DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.24.018
第26卷第24期 第三军医大学学报 Vol. 26, No. 24
2004年12月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Dec. 2004

文章编号:1000-5404(2004)24-2215-03

论著

术前放疗对食管癌治疗效应的临床病理分析

庞学利[1],阎晓初[2],钟元培[1] (第三军医大学西南医院:[1]肿瘤科,[2]病理科,重庆 400038)

提 要:目的 探讨食管癌术前放疗后组织病理学改变及其临床意义。方法 28例接受术前放射治疗40 Gy及同期临床条件相当的28例单纯手术治疗患者,对其手术标本进行了组织病理学比较。对两组标本的肿瘤消退率、肿瘤浸润深度、肿瘤脉管侵袭率、淋巴结转移率、间质反应程度和残端病变残留情况进行比较研究。结果 术前放疗组肿瘤显著消退,肿瘤浸润深度、肿瘤脉管侵袭率均显著低于单纯手术组,间质反应在术前放疗组较单纯手术组明显,而淋巴结转移率和残端病变阳性率两组无显著性差异。结论 从组织病理学的角度观察,食管癌术前放射治疗具有显著效果。病理学的变化是否意味着生存率一定提高,有待进一步研究证实。

关键词:食管癌;放射治疗;病理变化
中图法分类号:R730.21;R730.55;R735.1 文献标识码:A

Effects of preoperative radiotherapy on the pathological changes of esophageal carcinoma

PANG Xue-li[1], YAN Xiao-chu[2], ZHONG Yuan-pei[1] ([1]Department of Oncology, [2]Department of Pathology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To observe the pathological changes of esophageal carcinoma after preoperative radiotherapy. Methods A total of 28 thoracic esophageal carcinoma patients treated with surgery following preoperative radiotherapy of 40 Gy (S+R group), and other 28 patients treated with surgery alone (S group) were studied. The pathological changes of the resected samples of these patients were analyzed and compared. In all of the cases, the tumor regression rate, infiltration depth of tumor cells, involvement rate of blood vessels and lymphatic vessels, and metastasis rate of lymph nodes and residual lesions were studied. Results The tumor regression rate in S+R group was significantly higher than that in S group, but the infiltration depth of tumor cells and involvement rate of blood vessels and lymphatic vessels in S+R group were significantly lower than those in S group. The stromal reaction in S+R group was stronger than that in S group. There was no significant difference in metastasis positive rate of lymph nodes and residual lesions between the two groups. Conclusion Preoperative radiotherapy has obvious effect on the treatment of esophageal carcinoma from the view of pathological changes. However, further studies should be conducted on whether the pathological changes mean the improvement of survival rate or not.

Key words: esophageal carcinoma; radiotherapy; pathological change

食管癌是最常见的恶性肿瘤之一,预后较差,虽然近年来治疗技术取得了很大进步,但其5年生存率仍只有10%~20%。治疗失败的主要原因为局部复发和/或远处转移。探讨提高食管癌治疗效果的有效手段和技术方法是临床面临的重要挑战。目前有研究证实术前放疗和/或化疗加手术的综合治疗,能够提高食管癌的局部控制率和生存率[1~3],但也存在不同意见[4,5]。我们对放疗加手术和单纯手术治疗的食管癌患者各28例的手术标本进行比较研究,拟从病理学的角度探讨放疗加手术的综合治疗效果。

1 材料与方法

1.1 临床资料及分组

1988年1月至1992年12月,对本院28例胸中下段食管癌患者给予术前放疗加手术的综合治疗,为试验组(R+S组),随机抽取同期单纯根治性手术治疗的患者28例,作为对照组(S组),两组患者年龄、肿瘤部位和肿瘤病变长度等临床条件相当,临床检查均未发现远处转移,具有可比性($P>0.05$)。患者临床资料见表1。

作者简介:庞学利(1963-),男,山西省介休市人,博士,副主任医师,副教授,主要从事恶性肿瘤放射治疗方面的研究,发表论文30余篇。电话:(023)68754184,E-mail:pangxueli@sohu.com

收稿日期:2004-03-19;修回日期:2004-11-09

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 1 临床资料

Tab 1 Clinical data

Group	No. of patients	Male∶female	Age(years)	Location of lesion	Middle thoracic	Lower thoracic	Lenth of lesion(cm)
RT+Surgery	28	22∶6	47(34~62)	—	18(64.3%)	10(35.7%)	7.0(4~9)
Surgery	28	24∶4	46(34~71)	—	15(53.6%)	13(46.4%)	6.0(3~8)

1.2 治疗方法

术前放疗均采用 ^{60}Co 治疗机 γ 射线，胸前后两野对穿照射，照射范围包括食管吞钡片上所见病变上下各扩展 3 cm，横向扩展 2 cm，对于少数造影片上外侵范围不能清楚显示者，则根据病变上下食管壁边缘的位置对其作出估计和判断。常规分割照射，每次 2.0 Gy，每日 1 次，每周 5 次，中平面剂量为 40 Gy/20 次，持续 4 周，放疗结束后 2~4 周手术治疗。两组患者术式均为食管癌根治术。

