



nodes was significantly higher than that of left supraclavicular paratracheal lymph nodes ( $P=0.000$ ). **Conclusions** Local recurrence mainly occurred in the bilateral supraclavicular areas, upper/middle mediastinum and anastomosis in patients with middle thoracic ECSC. The bilateral supraclavicular areas, 1–5 region of superior mediastinum, 7 region of middle mediastinum and anastomosis should be delineated as the postoperative prophylactic irradiation target volume.

**Key words:** esophagus neoplasms; lymphatic metastasis; radiotherapy; target volume

食管癌根治术后局部复发是手术治疗失败的主要原因之一<sup>[1]</sup>。Zhang 等<sup>[2]</sup>报道食管鳞癌术后复发率 34%~79%。术后辅助放射治疗能降低放射治疗部位淋巴结转移率<sup>[3]</sup>。本研究回顾性分析 561 例胸中段食管癌术后局部复发的特点, 以期能为术后放射治疗靶区的设计提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集安阳市肿瘤医院 2009 年 1 月至 2014 年 6 月收治的 561 例食管癌根治术后局部复发患者的临床资料, 其中男 352 例, 女 209 例; 年龄 40~83 岁, 中位年龄 61.5 岁。分段及术后分期参考 2002 年食管癌国际抗癌联盟 (Union for International Cancer Control, UICC) 第 6 版<sup>[4]</sup>的标准,  $T_1$  期 48 例,  $T_2$  期 172 例,  $T_3$  期 322 例,  $T_4$  期 19 例;  $N_0$  期 316 例,  $N_1$  期 245 例; I 期 40 例, II 期 332 例, III 期 189 例。病理类型均为鳞癌; 分化程度 I 级 302 例, II 级 223 例, III 级 36 例。所有患者均行食管癌切除胸腹二野淋巴结清扫术, 术后未行预防性放射治疗、化学治疗。局部复发定义标准参照参考文献<sup>[5]</sup>, 复发部位包括原瘤床、吻合口和颈胸腹淋巴结。放射治疗前均行层厚 5 mm 的螺旋 CT 强化定位, 扫描范围为下颌骨至左肋膈角。依据放射治疗前定位 CT, 分析各区域淋巴结转移情况。

**1.2 淋巴结转移 CT 诊断标准** 淋巴结短径  $\geq 10$  mm 或同一区域出现  $>3$  个淋巴结; 气管旁淋巴结短径  $<5$  mm 但合并有声嘶或声带麻痹<sup>[6]</sup>。淋巴结转移率 = 淋巴结转移病例数/淋巴结转移总病例数  $\times 100\%$ 。

**1.3 区域划分标准** 锁骨上以气管中线为界分为左、右锁骨上。上纵隔淋巴结分区参考 1996 年美国癌症联合会-UICC 胸部淋巴结分组标准<sup>[7]</sup>: 分为 1~10 区, 1、2、4 区以气管中线为界分为左右两区, 8 区以左下肺静脉根部为界分为上下两区。纵隔淋巴结分区后按淋巴结解剖部位定义为上纵隔包括 1~6 区淋巴结, 中纵隔包括 7~8 区上、10 区淋巴结; 下纵隔包括 8 区下、9 区淋巴结。

**1.4 统计学处理** 应用 SPSS 17.0 软件进行数据分析, 组间比较采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 术后复发时间及复发部位** 561 例胸中段食管癌术后局部复发时间为 1~104 个月, 中位时间 14 个月。纵隔淋巴结转移最多见, 转移率为 77.7% (436/561), 其次为锁骨上 29.2% (164/561), 吻合口 7.7% (43/561), 腹腔 3.9% (22/561) 和原瘤床 0.5% (3/561), 5 个区域的淋巴结转移情况比较差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 929.789, P = 0.000$ )。左锁骨上淋巴结转移 113 例, 占锁骨上淋巴结转移的 68.9% (113/164), 占淋巴结转移的 20.1% (113/561); 右锁骨上淋巴结转移 115 例, 占锁骨上淋巴结转移的 70.1% (115/164), 占淋巴结转移的 20.5% (115/561); 左锁骨上淋巴结转移与右锁骨上淋巴结转移率相当, 2 组比较差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.022, P = 0.882$ )。上纵隔淋巴结转移率为 73.1% (410/561), 占纵隔淋巴结转移的 94.0% (410/436); 中纵隔淋巴结转移率为 19.6% (110/561), 占纵隔淋巴结转移的 25.2% (110/436); 下纵隔淋巴结转移率为 4.4% (25/561), 占纵隔淋巴结转移的 5.7% (25/436); 上、中、下纵隔淋巴结转移率之间比较差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 788.713, P = 0.000$ )。

