

# 53 例局限性原发食管小细胞癌治疗与预后分析

王伟<sup>1</sup>, 黄志宇<sup>2</sup>, 陈明强<sup>2</sup>, 钱飞宇<sup>2</sup>, 王捷忠<sup>2</sup>, 吴君心<sup>1,2</sup>

(1. 福建医科大学省立临床医学院, 福建 福州 350014;

2. 福建省肿瘤医院, 福建 福州 350014)

**摘要:** [目的] 分析局限性原发食管小细胞癌的治疗疗效及预后。 [方法] 回顾性分析 2002 年 1 月至 2011 年 12 月经病理证实的 53 例局限性原发食管小细胞癌患者的临床资料。生存率分析采用 Kaplan-Meier 方法, 组间生存率比较用 Log-Rank 检验, 预后因素采用 Cox 回归分析。 [结果] 全组中位随访时间 18 个月, 中位生存时间 14.5 个月。1、3、5 年生存率分别为 62.3%、29.2%、15.6%。手术联合化疗组的中位生存时间为 17.4 个月, 单纯手术组的中位生存时间为 7.1 个月, 两者比较有统计学差异 ( $P=0.007$ )。单因素生存分析显示, 基础疾病、治疗原则、区域淋巴结转移、脉管瘤栓等因素对预后有影响; Cox 回归分析显示脉管瘤栓是影响预后的独立因素。 [结论] 脉管瘤栓是局限性原发食管小细胞癌的独立预后因素, 综合治疗可改善患者生存。

**关键词:** 食管肿瘤; 小细胞癌; 治疗; 预后

中图分类号: R735.1 文献标识码: A 文章编号: 1671-170X(2013)05-0342-04

## Treatment and Prognosis of 53 Cases with Localised Primary Esophageal Small Cell Carcinoma

WANG Wei<sup>1</sup>, HUANG Zhi-yu<sup>2</sup>, CHEN Ming-qiang<sup>2</sup>, et al.

(1. Fujian Medical University Provincial Clinical Medical School, Fuzhou 350014, China;

2. Fujian Provincial Cancer Hospital, Fuzhou 350014, China)

**Abstract:** [Purpose] To investigate the treatment efficacy and prognosis of localised primary esophageal small cell carcinoma (PESC). [Methods] Clinical data of 53 patients with localised PESC from Jan. 2002 to Dec. 2011 were reviewed. The survival rate was analyzed by Kaplan-Meier method and Log-Rank test. Prognostic factors were analyzed by Cox regression. [Results] The median survival of 53 patients was 14.5 months, and 1-, 3-, 5-year survival rates were 62.3%, 29.2% and 15.6% respectively. Median survival of surgery combined with radiochemotherapy group was 17.4 months, that of surgery alone group was 7.1 months, with significant difference ( $P=0.007$ ). Univariate prognostic analysis showed complicated with other diseases, treatment mortality, regional lymph node metastasis, vessel involvement were prognostic factors. Multivariate analysis by Cox regression showed that vessel involvement was the only independent prognostic factor for PESC. [Conclusion] Vessel involvement is the independent prognostic factor for localised PESC, comprehensive therapy may improve the survival of PESC patients.

**Subject words:** esophageal neoplasms; small cell carcinoma; treatment; prognosis

原发食管小细胞癌 (primary esophageal small cell carcinoma, PESC) 是一种较少见的恶性肿瘤, 其恶性程度高。局部复发及远处转移率高, 生存时间短。治疗 PESC 的标准方法目前仍未确定。本文收集

2002 年 1 月至 2011 年 12 月收治的 53 例 PESC 的临床资料, 现对其治疗效果和预后因素进行分析。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

53 例原发局限性食管小细胞癌患者, 男性 43

**通讯作者:** 吴君心, 主任医师, 博士; 福建省肿瘤医院放疗科, 福建省福州市晋安区福马路 91 号 (350014); E-mail: Jun-xin-wu@126.com。

收稿日期: 2012-11-21; 修回日期: 2013-01-30

例,女性 10 例,男女比例为 4.3:1;中位年龄 54 岁(37~74 岁)。病变位于胸上段 3 例,胸中段 46 例,胸下段 4 例。病变中位长度 5.0cm(1.0~11.5cm),病变长度 $\leq 5$ cm 者 31 例, $>5$ cm 者 22 例(Table 1)。入院时伴随其他基础疾病(高血压、糖尿病、肝炎等)8 例。术后病理提示伴区域淋巴结转移 32 例,伴脉管瘤栓 15 例,病理结果 52 例为小细胞癌,1 例为小细胞癌混合少量鳞癌。

