophagectomy leads to a better survival. TNM staging and lymph node metastasis are independent factors influencing survival.

【Key words】esophagectomy; survival analysis; follow-up; survival status

食管癌是威胁人类健康的高发恶性肿瘤之一，目前根治性切除是早期食管癌的首选治疗方法[1]，然而食管癌因部位不同选择手术方式较多，目前尚无统一的手术标准，影响食管癌预后相关因素未彻底明确。近年来食管癌术后生活质量、预后状况备受关注，但总体预后仍未得到明显改善。淋巴结转移、TNM 分期是目前评价肿瘤患者预后的重要指标[2]，积极探索其他影响食管癌预后的相关因素有利于患者长期生存。本文通过对食管癌术后患者长期随访研究，了解患者生存状态，采用 Cox 模型进行相关因素综合分析，探讨影响食管癌患者的预后因素，以期提高患者术后生存率。

1 对象与方法

1.1 研究对象

以我科 2007 至 2008 年期间 104 例已行食管癌根治手术的患者为研究对象。其中男性 78 例，年龄 44~74 岁[(59.74 ± 6.70)岁]，女性 26 例，年龄 45~74 岁[(62.65 ± 6.71)岁]，平均年龄 59.25 岁。根据国际抗癌联盟(International Union Against Cancer, UICC)食管癌 TNM 分期标准，进行食管癌分期[3]。消化道重建方式采用管状胃代食管及全胃代食管，研究设计采用随机对照双盲原则，入选对象以信封法随机分为管胃组和全胃组，各 52 例。2 组患者年龄、性别、术前进食情况、肺功能、肿瘤部位、病理类型、临床病理分期等情况差异无统计学意义[4](P>0.05)。

入组对象要求：术前充分评估，肿瘤未转移，可行手术切除；患者术前均未行放化疗等治疗；患者本人或家属对调查问卷理解与反馈无困难；术后均入 ICU 监护治疗，给予相同肠内营养或静脉营养支持；术后行标准多西他赛+铂类方案化疗。

1.2 方法

1.2.1 调查方法 调查以问卷形式进行，问卷的设计和制定均参照欧洲癌症研究与治疗组织(European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC)生活质量调查 QLQ-C30 量表及 QLQ-OES18 食管癌专用量表[5]。采用电话随访或当面随访，分别于术后 3 周、6 个月、1 年、2 年、3 年、4 年、5 年进行随访。调查人员不参与临床治疗及护理。

1.2.2 手术方法 所有研究对象均行食管癌根治及幽门成形术。经食管床路径吻合，并用纵隔胸膜固定于食管床。中上段食管癌行颈部手工吻合，中下段食管癌采用胸内器械吻合。全胃组行全胃代食管手术，游离胃后与食管残端吻合。管胃组均自幽门上 2~3 cm 处起始，使用切割缝合器沿小弯与大弯平行切开直至胃底制成顺行管状胃(保留胃右动脉幽门管分支)，管状胃内径 30~40 mm，行管状胃食管残端吻合。所有患者均采用 2 和(或)3 野淋巴结清扫。

1.2.3 影响食管癌预后因素 查阅相关文献资料[6-7]，根据研究目的，纳入 8 个分析因素，分别为：年龄、性别、吸烟、饮酒、并发症、TNM 分期、淋巴结状态(是否转移)、消化道重建方式(管状胃与全胃代食管)。影响食管癌预后因素及变量数量化(表 1)。

表 1 影响食管癌预后因素及变量数量化

Tab.1 Factors influencing survival after oncologic esophagectomy and variable quantification

变量	例数	赋值	变量	例数	赋值
生存状态			TNM分期[a]		
生存(失访)	36	0	0、Ⅰ	13	0
死亡	68	1	Ⅱa	45	1
吸烟			Ⅱb	29	2
是	44	1	Ⅲ、Ⅳ	17	3
否	60	0	年龄		
消化道重建方式			<60 岁	45	1
管状胃	52	1	≥60 岁	59	0
全胃	52	0	淋巴结状态(是否转移)		
饮酒			是	36	1
是	27	1	否	68	0
否	77	0	并发症		
性别			是	46	1
男	78	1	否	58	0
女	26	0			

注：a，设为哑变量

1.3 统计学处理

数据采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析。生存过程描述：采用寿命表法及 Kaplan-Meie 生存曲线法，采用 Log-Rank 检验。各因素分析采用 Cox 比例风险模型。检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 随访结果及生存状态

本研究观察终点为术后第 5 年(60 个月)，死亡作为终点事件，失访和随访结束作为截尾处理。生存时间从手术日算起，测量单位为月。随访至第 5 年，104 例患者中 1 人失访，随访率为 99%。术后 5 年内累计死亡 68 人(其中 1 人死于交通意外)，主要死亡原因为肿瘤局部复发或远处转移。Life Tables 法计算术后第 1、3、5 年累积生存率分别为 89%、52%、35%，中位生存时间 39.60 个月(图 1)。

