

## · 临床研究 ·

## 174 例原发性食管小细胞癌的外科治疗分析

贾维坤, 王亚琴<sup>△</sup>, 杜丹妮

(川北医学院附属医院心胸外科, 四川南充 637000)

**摘要:**目的 探讨原发性食管小细胞癌(PESC)的治疗策略。方法 回顾性分析 1990 年 1 月至 2011 年 8 月, 该院收治的 PESC 患者 174 例的临床资料。结果 单纯手术患者较手术联合化疗者 1、2、3 年和 5 年生存率低( $P < 0.05$ ); 有淋巴结转移患者较无淋巴结转移者术后 1、2、3 年和 5 年生存率低( $P < 0.05$ )。结论 PESC 病理组织学特征多样化, 有无淋巴结转移可能是影响其预后的主要因素, 以手术为主的综合治疗可以提高其临床疗效。

**关键词:**癌, 小细胞; 食管肿瘤; 外科治疗; 回顾性研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.29.012

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)29-3049-02

## Clinicopathologic analysis and surgical treatment of primary esophageal small cell carcinoma in 174 cases

Jia Weikun, Wang Yaqin<sup>△</sup>, Du Danni

(Department of Cardiothoracic Surgery, Affiliated Hospital of North SiChuan Medical School, Nanchong, Sichuan 637000, China)

**Abstract: Objective** To explore the therapeutic epitons of primary esophageal small cell carcinoma(PESC) through retrospective analyzed. **Methods** A retrospective analysis of 174 cases with PESC treated from January 1990 to August 2011. **Results** The 1, 2, 3 and 5 years of survival rate of the patients who only received surgery was lower than that of who received surgery combined with chemotherapy( $P < 0.05$ ); The 1, 2, 3 and 5 years of survival rate of the patients who were companied with lymph node metastasis was lower than that of who were not companied with lymph node metastasis( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The PESC have diversified histologic features, lymph node metastasis was the major factor influencing prognosis, surgery combined with chemotherapy may improve the clinical curative effect.

**Key words:** carcinoma, small cell; esophageal neoplasms; surgical treatment; retrospective studies

川北地区是食管癌高发地区, 在食管癌的组织学类型中, 小细胞食管癌较为罕见。但近年来原发性食管小细胞癌(primary esophageal small cell carcinoma, PESC)的发病有升高趋势, PESC 具有恶性程度高、局部复发及远处转移率高、生存时间短等特点。本文收集本院心胸外科 1990 年 1 月至 2011 年 8 月, 手术治疗的 174 例 PESC 患者的临床资料, 回顾性分析其临床病理特点和治疗方式对患者生存的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 1990 年 1 月至 2011 年 8 月本院收治的 PESC 患者 174 例, 其中男 118 例, 女 56 例, 年龄 38~79 岁, 中位年龄 58.5 岁, 发病年龄 50~59 岁。均行食道 X 线钡餐及纤维胃镜活检, 确诊为 PESC, 病变长度 3~7 cm。病变部位大多数位于食管中、下段, 大体病理类型以溃疡型和蕈伞型居多, 发病时经胸部 CT 证实有肝脏、骨等转移者 3 例, 区域淋巴结转移者 73 例。

**1.2 方法** 根据患者病情行左颈、右胸、腹部三切口食管胃颈部吻合或行左胸后外侧切口胸内食管胃吻合术。所有患者均行区域淋巴结清扫, 根据患者情况术后行辅助性化疗, 疗程在 3 周期以上。化疗方案在 2003 年以前的采用 5-FU 加铂类(以顺铂为主), 2003 年以后选用方案, 多以铂类(以卡铂、奥沙利铂、奈达铂为主)加长春瑞滨, 少数选择紫杉醇。有骨、肝脏等转移的 3 例患者未行手术治疗, 发现后直接化疗, 全组无行放射治疗病例。所有标本均经 40 g/L 甲醛固定, 石蜡包埋切片, 常规 HE 染色, 所有标本经 S-P 法免疫组化染色, 免疫组化试剂购自迈新公司。

