

食管癌淋巴结转移的危险因素

邢雪, 张志强, 温浩, 李秀娟

■背景资料

食管癌是常见的消化系统恶性肿瘤之一, 5年生存率低, 预后差。影响其预后的主要因素就是肿瘤转移和肿瘤外侵, 而淋巴结转移是食管癌最常见的转移途径。本文结合近年来国内外一些最新的文献报道对食管癌淋巴结转移的危险因素进行探讨, 对判定患者的分期和预后至关重要, 也为食管癌淋巴结转移的防治提供了一定的理论依据。

邢雪, 张志强, 新疆医科大学第一附属医院消化科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054

温浩, 新疆医科大学第一附属医院肝胆外科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054

李秀娟, 新疆医科大学病理生理学教研室 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054

邢雪, 主要从事消化系统肿瘤的基础与临床研究。

新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目, No. 2010211B20

作者贡献分布: 此课题由张志强、温浩及李秀娟设计并组织实施完成; 资料的收集和整理、数据分析及论文写作由邢雪完成; 张志强、温浩及李秀娟对本课题进行了全程指导。

通讯作者: 张志强, 副主任医师, 830054, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市鲤鱼山南路137号, 新疆医科大学第一附属医院消化科, zhiqiangzhang2011@hotmail.com

收稿日期: 2013-02-23 修回日期: 2013-03-27

接受日期: 2013-04-12 在线出版日期: 2013-06-08

Potential risk factors for lymph node metastasis in esophageal cancer

Xue Xing, Zhi-Qiang Zhang, Hao Wen, Xiu-Juan Li

Xue Xing, Zhi-Qiang Zhang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Hao Wen, Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Xiu-Juan Li, Department of Pathophysiology, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: the Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region, No. 2010211B20

Correspondence to: Zhi-Qiang Zhang, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, 137 Liyushan South Road, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. zhiqiangzhang2011@hotmail.com

Received: 2013-02-23 Revised: 2013-03-27

Accepted: 2013-04-12 Published online: 2013-06-08

Abstract

AIM: To analyze the potential risk factors for lymph node metastasis in esophageal cancer.

METHODS: Clinicopathologic data for 217 patients with esophageal cancer who underwent surgical treatment from December 2008 to December 2011 were analyzed retrospectively. Clinicopathologic factors affecting lymph node metastasis were analyzed by univariate and

multivariate analyses.

RESULTS: In total, 124 of 217 patients had lymph nodes metastasis, and the incidence of lymph nodes metastasis was 57.1%. Univariate analysis revealed that lymph node metastasis was correlated with pathological grade, lesion length, depth of invasion, and presence of vascular invasion or neural invasion, but not with gender, age, disease site, or pathological type. Invasion to the adventitia (OR = 4.710), vascular invasion (OR = 44.954) and neural invasion (OR = 7.264) were independent risk factors for lymph node metastasis.

CONCLUSION: Lymph node metastasis is associated with large tumors, deep invasion, low differentiation, vascular invasion and neural invasion in patients with esophageal cancer.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Esophageal cancer; Clinicopathological characteristics; Lymph node metastasis; Risk factors

Xing X, Zhang ZQ, Wen H, Li XJ. Potential risk factors for lymph node metastasis in esophageal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(16): 1544-1548 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1544.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i16.1544>

摘要

目的: 探讨食管癌淋巴结转移的潜在危险因素。

方法: 回顾性分析2008-12/2011-12经手术治疗的217例食管癌患者的临床病理资料, 对影响食管癌淋巴结转移的潜在危险因素进行单因素及多因素分析。

结果: 217例食管癌中淋巴结转移124例, 转移率为57.1%。单因素分析结果显示, 食管癌淋巴结转移与病理分级、病变长度、浸润深度、有无脉管癌栓、有无神经癌栓有关, 分化不良、病变长度>5 cm、浸润至外膜、伴有脉管癌栓及神经癌栓的患者, 更易发生淋巴结转移。淋巴结转移与性别、年龄、发病部位、

■同行评议者
张力为, 副教授, 新疆医科大学第一附属医院胸外科

病理类型无关. Logistic多因素回归分析显示, 浸润至外膜(OR = 4.710)、有脉管癌栓(OR = 44.954)、有神经癌栓(OR = 7.264)是淋巴结转移的独立性危险因素.

结论: 肿瘤越长(体积越大), 浸润深度越深, 分化程度越低(病理分级越高), 易发生淋巴结转移, 有脉管癌栓及有神经癌栓者易发生淋巴结转移.

