

食管癌根治术后严重并发症对患者短期生存的影响

林城斌¹, 沈韦羽^{2*}

(1. 宁波大学 医学院, 浙江 宁波 315211; 2. 宁波大学附属李惠利医院, 浙江 宁波 315048)

摘要: 为了探讨食管癌根治术后严重并发症对患者短期生存的影响, 选取 2015 年 11 月至 2018 年 12 月期间在宁波大学附属李惠利医院行食管癌根治术后的患者符合本研究入组条件的临床病理资料进行统计分析. 单因素分析结果表明: 术前合并肺部疾病、糖尿病、术后出现严重并发症 3 个因素与食管癌根治术后短期生存相关($P<0.05$). 多因素分析结果表明: 术后出现严重并发症是影响术后短期生存的独立预测因素($P<0.05$). 将 149 例患者按术后是否有严重并发症分为有严重并发症组和无并发症组进行随访, 通过绘制生存曲线得出无并发症组的短期生存率高于有严重并发症组的短期生存率.

关键词: 食管癌; 食管切除术; 严重并发症; 短期生存

中图分类号: R655.4

文献标志码: A

文章编号: 1001-5132 (2022) 03-0076-05

食管癌发病率位于全球恶性肿瘤发病率的第 7 位, 死亡率位于全球恶性肿瘤死亡率的第 6 位. 2020 年全球食管癌新增病例 604 100 例, 较 2019 年增长了 3.1%; 死亡病例 544 076 例, 较 2019 年增长了 5.5%^[1]. 根治性切除手术是食管癌治疗的首选方式^[2-3]. 虽然近些年食管癌患者行术前新辅助化疗广受关注, 但食管切除术仍被认为是治疗食管癌的重要治疗方案^[4].

食管切除术是具有严重侵入性和复杂性的胃-肠手术之一, 尽管目前手术方式有了较大的改进, 并加强了术后护理, 但术后并发症发生率和死亡率仍然很高^[5-6]. 食管切除术有很多并发症, 常见的包括吻合口瘘^[7]、乳糜胸、肺部并发症^[8]、心律失常、胃肠道症状等^[9]. 已有很多文献对食管癌根治术后并发症的影响因素进行了分析, 如年龄^[10]、BMI、糖尿病^[11]、心血管疾病^[12]、术前心肺功能和肝功能状况、有无胸腹部手术史、有无接受术前辅助治疗、手术方式、有无饮酒吸烟史等. 目前对食管癌手术预后的临床相关研究多集中于 TNM 分期, 对术后产生并发症后的短期生存率研究鲜见报道.

为跟踪食管癌根治术后产生并发症患者的短

期预后情况, 本研究采用统计学方法探讨食管癌根治术后无并发症和有严重并发症患者的短期生存情况, 旨在为提高行食管癌根治术后患者的短期预后提供指导.

1 资料与方法

1.1 病例选择

选取 2015 年 11 月至 2018 年 12 月期间在宁波大学附属李惠利医院行食管癌根治术后的患者, 进行回顾性分析. 本研究共纳入行食管癌根治术后患者 149 例. 病例入选标准为: (1) 病历首页为食管癌并行食管癌根治术, 且术后病理确诊为食管癌患者; (2) 患者术前有完整的临床资料. 病例排除标准为: (1) 有其他恶性肿瘤病史的患者; (2) 内镜下治疗的患者; (3) 失访的患者.

1.2 研究方法

整理所有入组病例的原始病历资料(包括年龄、性别、BMI、ASA 分级、既往胸腹部手术史、术前合并肺部疾病、术前合并心血管疾病、糖尿病、术前合并慢性肾脏疾病、术前合并慢性肝病、吸烟史、饮酒史、术前放化疗和术后严重并发症), 将行

收稿日期: 2021-10-18.