**2.2 纵隔淋巴结转移情况** 纵隔淋巴结转移主要分布于上、中纵隔。纵隔淋巴结转移率 1R 区为 33.9% (190/561), 2R 区为 20.5% (115/561), 4R 区为 7.6% (43/561), 1L 区为 12.8% (72/561), 2L 区为 10.3% (58/561), 4L 区为 10.2% (57/561), 3 区为 (3A + 3P) 14.3% (80/561), 7 区为 23.0% (129/561), 8 区上为 3.6% (20/561), 8 区下为 2.1% (12/561), 9 区为 1.6% (9/561), 10 区为 1.1% (6/561); 以 1R 区最多, 6 区、8~10 区较少, 各区之间比较差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 486.862, P = 0.000$ )。中纵隔淋巴结转移中 7 区明显多于 8 区上; 上纵隔淋巴结转移主要分布于气管旁, 其中左气管旁区 (1L、2L、4L) 淋巴结转移率为 30.3% (170/561), 右气管旁区 (1R、2R、4R) 淋巴结转移率为 45.8% (257/561), 右气管旁淋巴结转移率高于左气管旁 ( $\chi^2 = 28.617, P = 0.000$ )。

## 3 讨论

有研究发现, 病变局限患者行食管癌根治术后

中位生存时间是15~18个月,而5a生存率为20%~25%<sup>[8]</sup>。术后局部复发是影响生存率的重要因素,术后预防性放射治疗能降低术后复发率<sup>[9]</sup>。

食管癌的不同手术方式对术后淋巴结转移有一定影响。三野术式常规右胸入路,便于清扫上纵隔淋巴结,且附加清扫颈部淋巴结,增加了淋巴结清扫数目<sup>[10]</sup>;但术后喉返神经损伤、吻合口瘘以及肺部并发症发生率明显高于其他类型清扫术,并影响术后生活质量<sup>[11]</sup>,并非所有患者都能从中获益。本院收治的患者大多行左胸腹二野术式,为消除手术方式的影响,本研究全部选择经左胸胸腹二野术式的患者。

本组资料局部复发比例依次为:上纵隔、锁骨上、中纵隔、吻合口、下纵隔、腹腔及原瘤床;表明锁骨上和中上纵隔是胸中段食管癌术后淋巴结转移的高发区。刘俊等<sup>[12]</sup>报道左胸路径食管癌术后复发主要位于锁骨上、上中纵隔淋巴结(占83.8%);叶尔佳等<sup>[13]</sup>分析了81例食管癌术后复发模式提示绝大多数复发位置为锁骨上、上纵隔及吻合口;与本研究结果一致。解剖学显示颈胸交界区域双侧喉返神经、大血管、气管毗邻,淋巴管丰富,左胸路径手术由于主动脉弓和左锁骨下动脉的遮挡,对上纵隔气管食管沟淋巴结清扫不变,尤其是不能清扫到右上纵隔食管旁和喉返神经旁的淋巴结<sup>[14]</sup>。这可能是术后锁骨上、上纵隔淋巴结转移多见的的原因。本研究中上纵隔淋巴结转移主要分布于气管旁:1R区、2R区、4R区、1L区、2L区及4L区;1R区多见,其次为2R区。右侧气管旁淋巴结转移明显多于左气管旁,这种差异在1~2区尤为突出。薛恒川等<sup>[15]</sup>采用胸腹二野加右颈气管旁三角区淋巴结清扫术进行清扫后发现右颈气管旁淋巴结转移率高达31.9%,进一步提示二野清扫术后有必要对颈部及上纵隔气管旁淋巴结进行预防放射治疗。中纵隔淋巴结中7区淋巴结转移率为23.0%,明显多于8区上的3.6%。因此,建议术后辅助放射治疗的治疗区域应包括中纵隔淋巴结的7区。

单娟等<sup>[16]</sup>报道食管癌术后吻合口复发率<3%;蔡文杰等<sup>[17]</sup>报道的食管胸段鳞癌术后吻合口复发率为13.6%。本研究的吻合口复发率为7.7%,43例吻合口复发的患者中有3例病理分期为I期,余均为中晚期。吻合口术后放射治疗由于可能导致吻合口狭窄而存在争议。Yu等<sup>[18]</sup>发现包括瘤床和吻合口的扩大野外照射对T<sub>3-4</sub>、N<sub>0-1</sub>的高危食管癌根治术后患者是可行的和安全的。高危食管癌患者吻合口复发率在小野和包括吻合口在内的扩大野外照射中分别是29%和0%<sup>[19]</sup>。因

