somal instability in murine bone marrow mesenchymal stem cell leads to malignent transformation. Stem cell, 2006,24(4): 1095 - 1103

17 Tolar J, Nauta AJ, Osborn MJ, *et al*. Sarcoma Derived from Cultured Mesenchymal Stem Cells. Stem Cells,2007,25(2):371 - 379

18 Wang Y, Huso DL, Harrington J, *et al*. Outgrowth of a transformed cell population derived from normal human BM mesenchymal stem cell culture. Cytotherapy,2005,7(6):509 - 519

19 Zhou YZ, Bosch - Marce M, Okuyama H, *et al*. Spontaneous Transformation of Cultured Mouse Bone Marrow - Derived Stromal. Cells, 2006,66:10849 - 10854

20 Li H, Fan X, Kovi RC, *et al*. Spontaneous Expression of Embryonic Factors and p53 Point Mutations in Aged Mesenchymal Stem Cells: A Model of Age - Related Tumorigenesis In Mice. Cancer Res,2007, 67:10889 - 10898

21 Xu W, Qian H, Zhu W, *et al*. a novel tumor cell line cloned from human embryonic bone marrow mesenchymal stem cell culture. Oncol Rep,2004,12(3):501 - 508

22 孙红玉,胡凯猛,刘厚奇.黑素瘤细胞诱导人胚上皮干细胞的恶性转化.第二军医学学报,2007,28(11):1161 - 1164

23 Bonitsis N,Batistatou A,Karantima S,*et al*. The role of cadherin/eatenin complex in malignant melanoma. Exp Oncol,2006,28(3):187 - 193

24 Stretch J R,Gatter K C,Ralfkiaer E,*et al*. Expression of mutant p53 in melanoma. Cancer Res,1991,51(21):5976 - 5979

25 Studeny M, Marini FC, Dembinski JL, *et al*. Mesenchymal stem cells:potential precursors for tumor strom a and targeted—delivery vehicles for anticancer agents. J Natl Cancer Inst,2004,96(21):1593 - 1603

26 Djouad F, Plence P, Bony C, *et al*. Immunosuppressive effect of mesenchymal stem cells favors tumor growth in allogeneic animal. Blood, 2003,102(10):3837 - 3844

27 Nakamura K, Ito Y, Kawano Y, *et al*. Antitumor effect of genetically engineered mesenchymal stem cells in a rat glioma mode. Gene Ther. Gene Ther,2004,11(14):1155 - 1164

28 Ohlsson LB,Varas L,Kjellman C,*et al*. Mesenchymal progenitor cell - mediated inhibition of tumor growth in vivo and invitro in gelatin matrix. Exp Mol Pathol. 2003,75(3):248 - 255

29 Khakoo AY,Pati S,Anderson SA,*et al*. Human mesenchymal stem cells exert potent antitumorigenic effects in a model of Kaposi's sarcoma. J Exp Med,2006; 203(5): 1235 - 1247

(收稿:2010 - 08 - 14)

食管癌术前分期诊断方法的研究现状及进展

赵 元 于在诚

食管癌是严重威胁人类健康的常见恶性肿瘤,估计全球每年有 20 万人死于本病,占男性恶性肿瘤发病率和病死率的第 5 位[1]。我国是食管癌高发国家之一。近年来,虽然食管癌的治疗已经取得了长足进步,但 5 年生存率仍然较低。大量研究表明,食管癌的浸润深度和淋巴结转移情况是影响食管癌预后的最重要因素[2]。准确的术前分期将有助于选择合理的治疗方案,早期食管癌病人接受根治性外科手术,而对晚期食管癌病人进行术前单纯化疗或联合放、化疗有助提高手术切除率和延长生存期。传统的上消化道钡餐造影和 X 线胸片仅用于估计肿瘤长度、了解病变部位,对食管癌的术前分期无明显作用。随着技术的发展,各种新的方法为临床医师进行精确的术前分期提供了帮助。目前常用于食管癌术前分期诊断的方法包括:CT 扫描、超声内镜(EUS)、超声内镜引导下的针吸活检(EUS - FNA)、18 - 氟脱氧葡萄糖正电子发射断层显像术(^{18}FDG - PET)及胸(腹)腔镜等微创外科技术。

作者单位:230022 合肥,安徽医科大学第一附属医院普胸外科

通讯作者:于在诚,教授,硕士生导师,电子信箱:yuzaicheng@ vip. sina. com

一、CT 扫描在术前分期中的应用

食管癌临床分期应用较早、较普遍的诊断方法是胸部 CT 扫描,它简单易行、安全无创,已被临床医师普遍接受。由于设备的普及,CT 扫描已成为国内最常用于食管癌术前临床分期的诊断方法。