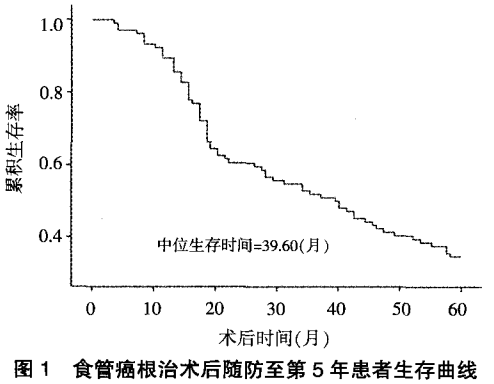


图 1 食管癌根治术后随防至第 5 年患者生存曲线

Fig.1 Survival after oncologic esophagectomy at 5 years after surgery

管状胃代食管与全胃代食管 5 年生存率分别为 42%、27%[Log Rank(Mantel-Cox)，χ^2=5.935，P=0.018]，中位生存时间分别为 52.20、18.90 个月(图 2)。无淋巴结转移与有淋巴结转移 5 年生存率分别为 50%、6%[Log Rank(Mantel-Cox)，χ^2=42.551，P=0.000]，中位生存时间分别为 60.00、17.10 个月。0、Ⅰ、Ⅱa、Ⅱb、Ⅲ、Ⅳ期患者 5 年累积生存率分别为 77%、47%、17%和 0%(P=0.000)，中位生存时间分别为 60.00、57.30、21.30、15.30 个月。

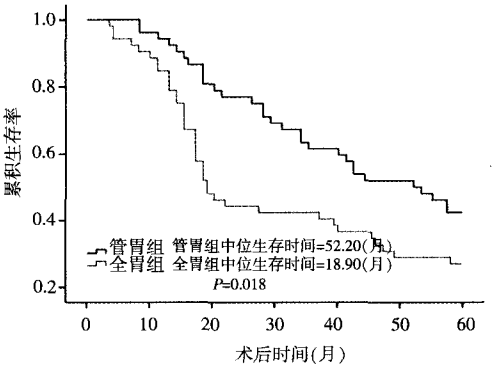


图 2 管状胃与全胃代食管术后第 5 年累积生存率比较

Fig.2 Comparison of 5-year survivals between NGT group and WS group

2.2 影响预后因素分析

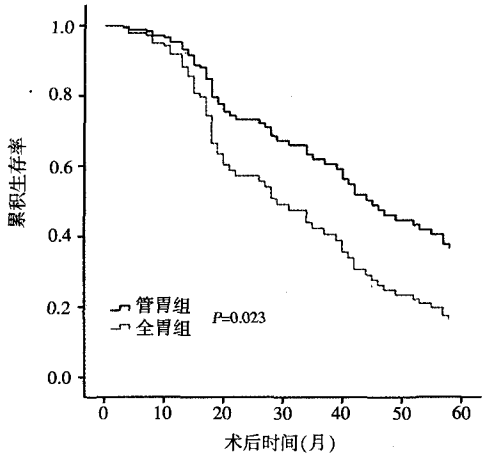
2.2.1 影响预后单因素分析 影响食管癌预后单因素 Cox 回归分析结果见表 2。Cox 回归分析显示：消化道重建方式(RR=0.562，95%CI=0.333~0.950，P=0.032)、淋巴结状态(RR=2.776，95%CI=1.400~5.501，P=0.003)、TNM 分期(RR=2.013，95%CI=1.365~2.969，P=0.000)差异有统计学意义(P<0.05)。而年龄(RR=1.622，95%CI=0.937~2.805，P=0.084)、性别(RR=0.920，95%CI=0.455~1.859，P=0.816)、吸烟(RR=0.972，95%CI=0.514~1.836，P=0.930)、饮酒(RR=1.059，95%CI=0.535~2.097，P=0.869)、并发症(RR=1.125，95%CI=0.679~1.867，P=0.647)的相关性无统计学意义(P>0.05)。

表 2 影响食管癌预后单因素 Cox 回归分析

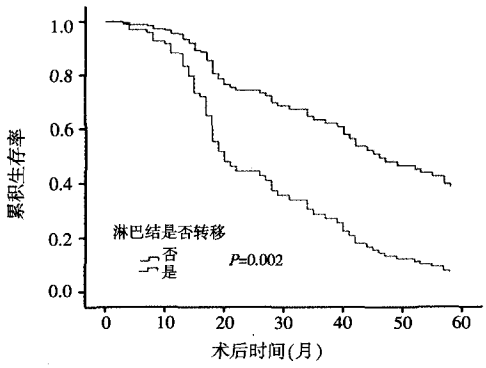
Tab.2 Cox univariate regression analysis of the prognostic factors after oncologic esophagectomy

