

局限性小细胞食管癌不同治疗方式的回顾性研究及预后因素分析

223300 江苏淮安 南京医科大学附属淮安市第一人民医院肿瘤放疗科 彭进, 朱卫国, 骆红蕾¹

【摘要】 目的 探讨不同治疗方式对局限性小细胞食管癌(SCEC)患者生存期的影响及预后因素。方法 根据治疗方式不同将本院 1998 年 3 月至 2007 年 3 月间收治并经病理确诊的 106 例局限性 SCEC 分为 4 组:单纯手术组(14 例)、手术+术后化疗组(42 例)、单纯放疗组(11 例)和放化疗组(39 例),回顾性分析 4 组的 5 年生存率、中位生存期及远处转移情况,同时采用 Cox 多元回归模型分析影响预后的因素。结果 在 106 例局限性 SCEC 患者中,联合化疗和未联合化疗者的 5 年生存率分别为 27.2% 和 0,中位生存期分别为 22.0 个月和 11.0 个月,后者的死亡风险比(HR)为 2.30(95% CI:1.42~3.73, $P=0.001$)。放化疗组和手术+术后化疗组的 5 年生存率分别为 23.1% 和 31.0%,中位生存期分别为 18.0 个月和 26.0 个月,前者的死亡 HR 为 1.25(95% CI:0.75~2.09, $P=0.725$)。Cox 多因素分析显示化疗是影响预后的独立因素,未化疗的死亡 HR 为 2.92(95% CI:1.25~6.80)。结论 对于局限性 SCEC,以化疗为主的综合治疗模式可能有益,手术+术后化疗与放化疗的总生存情况相似。化疗是影响局限性 SCEC 患者预后的独立因素,其最佳治疗模式尚需前瞻性随机对照研究。

【关键词】 小细胞食管癌; 化学治疗; 手术; 放射治疗; 预后

中图分类号:R735.1 文献标识码:A 文章编号:1009-0460(2013)12-1112-05

A retrospective study of different treatments of limited-stage small cell esophageal carcinoma and associated prognostic factor analysis

PENG Jin, ZHU Weiguo, LUO Honglei. Department of Radiation Oncology, Huai'an First People's Hospital, Nanjing Medical University, Huai'an 223300, China

Corresponding author: LUO Honglei, Email: E-mail: lhl6794@sina.com

【Abstract】 Objective To explore the outcomes of different treatments and prognostic factors influencing overall survival(OS) in patients with limited-stage small cell esophageal carcinoma(SCEC). **Methods** One hundred and six patients with limited-stage SCEC were divided into 4 groups according to different treatment methods: surgery alone($n=14$), surgery and postoperative chemotherapy($n=42$), radiotherapy alone($n=11$) and concurrent chemoradiotherapy($n=39$). The 5-year overall survival rates, median OS and the rates of metastasis were analyzed retrospectively, and Cox model was used to analyze prognostic factors. **Results** The 5-year survival rates of patients with and without chemotherapy were 27.2% and 0, and median OS were 22.0 and 11.0 months with a hazard ratio(HR) of 2.30(95% CI: 1.42-3.73, $P=0.001$). The 5-year survival rates of patients treated with surgery and postoperative chemotherapy or concurrent chemoradiotherapy were 31.0% and 23.1%, and median OS were 26.0 and 18.0 months with a HR of 1.25(95% CI: 0.75-2.09, $P=0.725$). Multivariate survival analysis using Cox's regression model showed that chemotherapy was a positive independent prognostic factor for SCEC(HR = 2.92, 95% CI: 1.25-6.80). **Conclusion** Chemotherapy-based treatment may be beneficial in increasing the long-term survival of patients with limited-stage SCEC. Similar overall survival rates are achieved between surgery combined with chemotherapy and concurrent chemoradiotherapy. Chemotherapy is an independent prognostic factor. Randomized, controlled, prospective studies are urgent in need to identify optimal chemotherapy regimens for treating SCEC.