**1.3 统计学处理** 应用 SPSS13.0 统计软件进行分析, 生存率比较采用 log-rank 法。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

本组 PESC 免疫组化染色(彩插 I 图 1、2)阳性表达率: 广谱细胞角蛋白(cetokeratin, CK) 74.7%(130/174), 上皮细胞膜抗原(epithelia membrane antigen, EMA) 81.6%(142/174); 嗜铬素 A(chromogranin a, CgA) 36.5%(62/174); 神经元特异性烯醇化酶(neuron specific endase, NSE) 43.6%(76/174); 突触素(synaptophysin, Syn) 69.5%(121/174)。单纯手术患者较手术联合化疗者 1、2、3 年和 5 年生存率低( $P < 0.05$ ), 见表 1; 有淋巴结转移患者较无淋巴结转移者 1、2、3 年和 5 年生存率低( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 1 PESC 患者单纯手术与手术加化疗的生存率比较[n(%)]

治疗方式	n	1 年	2 年	3 年	5 年
单纯手术	36	20(55.6)	8(22.2)	5(13.9)	2(5.6)
手术加化疗	62	43(69.4)*	29(46.8)*	17(27.4)*	8(12.9)*

\*:  $P < 0.05$ , 与单纯手术比较。

表 2 有淋巴结转移与无淋巴结转移的患者生存率比较[n(%)]

淋巴结转移	n	1 年	2 年	3 年	5 年
有淋巴结转移	51	18(35.3)	10(19.6)	5(9.8)	2(3.9)
无淋巴结转移	47	38(80.9)*	25(53.2)*	14(29.8)*	7(14.9)*

\*:  $P < 0.05$ , 与有淋巴结转移比较。

## 3 讨论

PESC 是一种极少见的食管恶性肿瘤, 1952 年 Mcke-

<sup>△</sup> 通讯作者, Tel:13890808069; E-mail:jiaweikun@sina.com。

own<sup>[1]</sup>首次报道,该病具有恶性程度高、局部复发及远处转移率高、生存时间短等特点。PESC 是食管癌中一类极少见的病理类型,本院自 1990 年以来收治的 PESC 占同期食管癌的 2.5%(171/3 469),相对较高,文献报道其发病率占原发性食管癌 1%~2.8%<sup>[2]</sup>。

本组病例癌细胞形态方面共同特点是癌细胞相对较小,大小形态趋向一致,核分裂相多见,大致分 2 种形态。经术中及病理证实显微镜下浸润固有层,黏膜肌层、黏膜下层及外膜层未发现原位癌;PESC 病变部位以中、下段食管癌居多,大体病理类型主要为溃疡性,其次为蕈伞型。其临床表现及 X 线征象与食管鳞癌、腺癌相似,确诊主要依靠病理组织学检查,需与低分化癌、恶黑和食管恶性淋巴瘤相鉴别,而免疫组化染色及电镜观察对诊断有重要意义<sup>[3-5]</sup>。本组病例部分组织学上见鳞癌特征,极少数见腺癌成分;免疫组织化学染色示 CK、NSE、CgA、Syn 有较高的阳性率,显示神经内分泌癌方向分化,但总体阳性率较文献略低,且上述 3 种指标联合应用更有意义。目前,对 PESC 的组织学来源有争议,一种观点认为起源于食管黏膜内基底层或黏膜下腺体的神经内分泌细胞,即 APUD 细胞,这在组织学上也得到了证实。另一种观点则认为起源于内胚层的多潜能干细胞,在肿瘤分化过程中既可向神经内分泌方向分化发生小细胞癌,亦可向上皮方向分化,大多分化为鳞癌,少数分化为腺癌或小细胞癌,甚至同时向两个方向分化<sup>[6-7]</sup>,这有助于解释 PESC 在形态上、免疫组化及电镜下的多样性,以及常伴有鳞癌和(或)腺癌成分这一现象。本组资料也证实这两种组织学来源均存在可能。赵尔增等<sup>[8]</sup>研究发现 PESC 具有向上皮和神经内分泌肿瘤双向分化的特性,提示 PESC 可能来源于食管黏膜的多潜能干细胞。

