

精准医学时代食管癌分期的研究进展和展望

李国仁

【摘要】 食管癌的精准诊断和分期是构建精准个体化最佳治疗方案的前提和依据。国际 TNM 分期是目前世界上普遍采用的肿瘤分期标准。为提高分期的准确性,经不定期的修正、更新,尚在不断探索和完善,期望具有更高特异性和准确率的定期方法和标准是今后 TNM 分期的发展趋势。本文对我国食管癌分期的研究现状和进展进行综述。

【关键词】 食管癌; 分期方法; 个体化治疗

Research progress and Prospect of esophageal cancer staging in the era of precision medicine Li Guoren,
Department of Thoracic Surgery, the First People's Hospital of Lianyungang, Affiliated
Lianyungang Hospital of Xuzhou Medical University, Lianyungang 222000, China
Corresponding author: Li Guoren, Email: liguor2011@163.com

【Abstract】 The precision diagnosis and staging of esophageal cancer is the premise and basis for the construction of precision individualized optimal treatment scheme. The international TNM staging is widely used staging standard in the world. In order to improve the accuracy of TNM staging, it is still in constant exploration and improvement after irregular revises and updates. It is the development trend of TNM staging in the future to expect the staging methods and standards with higher specificity and accuracy. In this paper, the research status and progress of esophageal cancer staging in China were reviewed.

【Key words】 Esophageal cancer; Staging methods; Individualized treatment

我国是食管癌高发国家,食管癌发病率占全世界的 46.6%,居恶性肿瘤发病及死因的第 6 位和第 4 位,占全部恶性肿瘤的 7.52% 和 9.26%。21 世纪,临床医学逐步进入精准医学时代。精准医学是一种新的医学理念和医疗模式,以精准理念对食管癌患者构建以精准诊断和分期为指导,以手术切除为主的个体化精准综合治疗模式已成共识。黄国俊教授^[1]一再强调高度准确的临床和病理分期有助于针对性的个体化最佳精准治疗方案的制订,淋巴结清扫的合理范围、治疗效果的提高和评价,以及对患者预后的评估,有着越来越重要的作用,也是学者一直关注的热点问题。现对目前食管癌分期的研究进展进行综述。

一、食管癌分期的概况

食管癌分期是由 T(原发肿瘤)、N(区域淋巴

结)、M(远处转移)三要素经客观地综合评价组成,其中 T 包含肿瘤位置、长度、体积、范围、病理类型、分化程度、浸润深度及与周围脏器关系;N 包含大小、数目、区域、转移率;M 包含远处淋巴结和脏器转移等作为分期标准判定和预后评估的相关要素,依据肿瘤分期标准分为 I、II、III 和 IV 期。目前,AJCC/UICC 共同制定的 TNM 分期标准仍是世界上最权威、应用最广泛的分期系统,是食管癌诊断与治疗的“国际语言”,具有较好的分布合理性和预后判断价值。国际 TNM 分期标准是结合手术和术后病理诊断为依据,主要适用于需外科治疗的患者;又分为临床分期(cTNM-cStage)、病理分期(pTNMpStage)、复发或再治疗分期(rTNM-rStage)和尸检分期(aTNM-aStage)。随着影像技术的进展及临床验证,提高了临床分期的准确性,几经不定期修正更新,目前已推出第 8 版,着重关注治疗前分期准确性和诱导治疗的重要性,提出了治疗前临床分期和诱导治疗后肿瘤分期(yTNM-yStage),包括临床分期(ycTNM)和病理分期

DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-8773.2019.04.11

作者单位:222000 徐州医科大学附属连云港医院 连云港市第一人民医院胸外科

通信作者:李国仁,Email: liguor2011@163.com

(ypTNM)^[2]。

cTNM 分期是治疗前根据临床检查结果进行分期,对最初治疗方式的选择具有决定性作用。在我国通常依据常规体检、X 线食管造影、胸腹部 CT 扫描、内镜检查、体表超声等无创检查的结果进行临床经验分期,准确率约 40%^[1]。限于设备和技术条件的不均衡性,目前仍是食管癌治疗前诊断和临床分期的基本条件和主要手段;据此,有经验的专科医生一般可以准确地预测食管癌切除的可能性和评估预后。pTNM 分期是根据术前获得的临床证据及病理组织标本,经病理检查进行分期,这是食管癌分期的“金标准”,无创检查则无法获取标本进行 pTNM 分期。但是,病理标本用分子生物学方法检查发现有不少组织学阴性的淋巴结有微转移现象,有文献报道高达 55.5%^[1],使 pN0 上调为 pN1,其漏诊率为 20%~30%,导致分期的低估^[3]。rTNM 分期是术后复发或化放疗后再治疗前,经临床检查进行分期。aTNM 分期是根据尸检结果进行病理分期。