1. CT 扫描在术前 T 分期中的应用:CT 扫描对食管癌浸润深度的判断主要根据食管壁的厚度,一般认为食管壁厚度大于 5mm 提示存在病变,T_1 和 T_2 期肿瘤食管壁的厚度约 5 ~ 15mm,T_3 期 > 15mm,T_4 期肿瘤可见病变侵犯邻近器官和组织。文献资料显示 CT 对食管癌 T 分期的准确度为 50% ~ 80%[3]。CT 扫描对晚期食管癌较早期病变的诊断准确率高。有研究报道 CT 诊断晚期食管癌(T_3 ~ T_4 期)的符合率高达 54% ~ 94%,而表浅病变(T_1 ~ T_2 期)的准确率只有 33%[4,5]。Kneist W 研究显示 CT 扫描诊断肿瘤侵袭食管周围的准确率为 69.7%,诊断无侵袭的准确

率为 97.3%[6]。上述数据说明,CT 在判定 T_1/T_2 期肿瘤方面有很大的局限性。尤其是 T_1 期肿瘤局限于食管黏膜或黏膜下层时,此时肿瘤可能仅导致食管局部运动功能发生变化,食管壁厚度尚无变化,有较高的误诊率。食管与周围纵隔组织之间的脂肪层在 CT 扫描中表现为纵行断面的低密度阴影。利用这一特点易判断食管癌是否侵及胸主动脉、气管、支气管以及纵隔胸膜。可见,CT 扫描对排除 T_4 期肿瘤准确性高,同时为外科医师判断食管癌可切除性提供依据。但也应当指出,恶液质的病人和术前行放化疗后的病人因食管周围组织缺乏正常的脂肪层,给估计肿瘤外侵带来一定困难。

2. CT 扫描在术前 N 分期中的应用:CT 扫描判断淋巴结有无转移,主要是根据所发现淋巴结的大小进行判断。即单个淋巴结 ≥ 10mm 或多个淋巴结 ≥ 7mm。研究显示 CT 对食管癌 N 分期总的敏感性为 50%(95% CI 为 41% ~60%),总的特异性为 83%(95% CI 为 77% ~89%)[7]。临床实践证明,单纯以淋巴结的大小来判断是否有癌转移是不可靠的。增大的淋巴结不一定是转移性的,而转移的淋巴结也并不一定肿大。淋巴结炎性肿大可以造成假阳性结果。正常大小的淋巴结也可以是转移性的,这些均可以造成假阴性结果。尽管 CT 对淋巴结转移总的判断可靠性较差,但其可以和 EUS 或 PET 联合诊断 N 分期,从而提高准确性。

3. CT 扫描在术前 M 分期中的应用:晚期食管癌常伴有远隔器官的转移,其以肝脏和肺脏转移为多见。常规 CT 对 >2cm 的肝结节的敏感性可达70% ~80%,增强 CT 扫描对肝转移的检出率可达 94% ~100%。<1cm 的结节则往往难以诊断。CT 对肺内结节的敏感度较强,但其难以准确判断结节的性质,在决定治疗之前需要病理学的依据[8]。

二、超声内镜(EUS)在术前分期中的应用

超声内镜(EUS)是一种融合内镜和超声为一体的新型检查方法,可以获得非常清晰的食管壁及其周围组织结构的扫描图像,从而判断肿瘤侵及食管壁的深度及周围器官及淋巴结转移情况提供依据。

1. 超声内镜在术前 T 分期中的应用:EUS 探测下,食管壁自内向外可显示为 5 层结构,分别对应黏膜、黏膜肌层、黏膜下层、固有肌层及外膜。一般认为肿瘤侵犯前 3 层为 T_1 期,侵犯至第 4 层为 T_2 期,5 层均侵犯为 T_3 期,肿瘤浸出第 5 层与周围结果无明显间隙为 T_4 期。研究表明,EUS 在判断食管癌的 T 分期上有明显优势。一项 meta 分析显示 EUS 在确定食管癌 T 分期上的灵敏度和特异度分别为 81% ~90% 和 99%[9]。胡鸿等研究显示 EUS 对食管癌 T 分期的准确率(85.7%)高于 CT(45.7%),且差异有统计学意义[10]。EUS 检查还可以区分病灶是局限于黏膜层内还是侵犯至黏膜肌层,从而为临床医师判断患者能否行内镜下黏膜切除术提供重要的依据。但 EUS 也存在一些缺点,其鉴别 T_2 与 T_3 存在一定困难。胡祎等对 72 例食管癌患者行 EUS 检查诊断分期,有 14 例 T 分期诊断错误,其中 8 例由于 T_2 与 T_3 难以鉴别所致[11]。其原因可能是食管外膜较薄,EUS 对肿瘤是否浸润外膜层难以显示清楚。