宁波大学学报(理工版) 网址: <http://journalg.nbu.edu.cn/>

第一作者: 林城斌 (1995-), 男, 浙江宁波人, 在读硕士研究生, 主要研究方向: 心胸外科. E-mail: linchengbin88752@163.com

*通信作者: 沈韦羽 (1964-), 男, 浙江宁波人, 教授, 主要研究方向: 心胸外科. E-mail: shenweiyu@nbu.edu.cn

食管癌根治术后患者按随访结果分为存活组与死亡组。采用 SPSS 22.0 软件分析得出存活组和死亡组的短期生存差异,并对差异因素进行多因素分析,根据多因素分析结果绘制生存曲线。

1.3 无并发症与有严重并发症的分类标准

术后并发症的严重程度以并发症的治疗结果为标准,分为如下5个等级,2个亚级^[13-14]:I级为并发症不需要任何内科或外科干预;II级为并发症需要药物治疗;III级为并发症需要再次介入放射科(IIIa级)或手术(IIIb级);IV级为并发症危及生命,表现为单器官(IVa级)或多器官(IVb级)功能障碍;V级为并发症导致死亡。

根据并发症分级,将III级以上包括食管癌术后并发肺炎、胸腔积液行胸腔闭式引流、肺不张行气管镜检查、急性呼吸窘迫综合征、需要心肺复苏的心脏骤停、需要治疗的室性心律失常、需要治疗的房性心律失常、吻合口瘘、乳糜胸、需要干预或输血的消化道出血、二次手术、伤口感染等12项术后并发症列为严重并发症。

1.4 统计分析

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。年龄和 BMI 符合正态分布的计量资料用均数加减标准差表示;组间比较采用独立样本 *t* 检验;性别、ASA 分级(入组病例按 ASA 分级,分为1级和2级,3级

以上为食管癌手术相对禁忌症,不纳入),既往胸腹部手术史、术前合并肺部疾病、术前合并心血管疾病、糖尿病、术前合并慢性肾脏疾病、术前合并慢性肝病、吸烟史、饮酒史、术前放化疗和术后严重并发症这些计数资料采用率或构成比表示,组间比较采用卡方检验。采用多因素 logistic 回归研究严重并发症的影响因素;采用 log rank 检验分析无并发症组和有严重并发症组的生存比较。

2 结果

2.1 单因素分析结果

分析了14个变量指标,单因素分析结果显示差异有统计学意义($P<0.05$)与食管癌术后短期生存相关的危险因素有3个,分别为术前合并肺部疾病($P=0.035$)、糖尿病($P=0.038$)、术后出现严重并发症($P=0.001$),详见表1。

2.2 多因素 logistic 回归分析结果

结合临床实际和单因素分析结果,对术前合并肺部疾病、糖尿病、术后出现严重并发症进行多因素 logistic 回归分析。结果表明:术后严重并发症的回归系数(β)绝对值明显高于术前肺部疾病和糖尿病,术后严重并发症($P=0.023$, OR=0.324, 95% CI=1.165~8.195)是食管癌根治术后患者短期生存的独立预测因素($P<0.05$),详见表2。

表1 食管癌根治术后短期生存单因素分析结果

变量	存活($n=90$)	死亡($n=59$)	t/χ^2 值	P 值
年龄	(64.66±8.00)岁	(63.76±7.10)岁	-0.696	0.285
BMI	(27.00±5.83) kg·m ⁻²	(26.12±6.15) kg·m ⁻²	-0.883	0.457
女性	25 例(27.8%)	9 例(15.3%)	3.174	0.075
男性	65 例(72.2%)	50 例(84.7%)		
ASA 分级	54 例(60.0%)	30 例(50.8%)	1.214	0.271
既往胸腹部手术史	15 例(16.7%)	12 例(20.3%)	0.324	0.569
术前合并肺部疾病	12 例(13.3%)	16 例(27.1%)	4.438	0.035
术前合并心血管疾病	41 例(45.6%)	25 例(42.4%)	0.146	0.702
糖尿病	11 例(12.2%)	15 例(25.4%)	4.312	0.038
术前合并慢性肾脏疾病	14 例(15.6%)	4 例(6.8%)	2.584	0.108
术前合并慢性肝病	6 例(6.7%)	7 例(11.9%)	1.209	0.272
吸烟史	25 例(27.8%)	23 例(39.0%)	2.049	0.152
饮酒史	12 例(13.3%)	8 例(13.6%)	0.002	0.968
术前放化疗	22 例(24.4%)	12 例(20.3%)	0.341	0.559
术后严重并发症	17 例(18.9%)	26 例(44.1%)	11.005	0.001