二、食管癌定期的方法及进展

目前,食管癌的国际 TNM 分期标准是根据临床检查结合术后病理诊断为依据,定期方法包括无创(非外科定期)方法和有创(外科定期)方法。

1. 无创定期方法:以解剖组织学为基础,应用物理学成像技术对病变的影像学特征,包括食管黏膜表现,病变部位、大小、形态、层次以及与周围组织器官的关系等作出形态学判定,仍是目前常用的临床分期手段,其敏感性、特异性和准确性是确定合理分期标准的关键,通常对 T 与 M 的定期相对比较准确,而对 N 尤其纵隔淋巴结判定的准确性相对有限,常使临床分期低于实际情况。近 40 年来,随着高新技术的发展和运用,尤其是影像技术,如 MRI、PET/CT 及超声内镜(EUS)等,提高了对食管癌浸润深度、淋巴结和远处转移的分辨率和准确率,相应提高临床分期的准确性。目前,临床上应用的无创分期方法如下。

(1)X 线食管钡餐(钡气双重对比)造影:依据黏膜表面形态判断,可显示病变部位、长度、大体形态、病理类型、管腔改变、软组织阴影及与周围的解剖关系,提示临床诊断和 T 的定位,但对 N 和 M 分期无明显作用。X 线胸片是临床检查不可或缺的基础资料,除提示肺部转移外,对分期的意义有限。

(2)CT 扫描:食管癌临床分期的主要方法,安全无创、设备普及,扫描范围应包括下颈、胸部和上腹部,可客观、准确地显示肿瘤大小、外侵范围和程度,与邻近器官的关系,判断区域淋巴结和远处脏器有无转移,对 T、N、M 定期的敏感度、特异度和准确率分别为 58.0%~69.0%、40.0%~80.0%、43.0%~68.0%;42.0%~84.0%、67.0%~92.0%、58.0%~66.0%和 33.0%~81.0%、66.0%~97.0%、74.0%~90.0%^[4];对周围组织器官有侵袭的准确率为 69.7%,无侵袭的准确率 97.3%^[5]。但对早期病灶、微小纵隔及远处淋巴结转移有其局限性,对 Tis、T1、T2 难以区分,对不同解剖学位置 N 的价值不同,特异度为 43.0%~75.0%^[6]。应用螺旋 CT 实时三维重建(CT RT3D)成像技术,预测 T、N 分期的准确率分别为 91.6%和 83.3%;对气管支气管、主动脉、心包受侵的准确率分别为 93.0%、84.0%、95.1%^[7]。

(3)磁共振成像(MRI)检查,分期标准和准确率与 CT 相似。文献报道 MRI 对 T 诊断率为 81.0%,其中 T1、T2 为 33.0%、58.0%,T3、T4 为 96%、100%;对 N 的敏感度、特异度为 81.0%、98.0%;对主动脉和气管支气管侵犯诊断的敏感度、特异度和准确率分别为 100%、80.0%和 90.0%^[4];秦福双报道^[8]对 T1~T2 分期的特异度为 90.0%,准确率为 79.17%,对 T3~T4 以及对 N 分期的诊断效能与 CT 无显著差异。应用 3.0TMR 高分辨成像能准确判定浸润深度,与组织学分层基本相对应,对 T1~T4 的准确率分别为 50%、71%、100%、100%,总体准确率达到 81%^[9];对术前分期的敏感度、特异度和准确率分别为 58.3%~100.0%、95.3%~98.1%、91.5%~96.6%,与病理一致性较好^[10]。随着高场强核磁的应用和新技术的发展,如快速成像技术(True Fisp、TSE、STIR)、弥散加权成像技术(DWI)、超顺磁性氧化铁功能成像技术(SPIO)及新造影剂的应用,提高了判定 T、N 分期的价值;DWI 预测 N 的敏感度、特异度、准确率分别为 89.3%、93.9%、93.1%;SPIO 增强可提高 N 的灵敏度、特异度和准确率为 100%、95.4%、96.2%;STIR 结合 TSE 对 N 的敏感度为 81.3%,特异度为 98.3%;DWI 与 STIR、EPI(DWIBS)结合 M 病变检出率为 92.6%^[9];磁共振仿真内镜对分期的准确率为 83.0%^[11];对 T、N 分期的准确率达到 85.7%和