对于 PESC,最佳的治疗方式尚没有定论。参照小细胞肺癌的分期方法,作者将小细胞食管癌也分为局限期和广泛期,由于广泛期治疗方式单一,无手术指征,只能依靠化疗,在此不予讨论。局限期病变是指肿瘤局限于食管及管周组织,有或无区域淋巴结转移。国外文献<sup>[9-11]</sup>推荐的治疗方式为综合治疗,以铂类为基础的化疗联合放疗的治疗方式可作为 PESC 的首选治疗方法。Lv 等<sup>[12]</sup>报道对于局限期的 PESC 患者应采取诱导化疗后的放疗,手术治疗的效果不理想,对此观点尚须进一步前瞻性的研究。而作者对本组病例回顾性分析认为以外科手术为主,有化疗参与的综合治疗可能是局限期 PESC 的一种较好的治疗方式,与 Ku 等<sup>[13]</sup>的研究一致。本组 PESC 患者中手术联合术后化疗者 1、2、3、5 年生存率分别为 69.4%、46.8%、27.4%、12.9%,较单纯手术者术后生存率高,也说明这一点。手术联合化疗组有淋巴结转移患者的 1、2、3、5 年生存率明显低于无淋巴结转移组患者,这强调化疗的重要性。作者认为根治性外科手术不仅要完整切除肿瘤、彻底清扫区域淋巴结,这样既能减少肿瘤负荷,切除肿瘤中对化疗不敏感的非小细胞癌成分以及肿瘤组织中的耐药肿瘤细胞,术后化疗可以进一步抑制或消灭微淋巴结、淋巴管以及已经进入血液循环的肿瘤细胞,对于提高治疗效果有重要意义。本研究发现,术前化疗对于缩小病灶、提高手术切除率、预防远处转移也有非常重要意义。对于不同的组织学类型尽管进行综合治疗,但其疗效不尽相同,其中部分患者术后进行化疗,但很快出现骨和肝脏转移,生存时间不到 6 个月;然而本组中有 3 例行术后化疗生存期已超过 10 年,最长达 19 年且目前尚存活。

综上所述,PESC 的治疗应根据免疫组化实施个体化方案,但这给临床带来了巨大困难,因为目前无理想的药物,而且

也缺乏较多的病例进行前瞻性研究。随着对其生物学行为认识的不断深入,以外科手术为主,配合化疗的综合治疗可能是目前对局限期 PESC 一种好的治疗方式,并可提高远期生存率<sup>[14-15]</sup>。由于本地区食管癌高发,小细胞癌的发病率不断增加,所以,有条件开展随机对照研究进一步探索 PESC 的治疗模式,同时寻找有意义的指导预后的指标。

#### 参考文献:

- [1] Mckeown F. Oat-cell carcinoma of the esophagus[J]. J Pathol Bacteriol,1952,64(4):889-891.
- [2] Brenner B,Tangl H,Shia J,et al. Small cell carcinomas of the gastrointestinal tract; clinicopathological features and treatment approach[J]. Semin Oncol,2007,34(1):43-50.
- [3] Casas F,Ferrer F,Farrus B,et al. Primary small cell carcinoma of the esophagus;a review of the literature with emphasis on therapy and prognosis[J]. Cancer,1997,80(8):1366-1372.
- [4] Terada T. Primary esophageal small cell carcinoma with metastasis and with CD 56,KIT,and PDGFRA expressions [J]. Pathol oncol Res,2011,25(2):235-237.
- [5] Lu J,Xue LY,Lu N,et al. Superficial primary small cell carcinoma of the esophagus clinicopathologica and immunohistochemical analysis of 15 cases[J]. Dis Esophagus, 2010,23(2):153-159.
- [6] 李祥周,张钿乾,赖仁胜,等. 食管小细胞癌的病理形态观察[J]. 中华肿瘤杂志,1996,18(5):395-397.
- [7] 孟宇宏,李维华. 肺和胸膜肿瘤的组织学分类[J]. 诊断病理学杂志,2000,7(2):156-157.
- [8] 赵尔增,张建中,张铭,等. 食管小细胞癌的临床病理及免疫组织化学研究[J]. 世界华人消化杂志,2005,13(8):1183-1185.
- [9] Usami S,Motoyama S,Maruyama K,et al. Small cell carcinoma of the esophagus treated with esophagectomy and following chemotherapy; case report with review of the literature[J]. Eur Surg Res,2010,45(1):41-44.
- [10] 张国斌,刘宽荣,许元平,等. III 期食管癌放射治疗临床观察[J]. 临床医药实践,2012,21(2):150-151.
- [11] 高兰婷,吕长兴,王家明,等. 原发性食管小细胞癌临床特征及预后分析[J]. 上海交通大学学报:医学版,2011,31(3):357-359.
- [12] Lv J,Liang J,Wang J,et al. Primary small cell carcinoma of the esophagus[J]. J Thorac Oncol,2008,3(12):1460-1465.
- [13] 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.
- [14] 赵献军,刘志才,赵献云,等. 45 例食管小细胞癌治疗及预后分析[J]. 中国肿瘤,2007,16(1):81-82.
- [15] Nishimaki T,Suzuki T,Nakagawa S,et al. Tumor spread and outcome of treatment in primary esophageal small cell carcinoma[J]. J Surg Oncol,1977,64(23):130-134.