表2 食管癌根治术后短期生存多因素 logistic 回归分析结果

变量	β	标准误	Wald 值	P 值	OR(95%CI)
术前肺部疾病	-0.400	0.572	0.005 0	0.944	0.960(0.313, 2.948)
糖尿病	0.606	0.464	0.170 5	0.192	1.833(0.738, 4.550)
术后严重并发症	1.128	0.498	5.136 0	0.023	3.090(1.165, 8.195)

2.3 生存曲线

对 149 例患者进行随访, 通过多因素分析结果将患者分为无并发症组和有严重并发症组, 再通过 log rank 检验发现, 行食管癌根治术后无并发症组的生存曲线高于严重并发症组, 两组间差异有统计学意义($P < 0.001$). 表明食管癌根治术后无严重并发症组的短期生存优于术后有严重并发症组的短期生存(图 1).

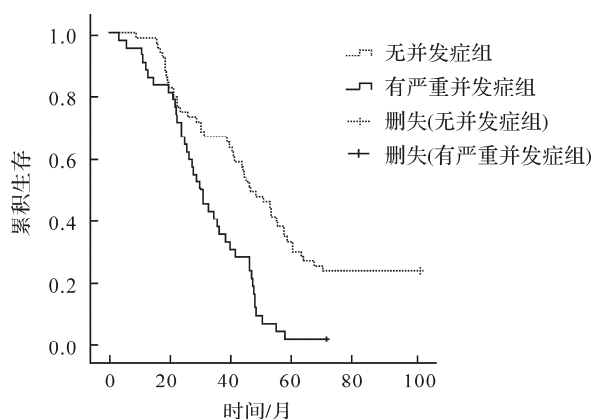


图1 生存曲线

3 讨论

食管癌是世界范围内常见的恶性肿瘤^[15]. 在中国食管癌发病率居第 5 位(18.85/10 万), 死亡率居第 4 位(14.11/10 万). 食管癌的 2 种主要类型是腺癌和鳞癌, 其中食管鳞癌占我国食管癌的 90% 以上^[16-17]. 虽然食管癌的确切原因尚不清楚, 但普遍认为是多种因素共同作用的结果, 如饮食和生活方式、人口因素、环境和遗传因素等. 虽然随着科技的进步, 食管癌的治疗水平有所提高, 但食管癌患者的预后仍然较差. 据报道^[18], 食道切除术后手术并发症发生率为 30% 至 70%, 死亡率为 1% 至 5%. 因此, 食管癌患者手术前影响预后因素的调查更为必要. 已有的食管癌根治术预后研究大多集中于 TNM 分期^[19], 而本文是通过术后产生并发症患者的随访, 研究术后并发症与肿瘤复发及术后

患者生存的相关性. TNM 分期在判断恶性肿瘤患者的分期与长期预后、选择合适的治疗方案及评估肿瘤的防治效果等方面有重要意义. 但肿瘤分期标准只提供了有限的预后信息, 不能完全预测肿瘤的治疗疗效^[20]. 本研究发现, 行食管癌根治术患者术后并发症严重程度与其短期生存率有关, 排除住院死亡率后, 这种相关性在短期生存率上仍然显著. 食管癌术后严重并发症包括术后出血、感染(肺部、切口、腹部等)、吻合口瘘、脏器功能严重不全、严重电解质紊乱、严重心律失常等^[21].

有文献报道^[22], 行食管癌根治术后并发房颤对患者短期生存和长期生存均密切相关, 术前使用钙离子通道阻滞剂药物对食管切除术后并发房颤的发展有不利影响. 二氢吡啶是一种专门作用于脉管系统的钙离子通道阻滞剂, 可导致血管舒张. 食管切除术通常时间较长, 且常伴随不稳定的血流动力学, 术前接受二氢吡啶类钙离子通道阻滞剂的患者发生低血压事件的风险可能更大, 所以术前评估患者的心功能尤为重要.