1.3 标本处理观察与评价标准

手术标本均常规测量切除食管长度、上下残断病变和瘤体大小。放疗组沿瘤体纵行切取中央及两侧缘组织，当肉眼看不到瘤体时，则在瘤床部位纵行间断多处取材。对照组仅沿瘤体中央纵行切取瘤组织。两组均常规切取上下残端和送检淋巴结。所取组织均按常规石蜡包埋制片，HE 染色，光镜观察。

肿瘤消退标准：肿瘤消退情况是反映放射治疗反应的最重要指标，其实质是肿瘤细胞残留与纤维化成分的比例。按 Mandard 等[6] 报道的方法将肿瘤放疗后改变分为 5 级：Ⅰ、Ⅱ级为切片上查不到肿瘤细胞和偶有散在的癌细胞存在，肿瘤部位食管壁各层纤维变；Ⅲ级为残留癌细胞数较多，但仍以纤维化为主；Ⅳ和Ⅴ级，即肿瘤成分多于纤维化成分或肿瘤无消退。

肿瘤间质反应分级标准参照刘复生[7] 的报道：肿瘤间质反应包括淋巴细胞、浆细胞和纤维组织增生性反应，其反应程度分为(－)、(＋)和(＋＋)。(－)为无间质反应发生，(＋)代表癌灶周围可见少量至中等量淋巴细胞、浆细胞和纤维组织反应性增生，呈带状环绕癌组织。(＋＋)为癌组织与正常组织间大量淋巴细胞、浆细胞浸润，以至淋巴滤泡形成，纤维组织增生广泛，包绕或穿插于癌细胞之间。

1.4 统计学方法

患者肿瘤消退等情况以百分率表示，采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 肿瘤消退情况

R+S 组肿瘤消退评分为Ⅰ级者 9 例，占 32.1%(9/28)；Ⅱ级者 10 例(图 1)，占 35.7%(10/28)；Ⅲ级者 6 例，占 21.4%(6/28)；余 3 例为Ⅳ和Ⅴ级，占 10.7%(3/28)。对照组肿瘤消退评分均为Ⅳ和Ⅴ级。两组肿瘤消退率相差非常显著($P<0.01$)。

2.2 肿瘤浸润深度

R+S 组肿瘤细胞浸润粘膜和粘膜下层者 13 例，占 46.4%；浸润肌层者 10 例，占 35.7%；肿瘤浸润范围因放疗后消退，不能确定其浸润深度者 5 例，占 17.9%。S 组 28 例肿瘤浸润深度均深达肌层。两组肿瘤浸润深度达到肌层者所占百分比差异非常显著($P<0.01$)。



Few sporadic residuals of cancer cells, widespread fiber proliferation and infiltration of lymphatic cells in the specimen

图 1 术后放疗标本 (HE×100)

Fig 1 Specimen of preoperative radiotherapy (HE×100)

2.3 肿瘤脉管侵袭率

肿瘤血管侵袭情况：R+S 组血管侵袭 2 例，占 7.1%；S 组血管侵袭(图 2)25 例，占 89.3%。S 组与 R+S 组血管侵袭率比较差异非常显著($P<0.01$)。淋巴管侵袭情况：R+S 组淋巴管侵袭 1 例，占 3.6%；S 组淋巴管侵袭 12 例，占 42.9%。S 组淋巴管侵袭率显著高于 R+S 组($P<0.01$)。



图 2 单纯手术治疗，标本中见管壁肌层小血管内癌栓形成 (HE×200)

Fig 2 Specimen of surgery alone, cancer cell thrombus could be seen in the small blood vessels in the esophageal wall (HE×200)

2.4 淋巴结转移情况

R+S 组手术切除之食管周围淋巴结有转移者 3 例，占 10.7%；S 组淋巴结有转移者 8 例，达 28.6%，两组差异不显著($P>0.05$)。

2.5 间质反应

间质反应(＋＋)者 R+S 组 17 例，占 60.7%，S 组无 1 例。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

间质反应(+)者 R+S 组 11 例, 占 39.3%, S 组也为 11 例。间质反应(-)者 R+S 组无, S 组 17 例, 占 60.7%。两组相差显著($P<0.05$)。

2.6　残端病变

残端有癌组织残留者 R+S 组无, S 组 2 例, 占 7.1%($P>0.05$)。残端不典型增生Ⅱ级者 R+S 组和 S 组各 2 例; 残端不典型增生Ⅰ级者 R+S 组无, S 组 1 例。

3　讨论

近年来食管癌的治疗技术已取得了较大进展, 有较多方案可供选择, 如 Coia 等[8] 报道根治性同时放化疗可取得与手术相当的疗效; Forastiere 等[9] 报道术前放化疗能够显著延长患者中位生存期。但是目前胸段食管癌单纯手术治疗仍占主导地位, 其疗效不能令人满意, 故有必要对食管癌的综合治疗措施进行进一步总结和探讨。