### 1.2 术前检查

全组患者治疗前均接受详细的病史询问和体格检查及胸部 CT、食管造影、腹部 B 超,有相关症状时还接受脑 MRI 及同位素骨扫描检查。锁骨上淋巴结病理或穿刺细胞学诊断 6 例,余经食管镜活组织检查确诊;术前病理检查均提示小细胞癌成分。TNM 分期(美国癌症研究会食管癌 TNM 分期标准 2009 年)I 期 1 例,II a 期 16 例,II b 期 10 例,III 期 8 例,IV 期 18 例。

### 1.3 治疗方法

全组患者确诊后均立即启动治疗,本组 53 例均

行手术治疗,手术切除率 100%,手术方式均采用经右胸食管癌三野根治术。53 例患者中单纯手术 8 例,化疗+手术 8 例,化疗+手术+化疗 14 例,手术+化疗 17 例,术后放疗 5 例,术前放疗 1 例。放射治疗采用  $^{60}\text{Co}$  或 6MV X 线直线加速器,放射剂量肿瘤剂量 40.0~66.0Gy,中位剂量为 54.0Gy。所采用的化疗药物包括卡铂、顺铂、洛铂、依托泊苷、紫杉醇等。以顺铂联合依托泊苷方案(EP 方案)最为常见,占 75.9%。化疗的中位周期数为 4 个(1~9 个)。

### 1.4 分期标准

根据 VALSG (Veterans' Administration Lung Cancer Study Group) 标准分期,局限性是指肿瘤局限于食管及食管周围组织,有或无淋巴结转移( $T_{1-4}N_{0-1}M_0$ );广泛期是指肿瘤超过局限性范围,出现肝、肺、骨等远处转移和(或)非区域淋巴结转移。

### 1.5 统计学处理

数据分析采用 SPSS18.0 统计学软件,以 Kaplan-Meier 法计算中位生存时间和总生存率(OS)并绘制生存曲线,生存率比较采用 Log-Rank 检验,生存分析采用 Cox 回归模型。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

Table 1 Univariate prognostic analysis of PESC

Variables	n	Median survival (months)	$\chi^2$	P
Gender				
Male	43	14.6	0.118	0.731
Female	10	20.2		
Age(years)				
$>60$	15	17.2	0.090	0.764
$\leq 60$	18	14.6		
Basic diseases				
Yes	45	17.7	4.435	0.035
No	8	9.5		
Length(cm)				
$>5$	22	14.6	1.360	0.244
$\leq 5$	31	17.7		
Vessel involvement				
Yes	15	9.2	15.909	0.000
No	38	19.0		
Regional lymph node metastasis				
Yes	32	11.2	5.855	0.016
No	21	24.9		
Treatment principle				
Single therapy	8	7.0	7.329	0.007
Combined therapy	45	17.7		
Tumor location				
Upper	3	7.1	3.007	0.222
Middle	46	16.4		
Lower	4	22.7		

## 2 结果

### 2.1 随访结果

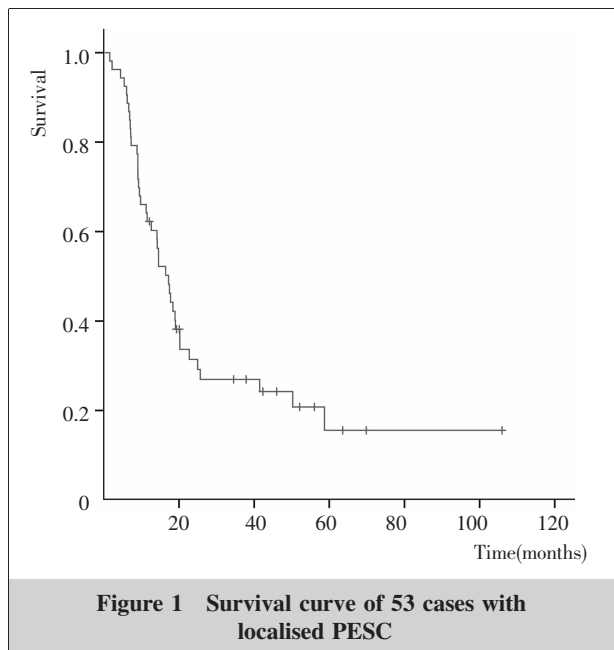
随访截至 2011 年 12 月 31 日,全组中位随访 18 个月(1.2~110.0 个月),40 例患者死亡,8 例仍存活,5 例失访,全组随访率 90.6%。