© 2013年版权归Baishideng所有.

关键词: 食管癌; 临床病理特征; 淋巴结转移; 危险因素

核心提示: 食管癌淋巴结转移与病理分级、病变长度、浸润深度、有无脉管癌栓、有无神经癌栓有关, 分化不良、病变长度>5 cm、浸润至外膜、伴有脉管癌栓及神经癌栓的患者, 更易发生淋巴结转移. 浸润至外膜、有脉管癌栓、有神经癌栓是淋巴结转移的独立性危险因素.

邢雪, 张志强, 温浩, 李秀娟. 食管癌淋巴结转移的危险因素. 世界华人消化杂志 2013; 21(16): 1544-1548 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1544.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i16.1544>

0 引言

食管癌是常见的消化系恶性肿瘤, 世界各国统计数据表明, 食管癌是世界第7位癌症相关死亡原因^[1]. 全世界每年约有30万人死于食管癌. 其地理分布非常广泛, 发生率地区间差异明显. 在世界范围内, 高发地区为中国、日本、伊朗、南非和俄罗斯. 在我国, 每年至少新增病例约25万, 占全世界新增病例总数的一半. 淋巴结转移是食管癌最常见的转移途径, 而肿瘤浸润深度与局部或远处淋巴结转移是病变分期的关键指标, 亦是TNM分期中影响预后的独立因素, 对治疗方案的选择也有一定的指导作用. 本文对2008-12/2011-12资料完整的217例食管癌手术切除病例进行分析, 现分别对其淋巴结转移潜在危险因素进行分析.

1 材料和方法

1.1 材料 本组2008-12/2011-12新疆医科大学第一附属医院住院患者确诊食管癌217例, 男149例, 女68例, 男女之比为2.2:1, 年龄29-90岁, 中位年龄62岁, 均行食管癌根治术.

1.2 方法 分别对217例食管癌患者的性别、年

龄、发病部位、病理类型、病理分级、病变长度、浸润深度、有无脉管癌栓及神经癌栓等临床病理特征, 进行单因素及多因素分析, 找出影响食管癌的淋巴结转移潜在危险因素. 全部病例采用国际食管癌UICC 1987年分期标准; 发病部位分为上段、中段、下段、双原发癌(其中上段与下段并存1例, 上段与中段并存5例), 病理类型分为鳞癌、腺癌、其他(包括腺鳞癌、小细胞癌等), 组织学类型分为分化良好(高分化、中分化)、分化不良(低分化癌、未分化癌).

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行单因素和多因素Logistic回归分析. $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 淋巴结转移 217例食管癌共检出124例发生淋巴结转移, 占有所有病例的57.1%.

2.2 食管癌淋巴结转移潜在危险因素单因素分析 食管癌淋巴结转移潜在危险因素与淋巴结转移显著性相关的因素有患者病理分级、病变长度、浸润深度、有无脉管癌栓、有无神经癌栓. 单因素分析结果显示, 分化不良、病变长度>5 cm、浸润至外膜、伴有脉管癌栓及神经癌栓的患者, 更易发生淋巴结转移. 淋巴结转移与性别、年龄、发病部位、病理类型无关(表1).

2.3 食管癌淋巴结转移潜在危险因素多因素分析 多因素分析显示, 浸润至外膜、有脉管癌栓、有神经癌栓是淋巴结转移的独立性危险因素, 3个指标的OR值均>1, 分别为4.710、44.954、7.264. 其淋巴结转移的危险性分别是未浸润至外膜、无脉管癌栓及无神经癌栓的3.398倍、4.504倍和11.400倍. 浸润至外膜、有脉管癌栓、有神经癌栓的患者, 更易发生淋巴结转移(表2).

3 讨论

食管癌是消化系常见恶性肿瘤, 具有局部浸润、累及淋巴结及由血源性播散引起的广泛转移的生物学行为, 5年生存率低, 预后差. 影响食道癌预后的因素较多, 主要因素就是肿瘤转移和肿瘤外侵. 其侵袭转移是一个复杂的过程, 与多个基因和多个分子水平变化密切相关^[2-9]. 淋巴结转移是食管癌最常见的转移途径, 食管癌的淋巴结转移部位深、范围广, 涉及颈、胸、腹部等多个区域, 具有上、下双向性和颈、胸、腹跳跃式转移的特点. 即使采用胸、腹、

■研究前沿

影响肿瘤预后的主要因素就是肿瘤转移和肿瘤外侵, 食管癌的发生发展、侵袭和转移涉及许多因素, 而淋巴结是食管癌最常见的侵袭和转移部位. 因此, 进一步探讨食管癌淋巴结转移的危险因素, 对改善食管癌患者的预后至关重要.