术后吻合口瘘对行食管癌根治术患者疾病的复发和术后生存也存在相关性^[23]. 目前临床上行食管癌根治术, 包括食管-胃吻合, 食管-空肠吻合, 食管-结肠吻合, 会在术后 7 d 行食道造影, 再根据临床特征(包括颈部创口血肿、败血症、腹膜炎、吻合口周围积液、渗漏、局部炎症、排气或唾液排空、纵隔炎症、脓肿、脓胸和气胸)进行系统地判断. 在一项多中心研究中, 收集了 2000 年至 2010 年间 30 所医院行食管癌根治术的 2 944 例患者, 其中严重吻合口瘘发生 208 例(7.1%), 发生吻合口瘘组的总体生存期为 35.8 个月, 未发生吻合口瘘组的总体生存期为 54.8 个月($P = 0.002$), 单因素和多因素分析结果显示: 吻合口瘘是总体生存期(OS)的显著预后影响因素($HR = 1.28$; 95% CI = 1.04~1.59; $P = 0.022$)^[24]. 发生吻合口瘘的主要原因可能与吻合口血供、吻合口炎症、患者体质, 抑或

手术方式等均有相关性^[25]。

术后患者并发肺炎对预后也会产生一定的影响。有研究^[26]对284例行食管癌切除患者术后并发肺炎的预后影响进行了评估,其中64名(22.5%)在手术后并发肺炎,并发肺炎患者与未并发肺炎患者的总生存率有显著性差异($P<0.05$),并发肺炎组术后1年和5年的生存率分别为76.6%和40.6%,而未并发肺炎组术后1年和5年的生存率分别为85.5%和52.3%。此外,单因素和多因素分析结果显示:肺炎是影响OS的显著预后因素($HR=1.456$, 95% $CI=1.020\sim 2.079$, $P=0.039$)^[27]。其他术后并发症与生存关系的研究还少见报道。

4 结语

本研究通过回顾性分析食管癌行根治术后短期生存的影响因素,对行食管癌根治术后短期生存的主要危险因素进行了单因素分析,结合临床实际发现:术前合并肺部疾病、糖尿病、术后出现严重并发症与短期生存相关。进一步结合临床进行多因素logistic分析表明:术后出现严重并发症是食管癌根治术后患者短期生存的独立危险因素。随访结果的生存曲线表明:食管癌行根治术后无严重并发症组的短期生存优于术后有严重并发症组。研究结果对食管癌行根治术后并发症患者的短期生存预后有一定的指导意义。

参考文献:

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71(3):209-249.
- [2] Bhayani N H, Gupta A, Dunst C M, et al. Esophagectomies with thoracic incisions carry increased pulmonary morbidity[J]. JAMA Surgery, 2013, 148(8): 733-738.
- [3] Blencowe N S, Strong S, McNair A G K, et al. Reporting of short-term clinical outcomes after esophagectomy: A systematic review[J]. Annals of Surgery, 2012, 255(4): 658-666.
- [4] Schlottmann F, Patti M G. Prevention of postoperative pulmonary complications after esophageal cancer surgery [J]. Journal of Thoracic Disease, 2019, 11(S9):S1143-S1144.
- [5] Kataoka K, Takeuchi H, Mizusawa J, et al. Prognostic impact of postoperative morbidity after esophagectomy for esophageal cancer: Exploratory analysis of JCOG9907[J]. Annals of Surgery, 2017, 265(6):1152-1157.
- [6] Badgwell B, Ajani J, Blum M, et al. Postoperative morbidity and mortality rates are not increased for patients with gastric and gastroesophageal cancer who undergo preoperative chemoradiation therapy[J]. Annals of Surgical Oncology, 2016, 23(1):156-162.
- [7] Nishikawa K, Fujita T, Yuda M, et al. Early postoperative endoscopy for targeted management of patients at risks of anastomotic complications after esophagectomy[J]. Surgery, 2016, 160(5):1294-1301.
- [8] Ohi M, Toiyama Y, Omura Y, et al. Risk factors and measures of pulmonary complications after thoracoscopic esophagectomy for esophageal cancer[J]. Surgery Today, 2019, 49(2):176-186.
- [9] Low D E, Alderson D, Ceconello I, et al. International consensus on standardization of data collection for complications associated with esophagectomy: Esophagectomy complications consensus group (ECCG)[J]. Annals of Surgery, 2015, 262(2):286-294.
- [10] 许庆生, 支修益, 张毅, 等. 75岁以上高龄食管、贲门癌患者的外科治疗[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2009, 16(3):237-239.
- [11] Zheng X, Ma X S, Deng H Y, et al. Diabetes mellitus and survival of esophageal cancer patients after esophagectomy: A systematic review and meta-analysis[J]. Diseases of the Esophagus, 2020, 33(2):doz098.
- [12] Gómez-Caro A, Moradiellos F J, Ausín P, et al. Risk factors for atrial fibrillation after thoracic surgery[J]. Archivos De Bronconeumología (English Edition), 2006, 42(1):9-13.
- [13] Dindo D, Demartines N, Clavien P A. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey[J]. Annals of Surgery, 2004, 240(2):205-213.
- [14] Lagarde S M, Reitsma J B, Maris A K D, et al. Preoperative prediction of the occurrence and severity of complications after esophagectomy for cancer with use of a nomogram[J]. The Annals of Thoracic Surgery, 2008, 85(6):1938-1945.
- [15] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2015[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2015, 65(1):5-29.
- [16] Lin Y S, Totsuka Y, He Y T, et al. Epidemiology of esophageal cancer in Japan and China[J]. Journal of Epidemiology, 2013, 23(4):233-242.