83.3%^[4]。磁共振电影成像对主动脉侵犯准确率可达 92%^[4]。但是, MRI 对分期的作用有局限性, 一般不作为食管癌首选或常规检查方法。

(4) 正电子发射计算机断层显像技术(¹⁸F-FDG PET): 能反映组织代谢的改变, 多早于解剖学的显像改变, 而使分期的标准更准确, 主要评估淋巴结和远处转移病灶有价值优势。PET 预测区域淋巴结转移的准确率为 22%~33%, 对远处转移的敏感度、特异度为 77%、90.0%, 评估 T 分期准确率为 43%, 一般不用于 T 分期^[12]。PET/CT 既可提高全身解剖学的精确定位, 又能根据不同组织器官代谢指标异常进行功能显像, 判断淋巴结、远处转移及同期癌的检出具有优势, 对 N、M 分期敏感度、特异度、准确率分别为 96.0%、81.0%、90.0% 和 78.0%、93.0%、84.0%^[13], SUVmax 评估淋巴结转移更准确; 隋秀莉等^[14]报道对 N、M 分期敏感度、特异度分别为 100%、89.0% 和 100%、87.5%, 有助于远处或隐匿转移灶的检出, 为食管癌临床分期提供更准确、更敏感的指标; 有报告 PET/CT 对 T、N 分期的准确率为 79.16%、88.88%, 联合 EUS 检查可达 95.83%、98.61%, 具有更高的诊断价值^[15]。但 PET/CT 对新辅助放化疗后 N 分期的特异性仅有 10.0%, 费用昂贵, 尚难普及, 不建议列入常规评价^[4]。

(5) 单光子发射型计算机断层扫描(SPECT): 简称 ECT, 为摄取核素后行 SPECT 全身骨扫描, 反映骨组织代谢和血供情况的功能显像, 显示食管癌骨转移率为 21.39%; 对纵隔淋巴结转移的评估具有独特价值, 准确率可达 90.54%^[16]。

(6) 淋巴结放射免疫成像(radioimmuno-imaging, RII) 及放射性核素 ²⁰¹Tc 和 ^{99m}Tc-MIBI 显像技术, 对食管癌的转移淋巴结进行显像定位, 使临床分期更为准确^[17]。

(7) 食管超声内镜(EUS)技术: 是目前唯一能显示食管壁的层次和结构、肿瘤浸润程度与周围组织脏器关系的重要检查手段, 与 TNM 分期标准相对应, 成为治疗前临床分期最准确的非手术判断方式和金标准, 对 T 分级的判断有独特优势, 准确率高达 86%~92%, 对 N 分期可达 70%~88%, 对 M 分期符合率较差; 对 TNM 分期诊断的准确率为 70%~75%^[18]。许宗渠等^[19]报道对 T 分期总体准确率为 67.42%, 其中 T1~T4 分别为 82.02%、

77.53%、84.27%、91.01%; 对 N 分期整体准确率为 60.67%, 其中 N0~N3 分别为 66.29%、69.66%、87.64%、0。张筱茵等^[20]报道对 T1a、T1b 病理诊断符合率为 77.8%、75.0%, T2 为 65.1%, T3 为 69.9%, T4a、T4b 为 81.0%、81.8%; 曹春莉等^[21]报道对 T、N 分期准确率分别为 83.8%(T1~T4 为 100%、83.3%、82.4%、80.0%) 和 78.4%(N1 和 N2 分别为 70.6% 和 85.0%); 马跃峰等^[22]报道对 T 准确率为 82.5%, 与病理一致性较好, N 为 47.53%, 相对较差。应用微型高频超声探头(MCUS)使早期癌的准确率提高达 95%^[18]。目前, EUS 已成为食管癌治疗前常规诊断和分期的首选方法。

(8) 体表 B 超检查: 通常检查腹部和颈部, 可提示腹腔脏器和淋巴结转移, 也作为判定颈部淋巴结转移的指标, 其敏感度和准确率为 82% 和 95%^[2]。

(9) 内窥镜检查: 其中纤维胃镜或食管镜是常规用于食管癌检出、定位和定性诊断的有效方法, 提供 T 的位置、形态、长度和分型, 活检可取得准确的病理诊断, 有助于筛查和早诊; 但对肿瘤的浸润程度、与周围组织的解剖关系以及有无转移则无法作出正确评价。纤维支气管镜(FB)检查, 是较准确判断气管、支气管受侵的有效方法之一。据报道, 食管癌中约 30% 气管受侵, 18% 支气管受侵, 并经病理证实其准确率为 91.96%^[23], EBUS 判断准确率为 91%^[4]。因此, 纤支镜检查有助于改善定期, 能减少一部分手术的盲目性, 但国内外较少报道。