■相关报道

食管癌淋巴结转移与肿瘤长度、肿瘤浸润深度、肿瘤分化程度、脉管癌栓有关, 认为脉管侵犯及肿瘤浸润深度是发生淋巴结转移的独立危险因素, 可显著增加淋巴结转移度.

■创新盘点

食管癌淋巴结转移与神经侵犯有关,但此方面研究较少,本研究多因素回归分析证实神经癌栓是淋巴结转移的独立危险因素,有待于扩大样本数量和大规模的临床研究进一步验证。

表 1 食管癌淋巴结转移潜在危险因素的单因素分析

变量	淋巴结转移(+)/n	淋巴结转移(-)/n	淋巴结转移率(%)	P值
性别				0.135
男	99	50	66.44	
女	38	30	55.88	
年龄(岁)				0.969
≤60	55	41	57.29	
>60	69	52	57.02	
发病部位				0.887
上段	13	13	50	
中段	79	60	56.83	
下段	27	19	58.7	
双原发癌	3	3	50	
病理类型				0.695
鳞癌	112	87	56.28	
腺癌	8	4	66.67	
其他	4	2	66.67	
病理分级				0.021
分化良好	105	88	54.4	
分化不良	19	5	79.17	
病变长度(L)(cm)				0
L≤3	13	24	35.14	
3<L≤5	28	45	38.36	
L>5	83	24	77.57	
浸润深度				0
未及外膜	14	56	20	
外膜	110	37	74.83	
脉管癌栓				0
有	117	12	90.7	
无	6	82	6.82	
神经癌栓				0
有	112	10	91.8	
无	12	83	12.63	

颈三野淋巴结清扫的手术方式治疗食管癌患者,仍有11%发生手术后淋巴结转移^[10]。对比UICC对食管癌TNM分期的连续修改,可以看出,食管癌的区域淋巴结转移分型更加细化和扩大,对于食管癌淋巴结手术清扫的要求也细化和扩大化。最新的TNM第7版分期也把淋巴结转移个数因素加入到了新版的食管癌的TNM分期中。国内有文献报道食管癌有淋巴结转移和无淋巴结微转移的复发率分别为50%和9%,5年生存率分别为28%和79%,有明显相关性^[11]。王洲等^[12]的研究中Logistic多因素回归分析结果亦显示淋巴结微转移是独立的预后因素,淋巴结微转移患者死亡的概率是无转移患者的3.7倍。这些都显示出淋巴结转移是食管癌预后的重要影响因素。因此,识别食管癌淋巴结转移的潜在危险因素,对判定患者的预后和采取相应的综合治疗至关重要。

食管癌淋巴结转移极其复杂,并有许多影响因素,主要包括以下:肿瘤长度、肿瘤浸润深度、组织学类型、肿瘤分化程度、肉眼类型等,但是在许多研究中有些因素是不完全一致的。本研究单因素分析显示,食管癌淋巴结转移与病理分级、病变长度、浸润深度、有无脉管癌栓、有无神经癌栓有关,多元分析Logistic回归分析显示,浸润至外膜、有脉管癌栓、有神经癌栓是淋巴结转移的独立性危险因素。

关于病理分级与淋巴结转移的关系,大多数研究人员认为淋巴结转移率随着肿瘤组织学分级的增加和分化程度的降低而增加,Siewert等^[13]分析表明食管癌肿瘤分化程度对食管癌淋巴结转移是一个独立影响因素,分化程度越高,淋巴结转移越低。本研究通过单因素分析发现不同分化

表 2 食管癌淋巴结转移潜在危险因素的多因素分析

临床病理参数	B	SE	Walds	P值	OR值	95%CI
浸润深度	1.550	0.691	5.033	0.025	4.710	1.216–18.239
脉管癌栓	3.806	0.810	22.101	0.000	44.954	9.198–219.695
神经癌栓	1.983	0.713	7.730	0.005	7.264	1.795–29.396

程度病例组之间淋巴结转移率差别有统计学意义。多因素分析发现病理分级并不是影响食管癌淋巴结转移的独立危险因素。本研究结果显示分化不良组淋巴结转移率明显高于分化良好组,说明病理分级为影响食管癌淋巴结转移的一项重要因素。