【Key Words】 Small cell esophageal carcinoma; Chemotherapy; Surgery; Radiotherapy; Prognosis

小细胞食管癌(small cell esophageal carcinoma, SCEC)是一种少见的病理类型,仅占有食管恶性

肿瘤的 0.8%~3.1%^[1]。SCEC 的侵袭性较强,很多患者在就诊时已发生了远处转移,故预后较差。

¹ 通讯作者, E-mail: lhl6794@sina.com

自 1952 年 McKeown 报道该病以后,国外文献报道了约 400 例 SCEC 患者^[2]。目前缺乏 SCEC 的前瞻性临床随机对照研究,所以缺乏一个标准治疗方案,例如一些学者认为对于局限期 SCEC,放化疗的疗效优于手术^[3],但也有学者认为手术对局部病灶的控制更有优势^[4]。对局限期 SCEC 到底采取何种治疗方式最为合理,一直是肿瘤学家颇为困惑的问题。本研究回顾性分析南京医科大学附属淮安市第一人民医院自 1998 年 3 月至 2007 年 3 月收治的局限期 SCEC 患者,采取不同治疗手段的生存情况及预后因素,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 病例来源于南京医科大学附属淮安市第一人民医院 1998 年 3 月至 2007 年 3 月的 26 500 例食管癌患者,其中病理确诊为 SCEC 的共 212 例,占 0.8%。纳入标准:本院收治的有完整随访资料的局限期 SCEC 患者。排除标准:(1)广泛期患者;(2)PS 评分 3~4 分;(3)病例资料不完整者。共纳入 106 例局限期 SCEC 患者,均采用首次临床分期,分期检查包括上消化道钡餐造影、胸腹部增强 CT、骨扫描、头颅 MRI 或 CT、食管镜,2005 年之后诊断的患者包含超声内镜检查,部分患者行 PET 检查。分期标准参照 1997 年国际抗癌联盟(UICC)标准。其中单纯手术 14 例,手术+术后化疗 42 例,单纯放疗 11 例,放化疗 39 例。局限期 SCEC 定义:肿瘤病灶可以包含在一个放射野内;广泛期定义:肿瘤病灶超出局限期的范围,包括中上段食管癌腹腔淋巴结转移和下段食管癌锁骨上淋巴结转移。见表 1。

1.2 放射治疗 106 例患者中有 50 例采用放疗,其中 39 例为同步放化疗及辅助化疗,11 例为单纯放疗。2001 年之前诊断的患者采用前后对穿野治疗,射野左右为肿瘤病灶外放 2.0cm,照射野宽一般为 6~8cm,长为肿瘤病灶在头脚方向各放 3~5cm,达 40Gy 后改对穿斜野以避开脊髓,总剂量 50~60Gy,2.0Gy/次,25~30 次。2001 年之后诊断的患者全部采用三维适形放射治疗,大体肿瘤体积(gross tumor volume, GTV)为增强 CT 可见的食管病灶及转移淋巴结;临床靶体积(clinical target volume, CTV)为预放区,中上段食管癌包括食管病灶及转移淋巴结,隆突下 3.0cm、上纵隔(不包含 6 区)及锁骨上区域;下段食管癌包括食管病灶及转移淋巴结,胃左及隆突淋巴结引流区域;CTV 外放 0.5cm

表 1 106 例 SCEC 患者的一般资料

临床病理参数	手术+化疗 (n=42)	放化疗 (n=39)	单纯手术 (n=14)	单纯放疗 (n=11)
年龄(岁)				
中位	58.5	59	57.5	60.5
范围	45~70	47~74	45~74	48~76
性别				
男	27	24	9	6
女	15	15	5	5
TNM 分期				
I	4	2	2	2
II	11	10	5	4
III	27	27	7	5
病变长度(cm)				
≤5.0	18	17	6	6
>5.0	24	22	8	5
淋巴结转移				
-	11	5	5	2
+	31	34	9	9
食管分段				
上段	4	3	2	4
中段	18	15	6	4
下段	20	21	6	3

形成计划靶体积(planning target volume, PTV)。总剂量 54~60Gy,2.0Gy/次,25~30 次。

1.3 手术治疗 106 例患者中有 56 例行开胸手术,其中 42 例行术后辅助化疗,14 例单纯手术。35 例经胸廓入路行食管病灶切除及两野淋巴结清扫,21 例行食管切除,仅行选择性淋巴结清扫(清扫食管周围及肿大淋巴结)。