目前, 无创分期方法尚无法进行准确的 TNM 分期, 合理地选择组合各种检查方法, 可有效提高分期的准确率, CT 和 EUS 联合应用是术前非外科分期的主要手段和较完整的评估方法, 对 T 及 N 分期准确率为 85.1% 和 90.8%^[7], 对 N、M 分期准确率为 84.0% 和 80.0%^[4]; 对绝大多数食管癌患者基本上都能作出正确的诊断, 是比较经济、准确率较高的基本组合方法, 能满足临床 TNM 分期和筛查, 是预测食管癌外科根治性切除最基本的诊断工具, 应作为常规分期手段。理论上, EUS 联合 PET/CT 是食管癌分期诊断最准确的策略, 对 T、N 分期准确率为 95.83% 和 98.61%^[15], 对 N、M 分期准确性为 91.0%^[4]; 但设备贵、费用高, 尚未被列为常规。近年提出影像组学通过高通量提取和分析影像学特征, 为提高临床分期的准确率开拓了新的研究方向。

但是,当治疗前需要决定食管癌切除的可能性和根治性、选择精准治疗方案和预测预后的Ⅱb和Ⅲ期中晚期(局部晚期)患者,欲获得准确病理分期,则再根据需求和可能条件作相关有创检查,以提高定期的精确性。

2. 有创(外科定期)定期方法

食管癌病理分期是选择治疗方法的主要依据,因此,术前进行精准病理分期十分必要。目前,食管癌无创临床分期方法对T、M的定期相对比较准确,对判定淋巴结转移的准确性难以令人满意,而N定期是食管癌分期的关键,为了进一步提高N分期的准确性,达到病理分期水平,对无创检查难以确定性质及治疗策略时,应进一步行有创分期检查,以提供更为精确的定期,这已是国内外学术界的共识,正倍受重视并逐渐被推广应用。外科分期(STNM)方法包括术前分期和术中分期。

(1) 体表超声定位下颈部淋巴结穿刺活检:可明确诊断、细胞类型、分化程度,提高N分期的准确率,方便易行,费用低廉,在术前分期和治疗选择中有重要价值^[4]。

(2) 食管超声内镜引导下针吸活检术(EUS-FNA):是对可疑淋巴结转移取得病理诊断提供准确、安全、简便、实用、可靠的检查方法,准确率为93%^[4]。有报道对区域淋巴结诊断的敏感度和特异度为97%和100%^[6]。采用术中快速在位评估技术(rapid onsite evaluation, ROSE)现场细胞学评价,可提高准确率。

(3) 支气管内超声实时引导针吸活检术(EBUS-TBNA):是近20年来应用的一种安全的微创诊断方法,对判断侵犯气管支气管壁的确率达91%^[4],是获取纵隔淋巴结病理的一种新的检查手段,对淋巴结定期敏感度、特异度和准确率分别为89%~99%、100%和92%~99%^[24],可以有效地减少手术分期方法(胸腔镜、纵隔镜以及开胸探查)的应用,必要时可考虑联合EUS-FNA及胸腔镜技术,全面评价纵隔淋巴结状况。

(4) 纵隔镜检查(mediastinoscopy):包括经典的经颈纵隔镜(SCM)和电视辅助纵隔镜检查术(VAM),是评估可能涉及治疗策略重大改变的术前纵隔淋巴结分期最准确的手段和金标准,其对CT或PET发现的上纵隔淋巴结进行活检,以获得病理分期,确诊率达95.5%可降低手术探查率和不完全

切除率^[25],但在食管癌术前分期中还很少应用。

(5) 术中对前哨淋巴结(SLN)或淋巴结显像示踪技术:切除快速活检,可预测区域淋巴结的转移情况和指导清扫范围,有助于准确定期^[2]。采用手持式r探针(gamma detecting probe, GDP)新技术,术中探测肿瘤和显像淋巴结,探测淋巴结的灵敏度为100%,特异度98.94%,准确率97.60%,可检出微小转移淋巴结,准确判断肿瘤的临床分期,为合理的清扫范围提供依据^[26]。

(6) 胸腔镜/腹腔镜的微创分期(Ts/Ls MIS):是由Luketich等提出,为评估局部浸润、淋巴结和远处转移提供更准确的信息,可使CT和EUS分期结果的准确率提高32.1%^[1];胸腔镜诊断N1的敏感度、特异度和阳性预测率分别是62.5%、100%和100%^[6];在N分期中对诊断淋巴结转移的准确率为91%~94%,使约1/3经CT和EUS分期患者进行重新分期;尽管MIS分期的准确率很高,对确定淋巴结转移极具优势,但检查费用太高,技术操作难度较大,有一定风险性而很少用于术前分期,也非临床实用。