2. 超声内镜 CT 在术前 N 分期中的应用:EUS 下诊断食管癌淋巴结转移有以下特征:淋巴结直径 > 1 cm、圆形、内部为低回声、边界锐利。满足 3 项以上标准的淋巴结通常被诊断为有肿瘤转移的淋巴结。有研究显示,EUS 在确定淋巴结转移方面的灵敏度为 84.7%,特异度为 84.6%[9]。Van Vliet EP 等的研究表明,EUS 比 CT 在食管癌 N 分期方面有较高的灵敏度(80% vs 50%),但特异度上要略差一些(70% vs 76%)[7]。EUS 诊断食管癌 N 分期的准确度要比 T 分期差,且有一定的局限性:①EUS 会误判一些肿大炎性淋巴结,尤其是隆突下淋巴结,导致假阳性结果;②具有微转移灶淋巴结往往形态学上没有明显改变,EUS 从影像学角度无法对这样的淋巴结做出诊断;③由于气体的影响,EUS 对难以获得气管周围淋巴结及肺门淋巴结的清晰图像,进而影响了对该区域淋巴结的诊断。Kohei Takizawa 等研究则提示联合 CT 与 EUS 判定 N 分期会取得更好的灵敏度和特异度[12]。由于探头频率的限制,EUS 对肝脏等远处转移难以判定,故其在 M 分期上的作用较小。

三、超声内镜引导下针吸活检在术前分期中应用

超声内镜引导下针吸活检(EUS - FNA)是随着线阵型超声内镜的发展而在临床得以应用,在 EUS 的引导下用微型针对淋巴结行穿刺抽吸,获取细胞学资料。EUS - FNA 因从腔内进行穿刺,穿刺距离较短,同时避免皮下脂肪、肠腔气体和腹腔积液等因素的影响,能准确定位穿刺点,并能避开重要血管,所以成功率较高。由于 EUS 可以显示微小的病灶,技术熟练的医师可以对直径 < 5mm 的病变进行穿刺。EUS - FNA 因具有上述优势,故对食管癌 N 分期的准确率大大提高。文献显示 EUS - FNA 与 EUS 相比,灵敏性由 84.7% 提高至 96.7%,特异性由 84.6% 提

高至 95.5%[9]。

EUS－FNA 的并发症临床上以疼痛、出血多见，总的发生率在 1% 左右。有研究对 483 例 EUS－FNA 的病例进行安全性评价，有 7 例出现并发症，仅 5 例需要住院治疗，原因分别为腹痛、胸痛、一过性发热以及可自限的黑便等，均在 24h 之内好转出院[13]。而对于很多人担心的穿刺引起的肿瘤种植转移目前还鲜有文献报道。EUS－FNA 虽然对显著提高食管癌 N 分期的准确率，但其毕竟是有创检查，且增加了治疗费用。因此在 EUS 检查时，应当选择合适的病人行针吸细胞学检查。

四、18－氟脱氧葡萄糖正电子发射断层显像术（^{18}FDG－PET）在术前分期中的应用

1. ^{18}FDG－PET 在术前 T 分期中的应用：现在，^{18}FDG－PET已经被认为是一种比较实用的临床肿瘤诊断方法。^{18}FDG－PET 作为功能性影像所反映的食管癌病变早于食管癌癌变后出现的解剖结构变化。在食管癌病变的定性研究中，PET 的检出敏感性达 90% 以上[14]。但由于 PET 图像空间分辨率较低，缺乏解剖结构做支持，对肿瘤食管浸润的情况及食管周围软组织的受侵情况不能作出准确评价。Lowe 等根据病灶对^{18}FDG 浓聚程度及范围来判断食管癌 T 分期，准确率为 43%，结果不令人满意[15]。Rasanen JT 等的研究也显示，PET 在原位癌和 T_1 期食管癌方面的诊断准确度较差，容易出现假阴性结果[16]。因此，PET 对食管癌原发病灶诊断价值更多表现在食管有无癌变的定性诊断。