病变长度间接地反映了肿瘤的生物学特征,反应了病期的早晚,一般来讲,病变长度越长,肿瘤发展的时期越长,病期也比较晚。关于肿瘤长度与淋巴结转移的关系,文献报道不一致。张合林等^[14]认为,病变长度与淋巴结转移呈正相关。冯庆来等^[15]发现病变越长发生淋巴结转移越多,病变长度>5 cm淋巴结转移率为64.00%,虽高于病变长度≤5 cm淋巴结转移率的44.62%,但无显著性差异。刘海峰等^[16]发现肿瘤长径<3 cm、3-5 cm、>5 cm 3组的淋巴结转移都有显著差异,提示随着肿瘤长径的增加淋巴结转移度升高,肿瘤>5 cm组,淋巴结转移度明显增高。本研究单因素分析显示,不同病变长度病例组之间淋巴结转移率差别有统计学意义。多因素分析发现有病变长度并不是影响食管癌淋巴结转移的独立危险因素。随着病变长度的增加,淋巴结的转移率随之增加,说明病变长度为影响食管癌淋巴结转移的一项重要因素。由于浸润深度不同,食管壁淋巴管的情况下是不同的。肿瘤浸润得越深,淋巴引流越丰富,淋巴结转移率越高。食管壁从黏膜肌层到外膜有丰富的淋巴引流系统。黏膜下层淋巴引流不仅横向而且垂直贯穿到相邻的淋巴结。通过淋巴结形态学研究发现,纵向淋巴引流比横向淋巴引流更丰富。如果肿瘤浸润到黏膜下层或更深,他们将处在相同的淋巴引流网络中。因此,黏膜下层浸润的早期食管癌,可以发现广泛转移,甚至跳跃式转移。Rice等^[17]认为肿瘤侵犯到食管黏膜下层(T1),区域淋巴结转移度就会明显增加,肿瘤侵犯愈深,肿瘤细胞侵入淋巴管的机会愈多,区域淋巴结的转移度也愈高。Gotohda等^[18]在浅表食管癌患者中评估淋巴结转移率发现,肿瘤侵及黏膜层,淋巴结转移率是0,而肿瘤侵入黏膜下层,淋巴结转

移率是44%。本研究单因素分析显示,各不同浸润深度病例组淋巴结转移率比较具有明显统计学差异($P<0.005$)。经多因素Logistic回归分析示浸润深度的OR值为4.710,说明浸润深度是食管癌淋巴结转移的独立危险因素。

关于脉管及神经癌栓与淋巴结转移的关系,本研究单因素分析显示,无脉管及神经癌栓组与有脉管及神经癌栓组比较,淋巴结转移率明显增高,差异有统计学意义($P<0.005$)。经多因素Logistic回归分析示的脉管癌栓的OR值为44.954,神经癌栓的OR值为7.264,有脉管癌栓者发生淋巴结转移的风险是无脉管癌栓的44.954倍,有神经癌栓者发生淋巴结转移的风险是无神经癌栓的7.264倍,说明脉管及神经癌栓是食管癌淋巴结转移的独立危险因素。脉管癌栓是发生淋巴结转移的危险因素,已为许多研究所证实^[19]。本研究显示,神经癌栓亦是淋巴结转移的危险因素,可能与神经伴行的脉管引流有关。

目前食管癌整体治疗效果不佳,治疗方式仍以外科根治术为首选,淋巴结转移是术后复发和死亡的主要原因。本研究多因素分析发现,浸润至外膜、有脉管癌栓、有神经癌栓是淋巴结转移的独立性危险因素。因此,临床上选择治疗方式时,浸润深度、脉管及神经癌栓情况是非常重要的因素。由于术前较难判断有无脉管及神经癌栓。因此,浸润深度就成为更有价值的参考指标。对病理证实有脉管及神经癌栓者,亦应结合患者自身情况,考虑有无扩大淋巴结清扫范围的必要性,做到个体化综合治疗。明确食管癌潜在危险因素,对明确患者的分期和预后、规划合理的手术范围及采取相应的术后综合治疗具有重要意义。

4 参考文献

- 1 Cao XF, He XT, Ji L, Xiao J, Lv J. Effects of neoadjuvant radiochemotherapy on pathological staging and prognosis for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus* 2009; 22: 477-481 [PMID: 19703071 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2008.00910.x]
- 2 Li X, Lu JY, Zhao LQ, Wang XQ, Liu GL, Liu Z, Zhou CN, Wu M, Liu ZH. Overexpression of ETS2

■应用要点

本文应用多因素回归分析方法探讨食管癌淋巴结转移危险因素,为外科手术中合理清扫淋巴结范围和数量及手术后辅助治疗方案的选择提供了一定的理论依据。

■同行评价

本课题针对食管癌淋巴结转移危险因素(多因素回归分析), 立题较好, 有一定的临床参考及学术价值.