1.4 化学治疗 106 例患者中有 70 例采用 EP 方案(依托泊苷+顺铂)化疗,11 例采用 PF 方案(顺铂+氟尿嘧啶)化疗,化疗持续 4~6 个周期。25 例未进行化疗。

1.5 随访情况 入组患者有完整的随访资料,存活患者至少随访满 5 年。生存时间计算从患者确诊之日起至死亡。

1.6 统计学分析 采用 SPSS 17.0 版软件进行统计处理。计数资料用 χ^2 检验,生存期用 Kaplan-Meier 法并行 Log-rank 检验,Cox 多元回归模型行多因素预后分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生存分析 在 106 例患者中,联合化疗(手术

+ 化疗与放化疗)81 例,未联合化疗(单纯手术或单纯放疗)25 例,两组的 5 年生存率分别为 27.2% 和 0,前者的中位生存期为 22.0 个月,后者为 11.0 个月,后者的死亡风险比(HR)为 2.30(95% CI:1.42~3.73, $P=0.001$)。见图 1。

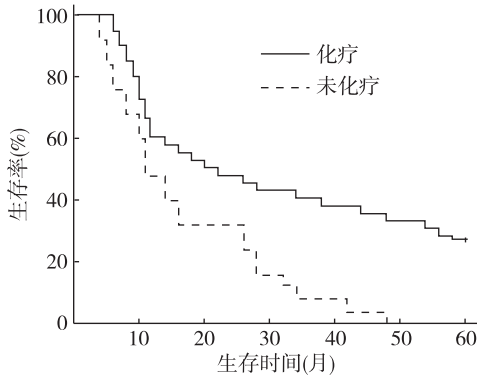


图 1 有无联合化疗患者的生存曲线比较

81 例联合化疗患者中,手术 + 化疗 42 例,放化疗 39 例,两组的 5 年生存率分别为 31.0% 和 23.1%,前者的中位生存期为 26.0 个月,后者为 18.0 个月,后者的死亡 HR 为 1.25(95% CI:0.75~2.09, $P=0.725$)。见图 2。

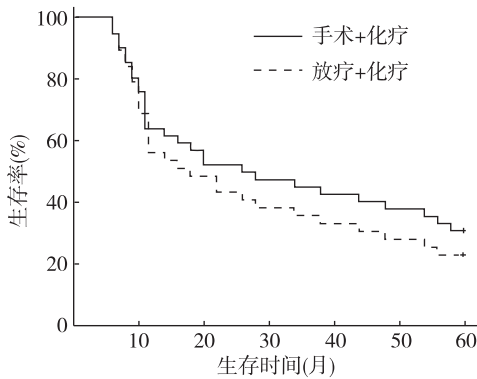


图 2 手术 + 化疗与放化疗患者的生存曲线比较

2.2 远处转移 81 例联合化疗患者中有 48 例出现远处转移,25 例无化疗(单纯手术 + 单纯放疗)患者中有 23 例出现远处转移,无化疗者的远处转移率高于联合化疗者,风险比为 2.51(95% CI:1.51~4.17, $P<0.001$)。远处转移最常见部位依次为:多部位转移(18 例),肝(16 例),肺(14 例),骨(13 例),脑(10 例)。见图 3。

2.3 预后因素分析 纳入预后因素分析指标包括

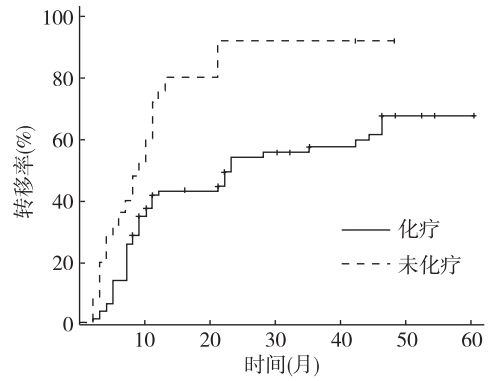


图 3 有无化疗患者的转移率曲线比较

年龄、性别、TNM 分期、病变长度及不同治疗方法。单因素分析结果显示,有无化疗、手术联合化疗及放化疗与预后相关。Cox 多元回归模型分析显示,采用向前逐步法筛选协变量,检验引入协变量标准为 $\alpha=0.05$,对于局限期 SCEC 患者,有无化疗是影响预后的独立因素,未化疗的死亡 HR 为 2.92(95% CI:1.25~6.80)。见表 2。