变量	B	SE	Waldχ^2	$Sig.$	Exp(B)	95%CI	
						下限	上限
淋巴结状态	1.021	0.349	8.554	0.003	2.776	1.400	5.501
性别	−0.084	0.359	0.054	0.816	0.920	0.455	1.859
吸烟	−0.029	0.325	0.008	0.930	0.972	0.514	1.836
年龄	0.483	0.280	2.989	0.084	1.622	0.937	2.805
饮酒	0.057	0.349	0.027	0.869	1.059	0.535	2.097
并发症	0.118	0.258	0.209	0.647	1.125	0.679	1.867
TNM分期	0.700	0.198	12.465	0.000	2.013	1.365	2.969
消化道重建方式	−0.576	0.268	4.621	0.032	0.562	0.333	0.950

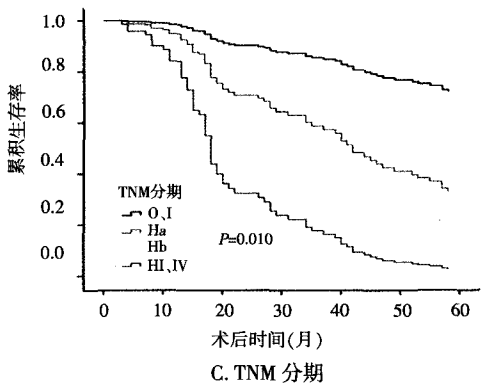
2.2.2 影响预后多因素分析 采用后退法(Back：LR)Cox 回归分析显示：保留在模型的因素为消化道重建方式(RR=1.798，95%CI=1.084~2.983，P=0.023)、淋巴结状态(RR=3.532，95%CI=1.569~7.951，P=0.002)。TNM 分期(P=0.010)是影响食管癌预后的危险因素(图 3，表 3)。



A. 消化道重建方式（管状胃与全胃）



B. 淋巴结状态



C. TNM 分期

图 3　影响食管癌患者预后因素

Fig.3　Factors influencing survival after oncologic esophagectomy

3　讨　论

食管癌的治疗经过多年来的探索及尝试，其长期生存率仍较低，总体 5 年生存率不超过 10%[2]。本研究食管癌根治术后 5 年累积生存率为 35%，中位生存时间为 39.60 个月，比 Rice 等[2]研究 5 年生存率（可达 42%）结果偏低，可能与样本量偏少有关。104 例患者中，2 例围手术期死于并发症，1 例死于交通意外，大部分患者死亡主要死因是肿瘤的局部复发或转移。

近年来食管癌患者的生活质量及生存率得到重视，类似研究较多，但影响食管癌预后因素较多，且多为单因素分析，缺乏多因素下综合评定，采用 Cox 模型进行相关因素分析，有效地控制混杂因素，能较好地筛选出影响预后因素，同时反映各个因素对预后影响的程度[8]。

管状胃代食管近年来得到广泛的研究及应用。本资料采用管状胃代食管与全胃代食管对比研究，随访至第 5 年，单因素及多因素分析均证实管状胃代食管能改善患者生存率。管胃与全胃代食管生存率分别为 42%、27%，差异有统计学意义（P=0.018）。这可能与管状胃代食管能提高患者生活质量、降低肿瘤复发转移有关。食管癌手术创面大，术后并发症多，患者术后需长期面临胃部不适、恶心、反酸等不良反应，给患者造成一系列情绪反应。长期处于负面情绪下，不但降低患者生活质量，而且促进肿瘤复发、转移[9]，影响患者生存。然而采用管状胃代食管的食管癌切除患者与全胃代食管患者相比，管状胃术后反流性食管炎、胸胃综合征少[4]，具有体力恢复快，反酸、恶心症状轻等优点，管状胃能提高患者术后生活质量[10]，从而显著提高患者术后生存率。

表 3　影响食管癌预后多因素 Cox 回归分析

Tab.3　Cox multivariate regression analysis of the prognostic factors after oncologic esophagectomy

变量	*B*	*SE*	Waldχ^2	*Sig.*	Exp(*B*)	95%*CI*	
						下限	上限
淋巴结状态	1.262	0.414	9.291	0.002	3.532	1.569	7.951
TNM分期			11.386	0.010			
TNM分期（1）	−2.090	0.726	8.275	0.004	0.124	0.030	0.514
TNM 分期（2）	−0.997	0.477	4.371	0.037	0.369	0.145	0.940
TNM 分期（3）	−0.918	0.356	6.654	0.010	0.399	0.199	0.802
消化道重建方式	0.587	0.258	5.157	0.023	1.798	1.084	2.983