目前,对外科分期方法的认识不足以及设备条件限制,尚未能普及。随着经济发展及观念更新,外科分期方法已逐渐在部分单位开展,将逐渐显示其优越性。

为了进一步提高食管癌分期的准确率,病理学检查是最准确、最可靠的诊断方法,一般通过有创定期方法获取脱落细胞、活体组织和手术标本进行细胞学检查、活体组织和病理组织检查,其中对淋巴结的定期最重要,淋巴结转移主要与由肿瘤细胞的生物学特性决定的肿瘤浸润深度和分化程度,以及肿瘤部位相关。文献报告食管癌淋巴结转移率为31.7%,尸检发现淋巴结转移率为44.7%~75.0%^[2],而影响淋巴结转移和准确判定的因素较多,即使行病理检查,仍因淋巴结清扫的范围和方法、转移度,标本取样和检测方法等,可导致病理检出不足,其漏诊率为20%~30%,淋巴结的亚临床和隐匿性微转移实际上等于淋巴结转移,可导致N定期的低估,尚未列入常规检测。因此,应重视微转移的检测,对淋巴结标本行连续切片及免疫组化检查,可降低微转移的漏诊率,分期标准中应包括这一要素,使淋巴结定期更为准确^[2]。

三、食管癌分期的现状

国际上曾有多种食管癌分期标准。国际抗癌联盟与美国癌症联合会(UICC/AJCC)制订的恶性肿瘤 TNM 分期系统,其中 1978 年(第 3 版)是 UICC 首次提出的最早食管癌分期,经不定期的修正、更新、完善,至 2017 年颁布的第 8 版,是目前世界上普遍采用的肿瘤分期标准。吴英恺教授早期依据患者的症状、病变长度、病理类型和转移情况分为 4 期;1976 年阳泉食管癌会议倡议制定了我国临床病理分期标准,与国际分期第 3、4 版类同,但 T 按病变长度和范围定期,缺乏局部淋巴结的具体定义;为与国际标准同步和合作交流,从 1987 年引进并实行 TNM 分期标准。1998 年 Korst 等提出新的 TNM 分期标准,强调肿瘤外侵,将 T4 归于 IV 期,非区域淋巴结转移归于 N2, M1 仅限于内脏转移^[27]。日本食管协会(JES)于 2017 年推出第 11 版日本的 TNM 分期系统,与国际分期系统的主要区别在于胸段食管的分区和转移淋巴结的位置定期, JES 分期不再考虑病理类型和肿瘤位置等^[28]。我国 2010 年推出《非手术治疗食管癌临床分期标准(草案)》,尚在临床验证和评价。因此,目前临床上广泛应用的是 UICC/AJCC 制订的国际 TNM 分期系统;其中 1978 年 UICC 制定的(第 3 版)对 T1、T2 的临床和病理分期不同,临床未及应用;1987 年 AJCC/UICC 联合制订统一的分期标准(第 4 版),主要参照日本资料, T 分期采用相同标准,对 N 分期的转移数未作进一步分层,因而受到质疑^[29];1997 年颁布的第 5 版与第 4 版变化不大, T 侵犯深度仍为重要指标,仅 M 分期为 M1,非区域淋巴结转移归于 M1 为 IV 期;张逊^[27]对第 5 版提出建议将 T1、T2 归 I 期, T3N1 归 II 期,非区域淋巴结 N2 归 III 期, T4 归 IV 期;2002 年的第 6 版与第 5 版基本无变化,是根据疾病的解剖范围,按程度、逻辑理论性分组进行分期,均未加入淋巴结转移因素,并不能充分反映食管癌的临床生物学特性^[30];张合林等^[31]报道以淋巴结转移数(0、1 和 ≥ 2 个)分级为指标与原有的分期对比研究,建议对 II、III 期调整为 II a、II b、III a、III b,能更好地反映术后预后情况。2009 年颁布的第 7 版较第 6 版有较大改动,综合肿瘤侵犯深度、淋巴结转移数目、有无远处转移,以及肿瘤的组织学类型和分化程度等影响食管癌远期生存率的主要因素,在原有分期的基础上纳入了根据淋巴结数目分级、组织类型(histological-type, H)、分化程度(grade of