表 2 106 例 SCEC 患者的单因素分析

变量	n	死亡数	中位生存时间(月)	HR(95% CI)	P
年龄(岁)					0.802
≤60	56	44	14.0	1.00	
>60	50	40	13.0	1.06(0.69~1.61)	
性别					0.521
男	66	53	14.0	1.00	
女	40	31	22.0	0.87(0.56~1.35)	
病变长度(cm)					0.246
≤5.0	47	34	22.0	1.00	
>5.0	59	50	16.0	1.29(0.83~1.99)	
TNM 分期					0.124
I	10	6	38.0	0.58(0.24~1.44)	
II	30	22	16.0	1.00	
III	66	56	14.0	1.27(0.77~2.08)	
含放疗方案					0.004
放化疗	39	30	18.0	1.00	
放疗	11	11	11.0	2.09(1.03~4.20)	
含手术方案					0.002
手术 + 化疗	42	29	26.0	1.00	
手术	14	14	11.0	2.52(1.30~4.90)	
有无化疗					<0.001
有	81	59	22.0	1.00	
无	25	25	11.0	2.30(1.42~3.73)	

3 讨论

SCEC 恶性程度高,容易转移,放射治疗或手术单独应用,效果不理想。McFadden 等^[5]在 1989 年报道 29 例局限期 SCEC 患者行单纯手术治疗,平均生存时间仅 8 个月。2002 年 Nemoto 等^[6]报道 20 例患者行单纯放疗中位生存时间仅为 5.0 个月。随着对 SCEC 生物学行为认识的深入,逐渐认识到治疗 SCEC,正如治疗小细胞肺癌那样,化疗起着极其重要的作用。由于 SCEC 在病理特征及临床表现与小细胞肺癌相似,很多肿瘤学家推荐两者采取相同的化疗方案^[7]。在本研究中,手术或放疗的基础上加入 EP 方案为主的化疗可以明显改善患者预后,单纯放疗或单纯手术的患者预后极差,无生存超过 5 年的病例,单纯手术的 1 例 I 期患者存活 48.0 个月,单纯放疗的另 1 例 I 期患者存活 42.0 个月。单纯手术和单纯放疗的主要死因为远处转移。Cox 回归模型多因素分析结果显示,对局限期 SCEC 来说,有无化疗是独立预后因素。因此,对 SCEC 来说,在手术或放疗基础上联合化疗至关重要。以上结果提示化疗在 SCEC 的综合治疗中不可缺少。

由于 SCEC 发病率较低,所以缺乏前瞻性随机研究数据,目前治疗方式较为混乱,缺乏一个统一的标准。日本临床肿瘤治疗组 9104 研究显示了同步放化疗的优越性^[8]。随着 EP 方案在小细胞肺癌中的广泛应用,EP 方案联合同步放疗和序贯化疗治疗局限期 SCEC 获得了较好的结果^[9]。Yamashita 等^[10]回顾性分析了同步放化疗治疗 9 例局限期 SCEC 患者,2 例获长期存活,故推荐同步放化疗作为局限期 SCEC 的首选。另有文献报道放疗联合化疗可以作为局限期 SCEC 的标准治疗手段^[4],中国作者最近发表的一篇文献也得到类似的结果^[11]。然而,也有一些作者认为手术对局部病灶的控制效果更好,联合化疗可以获得更好的长期生存机会^[6]。国内 Lu 等^[12]研究亦显示对于局限期 SCEC 手术依然起着极其重要的作用。基于以上回顾性分析的矛盾结果,且样本量少,本研究对 106 例局限期 SCEC 患者进行了回顾性分析。本组 106 例患者的治疗方式包含了单纯手术、单纯放疗、手术 + 术后化疗和同步放化疗,结果显示手术 + 化疗与放化疗的总生存期相似,虽然手术联合术后化疗有更长的中位生存时间,但两者差异并无统计学意义,因此在缺乏前瞻性研究数据的情况下,手术 + 化疗与