### 2.2 生存分析及预后相关因素

全组无围手术期死亡者,全组中位生存时间为 14.5 个月。1、3、5 年生存率分别为 62.3%、29.2%、15.6%(Figure 1)。手术联合放化疗组的中位生存时间为 17.4 个月,单纯手术组的中位生存时间为 7.1 个月,两者比较有统计学差异( $P = 0.007$ )。单因素生存分析显示,基础疾病、治疗原则、区域淋巴结转移、脉管瘤栓等因素与患者的预后有关( $P$  均  $< 0.05$ );而患者年龄、性别、病变长度、病变部位与患者的预后无关( $P$  均  $> 0.05$ )(Table 1)。Cox

Table 2 Cox regression analysis of 53 cases with localised PESC

Variables	$\beta$	SE	Wald	df	P	Exp( $\beta$ )	95%CI	
							Lower	Upper
Basic diseases	0.475	0.445	1.140	1	0.286	1.608	0.672	3.843
Vessel involvement	-0.975	0.436	5.001	1	0.025	0.377	0.160	0.886
Regional lymph node metastasis	-0.302	0.392	0.594	1	0.441	0.740	0.343	1.593
Treatment principle	0.820	0.460	3.169	1	0.075	2.269	0.921	5.594



回归分析显示脉管瘤栓是影响预后的独立因素 (Table 2)。

### 2.3 治疗失败情况

20 例患者治疗后出现复发或转移,以远处转移多见,其次为超区域淋巴结转移。中位复发转移时间为 7.8 个月,术后瘤床复发 2 例,纵隔淋巴结转移 4 例,肝转移 6 例,锁骨上淋巴结转移 6 例,腹膜后淋巴结 1 例,脑转移 1 例。

## 3 讨论

食管小细胞癌生长快,侵袭性强,早期可发生淋巴结转移和血行转移<sup>[1]</sup>。本组患者根治术后病理提示有 60.4%(32/53)的病例存在区域淋巴结转移,有区域淋巴结转移的患者生存期明显低于无淋巴结转移组 ( $P=0.016$ )。37.7%的患者在治疗过程中会出现远处转移,足以见高转移的特点。因此,对原发性食管小细胞癌常应作为全身性疾病来看待。

治疗上,目前没有见到前瞻性随机分组治疗食管小细胞癌的研究报道及治疗规范,对于处于局限期的原发性食管小细胞癌,大多强调以手术为主的多学科综合治疗。朱江等<sup>[2]</sup>报道 50 例 PESC 的综合治疗,其中手术联合化放疗的中位生存时间 16 个月,明显优于单纯手术组的 11 个月。詹晓凯等<sup>[3]</sup>报道 81 例原发性食管小细胞癌患者综合治疗中位生存期为 21.0 个月,优于单一治疗者的 6.8 个月 ( $P<0.01$ )。本组患者行根治性切除术联合辅助治疗者中位生存期为 17.4 个月,优于单纯手术者的 7.1 个月 ( $P=0.007$ ),与文献报道相符。基于原发性食管小细胞癌的特殊性,以化疗为基础的综合治疗可能是目前较好的治疗方式,即局限性患者在能耐受手术的情况下,采用手术和化疗结合的治疗。近年来文献报道<sup>[4]</sup>,不论在手术或非手术组患者中,接受化疗的患者生存期均更长,全身化疗必须被作为治疗计划中重要的一部分。本研究由于是回顾性分析,两组病例的临床特征并不均衡,化疗方案、剂量、疗程数等均不统一,因此化疗的真实作用尚有待于在随机对照研究中予以证实。

原发性食管小细胞癌多采用以铂类为主的联合化疗+手术,虽然提高了生存率,但效果并不理想。随着新抗癌药物不断使用于临床,如何筛选出更好的治疗方案有待进一步研究。关于术后化疗何时开始,我们认为一般于手术后 1 个月为宜,过早化疗因患者手术创伤、体质未恢复容易增加手术并发症,且各系统因药物毒性大不能够坚持治疗。术后化疗周期仍值得研究,有学者认为以 4~6 个周期为宜,亦有学者<sup>[4]</sup>认为应坚持化疗直至病情恶化。