differentiation, G),经优化组合扩展为合理的 TNM 分期,定期为 0、I a、I b、II、III a、III b、IV (T4a、T4b)期,其中对 Tis 定义为重度不典型增生或原位癌; T1 细化为 T1a 和 T1b, T4 细化为 T4a 和 T4b; N 依转移数(0、1~2、3~6、 ≥ 7)细分为 N0~N3,将 M1a 和 M1b 合并为 M1。多数学者认为能更好地反映术后预后情况及治疗方案的选择^[7,13],对术后放、化疗的预后也有预测作用^[29]。但是,该分期是基于西方资料,仍有其局限性,只适用于单纯手术切除的预后评估,对 N 分期依转移数划分,对 T4b 定期仍需商榷,对分化程度和肿瘤位置作为分期依据存在争议^[32]。2017 年颁布的第 8 版与第 7 版相比,纳入了我国的资料,在解剖定义上没做改动,仅对分期作了调整,对 N、M 保持不变, T 分期中,分为 T1a、T1b, T4a 新增腹膜受累, G 分期取消 G4(未分化癌), III 期中取消 III c, IV 期分为 IV a、IV b。鉴于既往使用 pTNM 分期标准进行的 cTNM 分期可能导致对预后和诊疗决策的错误判断,该分期系统单独增加了临床分期(cTNM)与新辅助治疗后病理分期(ypTNM),进一步优化分期,更强调准确的 cTNM 分期对指导治疗方案的选择和重视术前诱导治疗的地位和作用,提高了临床适用性与合理性;钟皓等^[33]对第 7、8 版分期进行了分类比较,显示均能较好地预测食管鳞癌术后的预后,肿瘤最大径、分化程度、浸润深度和区域淋巴结转移都是重要的独立预后因素,与第 7 版相比,第 8 版对 II、III 期的划分更细致、更合理,对术后预后判断更准确。方文涛^[2]认为第 8 版着重关注治疗前分期准确性和淋巴结转移的预后意义、早期癌治疗的合理性和诱导治疗的重要性。但是,第 8 版基于淋巴结转移数目的 N 分期存在一定的局限性,因此有学者提出淋巴结清扫的质量及按淋巴结转移区域进行 N 分期的建议更为合理^[34]。王文凭等^[35]提出按淋巴结转移区域、站数为 N 定期,并对淋巴结转移比率(LNR)、淋巴管侵犯(LVI)对预后的影响作为改良 N 分期指标的建议,尚需进一步验证。

食管癌的国际 TNM 分期标准是结合手术和术后病理诊断,主要依据淋巴结状况修订,适用于需外科治疗的患者,而对非手术者不太适用。非手术治疗患者如何进行准确的基于临床检查的分期系统,提高分期的有效性、可靠性和实用性,有利于选择合理有效的综合治疗方案,目前仍是一个难题^[36]。

2010 年我国推出《非手术治疗食管癌临床分期标准(草案)》,是基于影像学检查,以病变长度、外侵程度和转移情况为依据,已在国内试行。2012 年王澜等^[37]报道认为该方案能较为准确地反映放疗患者的预后,N 分期与预后的关系可能更为紧密,建议修改纳入病理类型及 GTV 因素。骆华春等^[38]报道,《草案》与第 7 版病理分期对照显示 T、N 分期一定程度上存在一致性,在 TNM 分期上无一致性,但对是否能取代病理分期及评价预后,还需要验证。孙冉等^[39]报道,在放疗患者使用《草案》显示其适用 T 分期,而 N 分期不能很好地反映预后,建议将 N 分期为有和无淋巴结转移。刘扬等^[40]报道,该分期能较准确反映放疗患者的预后,建议将 T1N1M0 归 II 期,T1~3N2M0 归 III 期;尤鑫等^[36]研究表明,大体肿瘤体积(GTV)是预后的独立影响因素,以 GTV 为基础将临床 T 分期分为 3 级,与病理分期符合率达 73.8%,一致性较好,能准确反映非手术治疗患者的预后。乔雪等^[41]对手术患者对照研究表明,T 分期总符合率 67.90%,N 分期为 60.50%,TNM 分期为 64.81%,其中 cT₂、cN₁ 和 cN₂ 以及 TNM 分期的符合率和一致性均不理想,但能较好预测放疗的预后。祝淑钗等^[42]提出,将食管癌局部肿瘤体积大小结合外侵程度确定 T 分期与区域内淋巴结转移确定 N 分期联合分组为 I~IV 期,较准确预测非手术治疗患者的预后,具有临床分期的合理性和准确性。孙荣刚等^[43]提出,基于 CT 表现,借鉴头颈肿瘤影像分期方法的非手术临床分期,显示对放疗患者的预后判断有统计学意义。

四、食管癌分期的展望

目前,食管癌的 TNM 分期,无论 cTNM 还是 pTNM 分期,由于检查方法和判断标准的局限性,以及诸多影响淋巴结准确判断的因素存在,常使肿瘤分期均不够精确、全面而低于客观实际情况^[2]。因此,期望具有更高特异性和准确率的高新检查技术和方法,以及优化、实用、较完善的临床分期标准和方案问世。新近,影像组学的应用为食管癌的精准分期和评估开拓新的研究方向和应用前景;“广东卫生在线”10 月 8 日报道了徐瑞华教授研发的上消化道癌内镜人工智能(AI)辅助诊断系统(GRAIDS)对癌变的诊断准确率可达 96%,AI 辅助 TNM 分期有望提高分期标准的准确率;诸多学者预期,WECC 将联合国际食管疾病学会,注重全球性合作,继续进