胸下段食管淋巴结腹腔转移率为43.8%，腹部淋巴结常转移至胃及胃小弯淋巴结，胃小弯组织送检淋巴结阳性率高达 27.60%[11]。管状胃制作中，自幽门上 2~3 cm 处起始，使用切割缝合器沿小弯与大弯平行至胃底切除胃小弯及贲门，制成顺行管状胃，小弯侧淋巴结得到更彻底的清除，降低术后肿瘤复发与转移的机会。长期随访可知，管状胃代食管不仅可以改善患者生活质量，同时提高患者术后生存率。

淋巴结是否转移是预测患者预后的重要指标[12]，淋巴结转移及转移数量直接影响患者肿瘤复发与转移，严重影响预后及生存。本研究单因素及多因素分析中，也均发现淋巴结是影响预后的因素。有淋巴结转移死亡风险比无淋巴结转移增加 3.532 倍。无淋巴结转移患者 5 年生存率为 50%，明显优于有淋巴结转移患者生存率 6%。因此，早期发现并得到及时治疗可提高食管癌患者生存率，但食管癌患者得到明确诊断时大部分已有淋巴结转移。因此在临床工作中，食管癌的治疗重点仍在早期发现。针对食管癌高发地区和有食管癌高危因素的人群，定期筛查尤为重要，可以达到早发现的目的，以提高患者治愈率[13]。

肿瘤 TNM 分期是以肿瘤浸润深度、淋巴结转移以及有无远处转移为依据，反映肿瘤的生物学特性[3]。在单因素及多因素分析中均得到统计学支持。本研究发现 TNM 分期中：0、Ⅰ、Ⅱa、Ⅱb、Ⅲ、Ⅳ期患者 5 年累积生存率分别为 77%、47%、17%和 0%。由此可见，食管癌根治术后的预后生存状况很大程度上取决于患者分期，早期诊断治疗尤为重要。本研究中，患者年龄、性别、吸烟、饮酒及并发症差异无统计学意义，但并不代表对预后无影响，可能与本研究样本量偏小有关。当然影响食管癌患者的预后因素还有很多，本研究未一一涉及。

总之，淋巴结状态、TNM 分期、消化道重建方式是影响预后的危险因素，管状胃代食管的手术方式可改善患者预后，值得进一步推广。

参 考 文 献

[1] Tomaszek S, Cassivi SD. Esophagectomy for the treatment of esophageal cancer[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2009, 38(1): 169-181.

[2] Rice TW, Rusch VW, Apperson-Hansen C, et al. Worldwide esophageal cancer collaboration[J]. Dis Esophagus, 2009, 22(1): 1-8.

[3] Wittekind C. 2010 TNM system: on the 7th edition of TNM classification of malignant tumors[J]. Pathologe, 2010, 31(5): 331-332.

[4] Zhang C, Wu QC, Hou PY, et al. Impact of the method of reconstruction after oncologic oesophagectomy on quality of life--a prospective, randomised study[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2011, 39(1): 109-114.

[5] Blazeby JM, Conroy T, Hammerlid E, et al. Clinical and psychometric validation of an EORTC questionnaire module, the EORTC QLQ-OES18, to assess quality of life in patients with oesophageal cancer[J]. Eur J Cancer, 2003, 39(10): 1384-1394.

[6] Kobayashi T, Teruya M, Kishiki T, et al. Inflammation-based prognostic score and number of lymph node metastases are independent prognostic factors in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Dig Surg, 2010, 27(3): 232-237.

[7] Ooki A, Yamashita K, Kobayashi N, et al. Lymph node metastasis density and growth pattern as independent prognostic factors in advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. World J Surg, 2007, 31(11): 2184-2191.

[8] Zhang MJ. Cox proportional hazards regression models for survival data in cancer research[J]. Cancer Treat Res, 2002, 113: 59-70.

[9] Scarpa M, Valente S, Alfieri R, et al. Systematic review of health-related quality of life after esophagectomy for esophageal cancer[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(42): 4660-4674.

[10] 李林峻，吴庆琛，张 诚，等. 食管癌切除不同消化道重建方式术后患者生活质量对比分析[J]. 中华医学杂志，2013，93(35)：2790-2793.

[11] Isono K, Sato H, Nakayama K. Result of a nationwide study on the three-field lymph node dissection of esophageal cancer[J]. Oncology, 1991, 48(5): 411-420.

[12] Hölscher AH, Bollschweiler E, Bumm R, et al. Prognostic factors of resected adenocarcinoma of the esophagus[J]. Surgery, 1995, 118(5): 845-855.

[13] Ganesh B, Talole SD, Dikshit R. Tobacco, alcohol and tea drinking as risk factors for esophageal cancer: a case-control study from Mumbai, India[J]. Cancer Epidemiol, 2009, 33(6): 431-434.

（责任编辑：冉明会）