2. ^{18}FDG－PET 在术前 N 分期中的应用：PET 诊断的基础与葡萄糖代谢有关，因而能发现代谢异常的正常大小的淋巴结。临床研究显示发现 PET 对远离病灶区域的淋巴结（如腹部、颈部）的诊断准确度高，而对于病灶周围淋巴结的判断，PET 的敏感性则大打折扣。Flamen 等研究显示 PET 与 EUS＋CT 在远离病灶区域的淋巴结诊断方面有相同的价值[17]。另一项研究则显示 PET 对远隔区域淋巴结诊断的特异度为 90%，灵敏度为 77%[18]。对于病灶周围淋巴结的判断，PET 的准确度仅为 22% ～33%[17～19]。影响 PET 对病灶周围淋巴结诊断的原因可能为：^{18}F－FDG 高度浓聚的原发肿瘤掩盖了癌旁受累淋巴结的探测；食管癌多发的胸中段、下段局部淋巴结显影可能受到心脏搏动及生理性摄取的干扰。

3. ^{18}FDG－PET 在术前 M 分期中的应用：食管癌患者一旦被诊断有远处转移，将失去手术指征，故准确 M 分期对制定食管癌患者治疗策略意义重大。PET 在寻找远处转移灶比 CT、EUS 及全身骨扫描等更有临床价值，其总的敏感性为 71%（95% CI 为 62% ～79%），总的特异性为 93%（95% CI 为 87% ～100%）[7]。Flamen 等报道 PET 较 CT＋EUS 对 M 分期的诊断因敏感性提高（74% vs 47%），准确度也明显提高（82% vs 64%）[17]。Van Westreenen 等报道，通过 PET 发现传统影像学没有发现的远处转移灶，使一些食管癌患者避免了不必要的手术治疗[20]。而 PET－CT 技术较 PET 在准确度上有了进一步提高（90% vs 81%），并且对 PET 难以定位在横膈附近的淋巴结转移做出更准确的判断[21]。虽然 PET 为目前临床应用的顶尖技术，但其也并非完美无暇。一项多中心的研究显示，对 145 名食管鳞癌患者行 PET 检查并与术后病理结果对照，有 5% 的远处转移 PET 没有发现，同时 PET 对 M_1 期的诊断有 3.7% 的假阳性率[22]。因此，食管癌分期诊断中存在的可疑转移病灶仍需要通过病理证实，以免影响患者的治疗策略。

五、微创外科技术在术前分期中的应用

胸腔镜、腹腔镜等微创外科技术的应用是现代医学的重大技术飞跃。同样，微创外科技术也应用到肿瘤术前分期中。Luketich 等将胸腔镜和腹腔镜联合检测所进行的食管癌分期称为 MIS（微侵袭性手术）分期，通过 MIS 分期使食管癌 CT 和 EUS 分期结果的准确率提高 32.1%。与 MIS 分期相比，常规非创伤性影像学诊断 T_4 期肿瘤、纵隔淋巴结转移、腹部淋巴结转移以及远处转移的一致性仅为 18.8%、14.5%、25.5%、20.0%[23]。Heath 等对 59 例食管癌病人进行术前 CT 扫描和腹腔镜检查，结果显示腹腔镜改变了约 10% 病人的治疗计划。CT 扫描确定腹腔淋巴结阴性者中，腹腔镜活检发现 22% 为淋巴结转移，而 CT 扫描淋巴结阳性者中，腹腔镜活检有 24% 为阴性[24]。尽管微创外科技术诊断食管癌分期的准确性很高，但由于检查费用太高，技术操作难度较大，限制了它的广泛应用。近年来发展迅速的 EUS－FNA 在食管癌分期方面已有替代微创外科技术的趋势。

在各种食管癌术前分期的诊断方法中，CT 扫描应用广泛，适合对于晚期患者的术前分期和手术可切除性的判断。EUS 适合于早期病人的术前分期，是临床确定 T 分期最好的方法，对 N 分期需要 EUS－FNA 帮助以提高准确率。PET 对于晚期患者判断有无远处转移有明显的优势。微创外科技术在诊断食管癌

N 分期方面可以作为上述方法的补充。

参考文献

1 Parkin DM, Bray F, Feday J, *et al*. Global cancer statistics 2002[J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55(2): 74 – 108

2 张合林, 平育敏, 杜喜群, 等. 应用 Cox 模型分析影响食管癌切除术后预后因素[J]. 中华肿瘤杂志, 1999, 21(1): 32 – 34

3 Plukker TM. Staging in oesophageal cancer [J]. Best Practice&Research Clinical Gastroenterology, 2006, 20(5): 877 – 891

4 Reed CE, Mislwa G, Sahai AV, *et al*. Esophageal cancer staging: Improved accuracy by endoscopic ultrasound of celiac lymph nodes [J]. Ann Thorac Surg, 1999, 67(2): 319 – 321