行第 9 版分期系统的修订工作。鉴于 TNM 分期中 N 状况,即转移的区、数、度,脉管癌栓以及微转移等因素,其中淋巴结转移数已作为划分淋巴结分级的分期指标进行调整,但尚需细化和规范淋巴结清扫的范围(区域/站)、程度以及送检流程;淋巴结转移率、隐匿性微转移以及其他影响预后的独立因素,也为食管癌 TNM 分期标准提供修订依据,是今后 TNM 分期的发展趋势^[2]。引进其他新的影响预后的独立因素指标,将使分期系统更全面、更精确,可广泛地指导食管癌的治疗及疗效和预后的判断,是分期系统继续发展之路。食管癌的分化分期,有助于提高诊断、分期和靶向综合治疗的精准度,第 8 版分期系统提及在癌组织、淋巴结和远处转移可检测人类表皮生长因子的表达,但目前仍没有确切的分子标志物可用于食管癌分期,特别是 N 分期的判定,随着基因和分子生物学研究的进展,分子分期具有研究的前景^[35]。

目前,期望有条件的医院和中心应多做前瞻性随机分组对照研究,为临床提供简明、适用、准确性较高的检查方法和分期标准,以造福患者。然而,迄今尚没有一种分期方法的准确率是 100%;因此,广大基层医院限于设备和技术条件,对食管癌治疗前的准确分期,难以达到病理分期水平的观念,尚待临床工作者的接受,以取得共识^[1]。我们认为,就目前而言,应不断提高对分期重要性的认识,以及诊断技术水平和综合分析判断能力,充分利用现有自身设备条件和循证依据,合理组合检查方法,不断提高临床分期的准确性,在力所能及的范围内争取病理分期,进一步提高能指导治疗和预测预后的精确 TNM 分期,从而更好地指导和制定精准合理的个体化治疗方案,规避不必要的手术和探查,达到精准医疗和改善食管癌患者预后的目的。

参 考 文 献

- 1 黄国俊. 食管癌的分期、扩大淋巴结清扫及综合治疗[J]. 中华肿瘤杂志, 2003, 25(2): 105-110.
- 2 方文涛. 通过食管癌 TNM 新分期(第八版)解读 2017 年 NCCN 食管鳞癌诊疗指南[J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 20(10): 1122-1126.
- 3 李国仁, 戴建华. 食管癌淋巴结转移研究状况及其治疗策略[J]. 中国肿瘤, 2007, 16(11): 915-919.
- 4 傅剑华, 谭子辉. 食管癌的分期策略[J]. 临床外科杂志, 2016,