- in human esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 205-208 [PMID: 12532432]
- 3 Xu SH, Qian LJ, Mou HZ, Zhu CH, Zhou XM, Liu XL, Chen Y, Bao WY. Difference of gene expression profiles between esophageal carcinoma and its pericancerous epithelium by gene chip. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 417-422 [PMID: 12632488]
- 4 Chen H, Wang LD, Guo M, Gao SG, Guo HQ, Fan ZM, Li JL. Alterations of p53 and PCNA in cancer and adjacent tissues from concurrent carcinomas of the esophagus and gastric cardia in the same patient in Linzhou, a high incidence area for esophageal cancer in northern China. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 16-21 [PMID: 12508343]
- 5 Wu CM, Huang TH, Xie QD, Wu DS, Xu XH. Expression properties of recombinant pEgr-P16 plasmid in esophageal squamous cell carcinoma induced by ionizing irradiation. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2650-2653 [PMID: 14669305]
- 6 Xu H, Tanimoto A, Murata Y, Kimura S, Wang KY, Sasaguri Y. Difference in responsiveness of human esophageal squamous cell carcinoma lines to epidermal growth factor for MMP-7 expression. *Int J Oncol* 2003; 23: 469-476 [PMID: 12851697]
- 7 Guo WJ, Li J, Ling WL, Bai YR, Zhang WZ, Cheng YF, Gu WH, Zhuang JY. Influence of hepatic arterial blockage on blood perfusion and VEGF, MMP-1 expression of implanted liver cancer in rats. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 476-479 [PMID: 12046073]
- 8 Hou L, Li Y, Jia YH, Wang B, Xin Y, Ling MY, Lü S. Molecular mechanism about lymphogenous metastasis of hepatocarcinoma cells in mice. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 532-536 [PMID: 11819823]
- 9 Jiang YF, Yang ZH, Hu JQ. Recurrence or metastasis of HCC: predictors, early detection and experimental antiangiogenic therapy. *World J Gastroenterol* 2000; 6: 61-65 [PMID: 11819524]
- 10 Kato H, Tachimori Y, Watanabe H, Igaki H, Nakanishi Y, Ochiai A. Recurrent esophageal carcinoma after esophagectomy with three-field lymph node dissection. *J Surg Oncol* 1996; 61: 267-272 [PMID: 8627996]
- 11 张兆祥. 食管癌淋巴结转移的研究进展. *中国肿瘤临床* 2004; 31: 416-419
- 12 王洲, 刘相燕, 刘凡英, 陈景寒. 食管癌淋巴结微转移的诊断及预后的前瞻性研究. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 121-124
- 13 Siewert JR, Stein HJ, Feith M, Bruecher BL, Bartels H, Fink U. Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: lessons from more than 1,000 consecutive resections at a single center in the Western world. *Ann Surg* 2001; 234: 360-367; discussion 368-369 [PMID: 11524589 DOI: 10.1097/0000658-200109000-00010]
- 14 张合林, 何明, 孟宪利, 白世祥, 平育敏, 杜喜群. 1146例胸段食管癌淋巴结转移的相关因素. *中国肿瘤临床* 2007; 34: 650-652
- 15 冯庆来, 尚淑艳, 赵锡江. 胸段食管癌淋巴结转移规律的探讨. *中国肿瘤临床* 2005; 32: 706-708
- 16 刘海峰, 赵松. 胸段食管癌淋巴结转移度与临床病理因素相关性分析. *中国现代手术学杂志* 2006; 10: 127-129
- 17 Rice TW, Zuccaro G, Adelstein DJ, Rybicki LA, Blackstone EH, Goldblum JR. Esophageal carcinoma: depth of tumor invasion is predictive of regional lymph node status. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 787-792 [PMID: 9527214 DOI: 10.1016/S0003-4975(97)01387-8]
- 18 Gotohda N, Nishimura M, Yoshida J, Nagai K, Tanaka N. The pattern of lymphatic metastases in superficial squamous cell carcinoma of the esophagus. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 105-107 [PMID: 15783006]
- 19 Li H, Zhang Y, Cai H, Xiang J. Pattern of lymph node metastases in patients with squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus who underwent three-field lymphadenectomy. *Eur Surg Res* 2007; 39: 1-6 [PMID: 17106199 DOI: 10.1159/000096925]

编辑 田滢 电编 闫晋利