5 Wu LF, Wang BL, Feng JL, *et al*. Reoperative TN staging of esophageal cancer: Comarison of miniprobe – ultrasonography, spiral CT and MRI[J]. World J Gastroemterol, 2003, 9(2): 219 – 224

6 Kneist W, Schreckenberger M, Bartenstein P, *et al*. Positron emission tomography for staging esophageal cancer; does it lead to a different therapeutic approach[J]. World J Surg, 2003, 27(10): 1105 – 1112

7 van Vliet EP, Heijenbrok – Kal MH, Hunink MG, *et al*. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta – analysis[J]. Br J Cancer, 2008, 98(3): 547 – 557

8 Rice TW. Clinical staging of esophageal carcinoma. CT, EUS, and PET [J]. Chest Surg Clin N Am, 2000, 10(3): 471 – 485

9 Puli SR, ReddyJB, Bechtold ML, *et al*. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: A meta – analysis and systematic review[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(10): 1479 – 1490

10 胡鸿, 相加庆, 张亚伟, 等. 微探头超声内镜和 CT 扫描在胸段食管癌术前分期中的应用[J]. 中华肿瘤杂志, 2006, 28(2): 123 – 126

11 胡祎, 傅剑华, 戎铁华, 等. 超声内镜检查在食管癌术前临床分期的应用价值[J]. 癌症, 2005, 24(11): 1358 – 1362

12 Kohei T, Takahisa M, Takahiro K, *et al*. Lymph node staging in esophageal squamous cell carcinoma: A comparative study of endoscopic ultrasonography versus computed tomography[J]. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2009, 24: 1687 – 1691

13 Al – Haddad M, Wallace MB, Woodward TA, *et al*. The safety of fine – needle aspiration guided by endoscopic ultrasound: a prospective study[J]. Endoscopy, 2008, 40(3): 204 – 208

14 Kato H, Miyazaki T, Nakajima M, *et al*. The incremental effect of positron emission tomography on diagnostic accuracy in the initial staging of esophageal carcinoma[J]. Cancer, 2005, 103(1): 148 – 156

15 Lowe VJ, Booya F, Fletcher JG, *et al*. Comparison of positron emission tomography, computed tomography and endoscopic ultrasound in the initial staging of patients with esophageal cancer[J]. Mol Imaging Biol, 2005, 7(4): 422 – 430

16 Rasanen JT, Sihvo EI, Knuuti MJ, *et al*. Prospective analysis of accuracy of positron emission tomography, computed tomography, and endoscopic ultrasonography in staging of adenocarcinoma of the esophagus and the esophagogastric junction[J]. Ann Surg Oncol, 2003, 10(8): 954 – 960

17 Flamen P, Lerut A, Cutsem EV, *et al*. Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2000, 18(18): 3202 – 3210

18 Yoon YC, Lee KS, Shim YM, *et al*. Metastasis to regional lymph nodes in patients with esophageal squamous cell carcinoma: CT versus FDG PET for presurgical detection – prospective study[J]. Radiology, 2003, 227(3): 764 – 770

19 Lerut T, Flameu P, Ectors N, *et al*. Histopathologic validation of lymph node staging with FDG – PET scan in cancer of the esophagusand gastroesophageal junction: a prospective study based on primary surgery with extensive lymphadenectomy [J]. Ann Surg, 2000, 232(6): 743 – 752

20 Van Westreenen HL, Heeren PA, Van Dullemen HM, *et al*. Postron emission tomography with F – 18 – fluorodeoxyglucose in a combined staging strategy of esophageal cancer prevents unnecessary surgical exploration[J]. J Gastrointest Surg, 2005, 9(1): 54 – 61

21 Bar – Shalom R, Guralnik L, Tsalic M, *et al*. The additional value of PET/CT over PET in FDG imaging of oesophageal cancer[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2005, 32(8): 918 – 924

22 Meyers BF, Downey RJ, Decker PA, *et al*. The utility of positron emission tomography in staging of potentially operable carcinoma of the thoracic esophagus: results of the American college of surgeons oncology group Z0060 trial[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007, 133(3): 738 – 745

23 Luketich JD, Meehan M, Nguven NT, *et al*. Minimally invasive surgical staging for esophageal cancer[J]. Surg Endosc, 2000, 14(8): 700 – 702

24 Heath EI, Kaufman HS, Talamini MA, *et al*. The role of laparoscopy in preoperative staging of esophageal cancer[J]. Surg Endosc, 2000, 14(5): 495 – 499

（收稿: 2010 – 09 – 26）

欢迎订阅　欢迎赐稿