此,建议在高危患者中术后预防性放射治疗包括吻合口。

本研究中,下纵隔、腹腔淋巴结转移及原瘤床复发较少,其原因可能是下纵隔与上腹部术野暴露较充分,且下纵隔内仅有食管旁、肺韧带2个淋巴结区域,分布相对集中,能进行较为彻底的清扫。若靶区包括原瘤床、贲门、胃左淋巴结区则范围太大,患者耐受性较差,反而不利于治疗的完成。另外,由于解剖位置改变,贲门、胃左淋巴结区位置及原瘤床位置也不易确定。乔学英等<sup>[20]</sup>对102例食管癌术后采用大小野放射治疗的研究结果显示,2组患者1、3、5a生存率差异无统计学意义。因此,术后下纵隔、腹腔及原瘤床区无照射必要。

综上所述,胸中段食管癌术后复发位置主要在双侧锁骨上、中上纵隔、吻合口,建议术后预防放射治疗靶区采用以双侧锁骨上区、上纵隔1~5区、中纵隔7区及吻合口为主的T型野。

参考文献:

[1] 章文成,肖泽芬.食管癌根治术后预防放疗应用的相关性研究(2):食管癌术后失败模式和术后放疗[J].中华放射肿瘤学杂志,2011,20(2):148-152.

[2] Zhang J,Peng F,Li N,*et al.* Salvage concurrent radio-chemotherapy for postoperative local recurrence of squamous-cell esophageal cancer[J]. *Radiat Oncol*,2012,7(3):93.

[3] 肖泽芬,杨宗贻,王绿化,等.食管癌术后淋巴结转移对生存率的影响和放射治疗的意义[J].中华肿瘤杂志,2004,26(2):112-114.

[4] Sobin L H,Wittekind C H. TNM classification of malignant tumours [S]. 6<sup>th</sup> ed. Hoboken: New Jersey, 2002.

[5] Nakagawa S,Kanda T,Kosugi S,*et al.* Recurrence pattern of squamous after extended radical esophagectomy with three field lymphadenectomy[J]. *J Am Coll Surg*,2004,198(2):205-211.

[6] 李成林,王雅棣,韩春,等.食管癌纵隔喉返神经旁淋巴结转移对颈部淋巴结转移的影响[J].中华放射肿瘤学杂志,2012,21(4):340-342.

[7] Goldstraw P,Crowley J,Chansky K,*et al.* The IASLC Lung Cancer Staging Project:proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming( seventh ) edition of the TNM classification of malignant tumours[J]. *J Thorac Oncol*,2007,2(8):706-714.

[8] Vincent T,Theodore S,Steven A,*et al.* Cancer: principles and practice of oncology [M]. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins,2011:893.

[9] 祝淑叔,宋长亮,沈长亮,等.食管癌根治性切除术患者预后的影像因素分析[J].中华肿瘤杂志,2012,34(4):281-286.

[10] Li H,Zhang Y,Cai H,*et al.* Pattern of lymphnode 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.

Lp-PLA2 对动脉粥样硬化及冠状动脉粥样硬化性心脏病的生物学作用已得到确认。有研究认为 Lp-PLA2 对冠状动脉粥样硬化性心脏病的风险预测较超敏 CRP 有更大的价值<sup>[5]</sup>。前瞻性研究表明高水平的 Lp-PLA2 是冠状动脉粥样硬化性心脏病的危险性预测因子<sup>[6]</sup>。Lp-PLA2 活性在代谢综合征患者中升高也得到证实<sup>[7]</sup>。有研究显示,Lp-PLA2 水平在 DM 无血管病变组、合并冠状动脉粥样硬化性心脏病组、合并肾脏病变组各组间比较差异均有统计学意义,可作为 DM 血管并发症的独立炎症指标及用于 DM 的危险分层<sup>[8]</sup>。

本研究旨在了解 Lp-PLA2 是否参与 DN 的发生、发展。结果显示,Lp-PLA2 水平在正常白蛋白尿组最低,而在终末期肾病组最高,组间比较差异有统计学意义。多元线性回归分析显示排除传统因素影响后,Lp-PLA2 仍然与 UAER、Scr 呈正相关;多元 logistic 回归方程显示 Lp-PLA2 是影响蛋白尿水平及肾功能损害进展的独立危险因素。以上结果表明,Lp-PLA2 与 DN 患者微量白蛋白尿及肾功能相关,Lp-PLA2 可能参与了 DM 微血管并发症的发生与发展。