近年国内大宗的原发性食管小细胞癌病例报道有宋岩等<sup>[5]</sup>、吕纪马等<sup>[6]</sup>分别报道 151 例、126 例临床分析,前者局限性(138 例)患者术式为左胸后外侧切口胸内吻合术,中位生存时间 11.5 个月,1、2、3 年生存率分别为 59.4%、28.3%、19.8%;后者局限性

(85例)患者术式为食管肿瘤切除加胸、腹部二野区域淋巴结清扫,中位生存时间为14.0个月,1、2、3和5年生存率分别为62.1%、30.8%、22.4%和16.8%。本组患者中位生存时间为14.5个月,1、3、5生存率分别为62.3%、29.2%、15.6%,高于以上两者。原因可能为我院自20世纪90年代以来施行颈、胸、腹食管癌三野根治手术治疗食管癌取得较好疗效。另上述两研究患者中位年龄分别为59岁、58岁,本组患者中位年龄为54岁,较两者年轻,有待于扩大病例数进一步分析。

本组患者行放疗6例,中位生存时间17.7个月,优于未行放疗者的中位生存14.6个月,但两者无统计学差异( $P=0.479$ )。本组患者中行放疗者数量少,治疗方式以手术+化疗为主,但部分小样本的研究结果<sup>[7,8]</sup>表明,原发性食管小细胞癌应视为全身性疾病,放疗联合化疗可获得较好的治疗效果,当放疗剂量 $>60\text{Gy}$ 时可明显减少肿瘤的局部复发,也可以使患者获得长期生存且可以避免手术的并发症。手术在原发性食管小细胞癌治疗中的地位一直存在较大争议,食管小细胞癌如果在术前病理确诊,采用全身化疗联合局部放疗的方法,能否替代手术,值得进一步研究。

综上所述,食管癌三野根治术与化放疗相结合的治疗可提高局限期食管小细胞癌患者生存率,延长患者总生存时间。本文为回顾性分析,有待病例增加作进一步分析,同时亟待开展随机对照研究进一步明确综合治疗在该病治疗中的地位。

## 参考文献:

[1] Ku GY, Minsky BD, Rusch VW, et al. Small-cell carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction: review of the Memorial Sloan-Kettering experience[J]. Ann

Oncol, 2008, 19(3): 533-537.

- [2] Zhu J, He JT, Li Q. Clinical features and effects of combined therapy in 50 cases with primary esophageal small-cell carcinoma[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2007, 34(8): 444-446. [朱江, 何金涛, 李强. 50例原发性食管小细胞癌的临床特点和综合治疗[J]. 中国肿瘤临床, 2007, 34(8): 444-446.]
- [3] Zhan XK, Sun YK, Zhang W, et al. Clinical analysis of 81 cases with primary small cell carcinoma of the esophagus [J]. Chinese Journal of Oncology, 2008, 12(30): 926-929. [詹晓凯, 孙永琨, 张雯, 等. 81例原发食管小细胞癌临床分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2008, 12(30): 926-929.]
- [4] Lu XJ, Kong YZ, Wang JH. Advances in research of primary small cell carcinoma of the esophagus [J]. World Chinese Journal of Digestology, 2009, 17(34): 3519-3523. [卢绪菁, 孔颖泽, 王建华. 原发性食管小细胞癌的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(34): 3519-3523.]
- [5] Song Y, Wang LH, He J, et al. Treatment and prognosis of primary esophageal small cell carcinoma: a report of 151 cases [J]. Chinese Journal of Cancer, 2009, 28(3): 303-307. [宋岩, 王绿化, 赫捷, 等. 151例食管小细胞癌的治疗与预后分析[J]. 癌症, 2009, 28(3): 303-307.]
- [6] Lv JM, Liang J, Wang JW, et al. Clinical analysis of 126 patients with primary small cell carcinoma of the esophagus [J]. Chinese Journal of Oncology, 2009, 31(2): 121-125. [吕纪马, 梁军, 王金万, 等. 126例小细胞食管癌的临床分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2009, 31(2): 121-125.]
- [7] Chen W, Zheng GP, Wang ZJ. A clinical analysis of 8 cases with primary esophageal small cell carcinoma [J]. Journal of Chinese Oncology, 2006, 12(3): 252. [陈维, 郑国平, 王智江. 原发性食管小细胞癌8例临床分析[J]. 肿瘤学杂志, 2006, 12(3): 252.]
- [8] Atsumi K, Shioyama Y, Nomoto S, et al. Chemoradiation for small cell esophageal carcinoma: report of 11 cases from multi-institution experience [J]. J Radiat Res (Tokyo), 2010, 51(1): 15-20.