- 24(7):521-523.
- 5 张逊, 韩洪利, 孙伟. 食管癌术前病理分期的诊断方法[J]. 肿瘤防治研究, 2005, 32(3): 180-182.
 - 6 李辉. 食管癌术前分期的现状和进展[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2003, 19(1): 1009-1011.
 - 7 汤志明, 陈志坚. 食管癌临床分期现状[J]. 医学综述, 2011, 17(2): 224-227.
 - 8 秦福双. MRI 对食管癌 T 分期诊断及手术切除中的评估价值分析[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2018, 16(1):94-97.
 - 9 郝大选, 杨原源, 李雪, 等. 磁共振功能成像在食管癌分期及疗效评价中的应用进展[J]. 河南医学研究, 2016, 25(8):1406-1408.
 - 10 魏毅, 高菲菲, 务森, 等. 采用 3.0T MR 高分辨成像诊断食管癌术前分期的价值[J]. 放射学杂志, 2017, 51(7):505-510.
 - 11 刘戡. 影像学检查方法在评价食管癌淋巴结转移中的价值[J]. 癌症进展, 2011, 9(2):140-144.
 - 12 赵元, 于在诚. 食管癌术前分期诊断方法的研究现状及进展[J]. 医学研究杂志, 2011, 40(3): 17-20.
 - 13 毛友生, 赫捷, 程贵余, 等. 食管癌分期与治疗的共识、争议和建议[J]. 中国癌症杂志, 2011, 21(7):511-515.
 - 14 隋秀莉, 邓胜明, 桑士标, 等. 18F-FDG PET/CT 检查在食管癌分期中的价值[J]. 广东医学, 2017, 38(z1):164-166.
 - 15 刘晓妮, 贺利霞, 蒋洁. EUR 联合 PET-CT 检查对食管癌术前 T、N 分期诊断的临床价值[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2018, 16(12):78-80.
 - 16 温琬玲, 游金辉, 谢建平. 食管癌骨转移骨显像影像学特征及多因素分析[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(14): 2654-2656.
 - 17 林鹏, 戎铁华, 刘长征, 等. 放射免疫显像在食管癌分期中的应用[J]. 中华胃肠外科杂志, 2001, 4(3):153-156.
 - 18 李娟. 超声内镜在食管癌临床分期中的应用[J]. 食管外科电子杂志, 2015, 3(1):22-25.
 - 19 许宗渠, 刘锦源, 周悦, 等. 超声内镜对食管癌术前 TN 分期诊断的准确性及其影响因素[J]. 中国临床研究, 2018, 31(4): 455-458.
 - 20 张筱茵, 吕海涛, 郭长存, 等. 术前超声内镜食管癌 TN 分期对治疗决策的价值[J]. 遵义医学院学报, 2018, 41(3):340-343.
 - 21 曹春莉, 康世荣, 董欣敏. 食管癌超声内镜检查术前分期与术后病理分期的对照分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2017, 22(1): 1-4.
 - 22 马跃峰, 邢鑫, 孔冉冉, 等. 食管癌术前超声内镜 T、N 分期与术后病理 T、N 分期的比较[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(21): 3404-3407.
 - 23 杨顺娥, 徐继鸿, 张瑾. 纤维支气管镜检查对食管癌术前气管、支气管受累程度的诊断价值[J]. 天津医药, 2003, 31(12):815-816.
 - 24 赵辉, 王俊, 李剑锋, 等. 支气管内超声引导针吸活检术在肺癌分期中的应用[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2011, 27(2): 105-107.
 - 25 刘安帮, 张春岩, 鲁煜, 等. 电视纵隔镜纵隔淋巴结肿大中的应用肿大淋巴结[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2018, 52(2): 149-152.
 - 26 卢敏, 胡永校. 下段食管癌转移淋巴结检测的临床价值[J]. 中国医科大学学报, 2009, 38(1):57-59.
 - 27 张逊. 食管癌 TNM 分期的现状及发展趋势[J]. 中华肿瘤杂志, 2004, 26(11): 641-644.
 - 28 秦建军, 李印. 日本食管协会(JES)第 11 版食管癌 TNM 分期简介[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2017, 24(9):657-660.
 - 29 谭立君, 刘江涛, 肖泽芬. 食管癌 AJCC TNM 分期的发展及临床应用[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2014, 23(4):365-368.
 - 30 陈龙奇. 食管癌国际 TNM 分期第 7 版解读与评价[J]. 中华肿瘤杂志, 2010, 32(3): 237-240.
 - 31 张合林, 何明, 张方林, 等. 淋巴结转移数对食管癌预后和国际 TNM 分期的影响[J]. 中国肿瘤临床, 2008, 35(5): 252-255.
 - 32 杨守鑫, 王铸. 第 7 版 AJCC 食管癌 TNM 分期合理性评估及分析[J]. 癌症进展, 2016, 14(11):1063-1066.
 - 33 钟皓, 马荣, 弓磊, 等. AJCC 第七版与第八版食管癌分期系统评估 II~III 期食管鳞状细胞癌患者术后预后[J]. 中华外科杂志, 2017, 515(12):903-908.
 - 34 袁勇, 陈龙奇. AJCC 第八版食管癌分期系统更新解读[J]. 中华外科杂志, 2017, 55(2):109-113.
 - 35 王文凭, 杨玉赏, 何松林, 等. AJCC 第八版食管癌分期系统中 N 分期策略的探讨[J]. 中华外科杂志, 2017, 55(12):894-897.
 - 36 尤鑫, 祝淑钗. 食管癌临床分期现状与思考[J]. 中国肿瘤, 2014, 23(5):389-394.
 - 37 王澜, 孔洁, 韩春, 等. 非手术治疗食管癌临床分期标准的临床应用与探讨[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2012, 21(4):330-333.
 - 38 骆华春, 林贵山, 程惠华. 非手术治疗食管癌的临床分期与手术病理分期一致性的初步探讨[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(9): 823-825.
 - 39 孙冉, 王雅棣, 李成林, 等. 非手术治疗食管癌的临床分期标准(草案)的适用性分析[J]. 医学综述, 2014, 20(21):3970-3973.
 - 40 刘扬, 王昆仑, 袁翎. 非手术治疗食管癌的临床分期标准的应用研究[J]. 临床医学, 2015, 35(9):1-4.
 - 41 乔雪, 朱雅群, 田野. 食管癌临床分期与病理分期分布合理性和预后判断价值比较[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2014, 23(4):307-311.
 - 42 祝淑钗, 么伟楠, 李娟, 等. 食管癌非手术治疗临床分期新标准的对比研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2016, 25(2):109-113.
 - 43 孙荣刚, 刘锐, 于明艳, 等. 非手术食管癌 CT 临床分期的试用及探讨[J]. 中国医学创新, 2019, 16(16):139-142.

(收稿日期:2019-06-10)

(本文编辑:周珠凤)