Kim 等[1] 对 53 例接受了术前放化疗和手术治疗的食管癌患者进行了研究, 其肿瘤完全消退率达 49.1%, 并发现病理学完全消退率与患者生存率和远处转移率相关, 病理完全消退患者的 3 年生存率为 79.5%, 显著高于肿瘤残留患者的 32.1%。远处转移率为 3.8%, 也显著低于肿瘤残留组的 29.6%。提示病理学完全消退可能是反映食管癌疗效和预后的重要指标。总结既往研究提示提高放射剂量有增加病理完全消退率的趋势, 照射剂量低于 35 Gy 时, 病理完全消退率均低于 25%。Hainsworth 等[10] 报道的结果为术前放疗 45 Gy 加化疗, 其病理完全消退率达 63%。本组照射 40 Gy, 肿瘤消退Ⅰ级(CR)者达 32.1%、Ⅱ级者达 35.7%, 结果也令人鼓舞。上述结果提示如在不增加手术困难和并发症的前提下, 适当提高放射剂量或加用化疗, 有可能进一步提高治疗效果。肿瘤消退伴随局部大量淋巴细胞、浆细胞浸润和纤维组织增生, 间质反应的增强可能有利于通过局部免疫反应增强而对残存癌细胞发挥杀伤作用。

肿瘤浸润深度和淋巴结转移决定了食管癌的 T 和 N 分期, 食管内超声是当前临床上对食管癌做出 T、N 分期的最准确方法。Slater 等[3] 采用食管内超声和术后标本病理学检查的方法, 研究了术前新辅助放化疗的作用, 发现 43%的标本达到病理学完全消退, 36%的患者取得了临床分期减低的效果。我们的结果也显示术前放射治疗组食管癌的浸润深度达肌层者为 36%, 显著低于对照组(100%), 淋巴结转移率也低于对照组, 虽然差异无统计学意义, 但是取得了降低临床分期的效果。临床分期减低能否导致患者远期生存率的改善, 尚有待进一步研究。

远处转移是食管癌治疗失败的重要原因之一, 肿瘤细胞浸润血管及淋巴管与远处转移密切相关。本组结果表明术前放疗显著降低了肿瘤的血管和淋巴管侵袭率。Delcambre 等[2] 研究也证实术前放化疗显著降低了肿瘤血管侵袭率(2/39 : 7/30)和淋巴管侵袭率(4/39 : 10/30), 术前新辅助放化疗与手术的综合治疗组较单纯手术组的 5 年生存率有所提高(38.7% : 12.7%), 提示新辅助放化疗可能对提高食管癌的疗效是有帮助的。另外本研究手术残端有癌组织残留率及不典型增生率两组无显著性差异, 可能与患者病变均位于胸中下段, 手术切除范围较为充分有关。

综上所述, 本组从病理组织学角度研究表明, 术前放射治疗对食管癌的治疗具有显著的效果。但是病理学的变化是否意味着生存率的一定提高, 以及生存率提高与放疗后手术并发症可能增加之间矛盾的权衡取舍等, 均有待深入探讨。

参考文献:

[1] Kim J H, Choi E K, Kim S B, *et al*. Preoperative hyperfractionated radiotherapy with concurrent chemotherapy in resectable esophageal cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 50(1): 1-12.

[2] Delcambre C, Jacob J H, Potter D, *et al*. Localized squamous-cell cancer of the esophagus: retrospective analysis of three treatment schedules[J]. Radiother Oncol, 2001, 59(2): 195-201.

[3] Slater M S, Holland J, Faigel D O, *et al*. Does neoadjuvant chemoradiation downstage esophageal carcinoma[J] ?Am J Surg, 2001, 181(5): 440-444.

[4] Chidel M A, Rice T W, Adelstein D J, *et al*. Resectable esophageal carcinoma: local control with neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy[J]. Radiology, 1992, 213(1): 67-72.

[5] Meneu-Diaz J C, Blazquez L A, Vicente E, *et al*. The role of multimodality therapy for resectable esophageal cancer[J]. Am J Surg, 2000, 179(6): 508-513.

[6] Mandard A M, Dalibard F, Mandard J C, *et al*. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations[J]. Cancer, 1994, 73(11): 2680-2686.

[7] 刘复生. 食管癌的病理学研究[J]. 肿瘤杂志, 1980, 2(2): 146-149.

[8] Coia L R, Engstrom P F, Paul A R, *et al*. Long-term results of infusional 5-FU, mitomycin-C, and radiation as primary management of esophageal carcinoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991, 20(1): 29-36.

[9] Forastiere A A, Orringer M B, Perez-Tamayo C, *et al*. Preoperative chemoradiation followed by transhiatal esophagectomy for carcinoma of the esophagus: final report[J]. J Clin Oncol, 1993, 11(6): 1118-1123.

[10] Hainsworth J D, Meluch A A, Greco F A, *et al*. Paclitaxel, carboplatin, and long-term continuous 5-fluorouracil infusion in the treatment of upper aerodigestive malignancies: preliminary results of phase Ⅱ trial[J]. Semin Oncol, 1997, 24(6 Suppl 19): S19-42.

(编辑　陈聪连)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net