此外,年龄、DM 病程、BMI、TC、CRP、HDL、ACR 等传统因素作为 DN 进展的危险因素已得到大量研究结果证实<sup>[2-9]</sup>。本研究亦得到相同的结果。因此,积极控制血糖、血压、血脂及减少尿蛋白排泄仍是 DN 的治疗基础。

综上所述,本研究结果显示,Lp-PLA2 是 DN 患者微量白蛋白尿水平和肾功能损害进展的独立危险因素之一,Lp-PLA2 参与了微量白蛋白尿产生和肾功能下降的病理过程,是微量白蛋白尿产生和肾功能下降的预测因素,可作为 DN 进展的指标。但是

Lp-PLA2 究竟是 DN 的致病因子还是 DN 的标志物?控制 Lp-PLA2 水平能否延缓 DN 的进展? 这些问题还需要大规模的随机对照临床研究加以验证。

参考文献:

[1] 索新华. 糖尿病诊断及治疗进展[J]. 新乡医学院学报,2014, 31(4):275-277.

[2] 谭静,殷闯,郭明好,等. 血清胱抑素 C 和 C 反应蛋白联合检测在评估糖尿病肾损害中的应用价值[J]. 新乡医学院学报, 2013,30(4):290-291.

[3] Lavi S,Mc Connell J P,Rihal C S,*et al.* Local production of lipo-protein-associated phospholipase A2 and lysophosphatidylcholine in the coronary circulation;association with early coronary atherosclerosis and endothelial dysfunction in humans[J]. *Circulation*,2007, 2(15):72-74.

[4] Epps K C,Wilensky R L. Lp-PLA2-a novel risk factor for high-risk coronary and carotid artery disease[J]. *J Intern Med*,2011,269 (1):94-106.

[5] Anderson J L. Lipoprotein-associated phespholipese A2; an independent predictor of coronary artery disease events in primary and secondary prevention[J]. *Am J Cardinl*,2008,101 (12A):23F-33F.

[6] Koenig W,Kbuseyinova N. Lipoprotein-associated and secretory phospholipase A2 in cardiovascular disease;the epidemiological evidence[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*,2009,23(1):85-92.

[7] 黄果,何秋蓉,李萍. 代谢综合征患者脂蛋白相关磷脂酶 A2 活性变化的特征[J]. 华西医学,2008,23(2):338-339.

[8] 杨冰,王卫淑,裴志强,等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与 2 型糖尿病及血管并发症相关性研究[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2011,25(1):24-27.

[9] Tien K J,Tu S T,Chen H C,*et al.* Triglycerides are independently associated with albuminuria in Taiwanese Type 2 diabetic patients [J].*J Endocrinol Invest*,2012,35(9):800-803.

( 本文编辑:王 燕 英文编辑:王 燕)

( 上接第 521 页)

[11] Kito H,Fukuchi M,Miyazaki T,*et al.* Surgical treatment for e-sophageal cancer[J]. *Dig Surg*,2007,24(1):88-95.

[12] 刘俊,吕长兴,王家明,等. 104 例胸段食管癌左胸路术后局部复发规律及放疗靶区范围探讨[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2013,22(2):111-114.

[13] 叶尔佳,王昊飞,郑小康,等. 胸段食管癌术后复发模式与放疗靶区的设计[J]. 暨南大学学报:医学版,2011,32(4):411-414.

[14] 毛友生,赫捷,程贵余,等. 我国食管癌外科治疗的现状与未来对策[J]. 中华肿瘤杂志,2010,32(6):401-404.

[15] 薛恒川,吴昌荣,张振斌,等. 胸段食管癌胸腹二区淋巴结清扫及转移规律[J]. 癌症,2007,26(9):1020-1024.

[16] 单娟,潘振华,袁翎,等. 食管癌根治术后吻合口复发的放射

治疗[J]. 中华肿瘤防治杂志,2010,17(15):1226-1228.

[17] 蔡文杰,辛培玲,陈雅云. 食管胸段鳞癌术后预防照射靶区初步分析[J]. 中华肿瘤防治杂志,2012,19(18):1403-1406.

[18] Yu E,Tai P,Younus J,*et al.* Postoperative extended-volume external-beam radiation therapy in high-risk esophageal cancer patients;a prospective experience[J]. *Curr Oncol*,2009,16(4):48-54.

[19] Yu E,Dar R,Rodrigues G B,*et al.* Is extended volume external beam radiation therapy covering the anastomotic site beneficial in post-esophagectomy high risk patients [J]. *Radiother Oncol*, 2004,73(2):141-148.

[20] 乔学英,周道安,蔺强,等. 食管癌术后预防照射范围的临床研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2006,15(5):379-382.

( 本文编辑:杨 博 英文编辑:杨 博)