- [17] Huang F L, Yu S J. Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment[J]. Asian Journal of Surgery, 2018, 41(3):210-215.
- [18] Chen W Q, Zheng R S, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2016, 66(2):115-132.
- [19] Rutegård M, Lagergren P, Rouvelas I, et al. Intrathoracic anastomotic leakage and mortality after esophageal cancer resection: A population-based study[J]. Annals of Surgical Oncology, 2012, 19(1):99-103.
- [20] Mlecnik B, Bindea G, Pagès F, et al. Tumor immunosurveillance in human cancers[J]. Cancer Metastasis Reviews, 2011, 30(1):5-12.
- [21] Grotenhuis B A, Wijnhoven B P L, Grüne F, et al. Preoperative risk assessment and prevention of complications in patients with esophageal cancer[J]. Journal of Surgical Oncology, 2010, 101(3):270-278.
- [22] Chin J H, Moon Y J, Jo J Y, et al. Association between postoperatively developed atrial fibrillation and long-term mortality after esophagectomy in esophageal cancer patients: An observational study[J]. PLoS One, 2016, 11(5):e0154931.
- [23] Aoyama T, Kazama K, Atsumi Y, et al. Clinical influence of anastomotic leakage on esophageal cancer survival and recurrence[J]. Anticancer Research, 2020, 40(1):443-449.
- [24] Markar S, Gronnier C, Duhamel A, et al. The impact of severe anastomotic leak on long-term survival and cancer recurrence after surgical resection for esophageal malignancy[J]. Annals of Surgery, 2015, 262(6):972-980.
- [25] 邱龙, 李向楠, 赵松, 等. 食管癌术后颈部食管胃吻合口瘘的危险因素分析[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(5):483-489.
- [26] Tamagawa A, Aoyama T, Tamagawa H, et al. Influence of postoperative pneumonia on esophageal cancer survival and recurrence[J]. Anticancer Research, 2019, 39(5): 2671-2678.
- [27] Booka E, Takeuchi H, Nishi T, et al. The impact of postoperative complications on survivals after esophagectomy for esophageal cancer[J]. Medicine, 2015, 94(33):e1369.

Impact of major morbidity following esophageal cancer radical resection on short-term patient survival

LIN Chengbin¹, SHEN Weiyu^{2*}

(1.School of Medicine, Ningbo University, Ningbo 315211, China;

2.The Affiliated Lihuili Hospital of Medical School, Ningbo University, Ningbo 315048, China)

Abstract: The current study is designed to investigate the effect of severe complications on short-term survival following radical resection of esophageal carcinoma, based on the clinicopathologic data of the patients who underwent radical esophagectomy from November 2015 till December 2018 in the Affiliated Lihuili Hospital of Ningbo University. The results of univariate analysis showed that pre-operative lung disease, diabetes mellitus and severe postoperative complications were all associated with short-term survival ($P<0.05$). Multivariate analysis showed that severe postoperative complications were independent predictors of short-term survival ($P<0.05$). A total of 149 patients were divided into the severe complications group and no complications group, based on the occurrence of serious complications following operation. The severe complications group and the no complications group were followed up and survival curve analysis was performed. The short-term survival rate of the severe complications group was significantly higher than that of no complications group. Comparison of the survival curves of patients between with and without serious complications suggested that the short-term survival of the patients was affected by severe complications.

Key words: esophageal carcinoma; esophagectomy; severe complications; short-term survival

(责任编辑 史小丽)