放化疗均是局限期 SCEC 较好的治疗选择。

食管癌高发于中国,近年来,得益于病理诊断技术的快速发展,SCEC 发生率呈上升趋势。2003 年,赵华锋等^[13]报道了 67 例 SCEC;在 2010 年,吕纪马等^[14]报道了 126 例 SCEC。以上数据表明,国内 SCEC 的发生率正快速上升。

综上所述,SCEC 发生率较低,恶性程度高,容易转移,联合化疗的综合治疗模式,包括手术和放疗,可能对局限期 SCEC 患者的长期生存有益。手术联合化疗和放化疗两者总生存期相当,在手术或放疗的基础上是否加入化疗与预后相关。但由于本研究为回顾性分析,尚不能得出 SCEC 的最佳治疗模式,需开展前瞻性、随机、多中心研究,以寻求 SCEC 的最佳治疗模式。

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] Walenkamp AM, Sonke GS, Sleijfer DT. Clinical and therapeutic aspects of extrapulmonary small cell carcinoma [J]. *Cancer Treat Rev*, 2009, 35 (3): 228-236.
- [3] 张旒骁, 赵俊华, 赵玉霞. 原发性食管小细胞癌的综合治疗 [J]. *现代肿瘤医学*, 2012, 20 (7): 1475-1477.
- [4] Pantvaidya GH, Pramesh CS, Deshpande MS, et al. Small cell carcinoma of the esophagus; the Tata Memorial Hospital experience [J]. *Ann Thorac Surg*, 2002, 74 (6):1924-1927.
- [5] McFadden DW, Rudnicki M, Talamini MA. Primary small cell carcinoma of the esophagus [J]. *Ann Thorac Surg*, 1989, 47 (3):477-480.
- [6] Nemoto K, Zhao H J, Goto T, et al. Radiation therapy for limited-stage small cell esophageal cancer [J]. *Am J Clin Oncol*, 2002, 25 (4): 404-407.
- [7] Ohmura Y, Takiyama W, Mandai K, et al. Small cell carcinoma of the esophagus; a case report [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 1997, 27 (2):95-100.
- [8] Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer; results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104 [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20 (14): 3054-3060.
- [9] Hussein AM, Feun LG, Sridhar KS, et al. Combination chemotherapy and radiotherapy for small-cell carcinoma of the esophagus. A case report of long-term survival and review of the literature [J]. *Am J Clin Oncol*, 1990, 13 (5): 369-373.
- [10] Yamashita H, Nakagawa K, Asari T, et al. Concurrent chemoradiation alone with curative intent for limited-disease small-cell e-

sophageal cancer in nine Japanese patients[J]. Dis Esophagus, 2009, 22(2):113-118.

- [11] Meng MB, Zaorsky NG, Jiang C, et al. Radiotherapy and chemotherapy are associated with improved outcomes over surgery and chemotherapy in the management of limited-stage small cell esophageal carcinoma[J]. Radiother Oncol, 2013, 106(3):317-322.
- [12] Lu X, Luo J, Ling Y, et al. Management of Small Cell Carcino-

ma of Esophagus in China[J]. J Gastrointest Sur, 2013, 17(7): 1-7.

- [13] 赵华锋,赵锡江,唐 鹏,等. 原发性食管小细胞癌的诊疗及预后(附 67 例报道)[J]. 天津医科大学学报,2007,13(3): 387-389.
- [14] 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.

收稿日期:2013-07-26; 修回日期:2013-10-16

欢迎订阅《临床肿瘤学杂志》

《临床肿瘤学杂志》是由国家新闻出版总署和解放军总政治部批准创办的肿瘤学专业高级学术期刊,是中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)、中国生物医学核心期刊和 CSCO 团体会员期刊,已被“万方数据-数字化期刊群”、“中国核心期刊(遴选)数据库”、“中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)”、“中国期刊全文数据库(CJFD)”、“中文科技期刊数据库”和“中文生物医学期刊文献/会议论文数据库”等多家大型数据库收录,还被国际著名的检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、《乌利希国际期刊指南》(Ulrich's International Periodicals Directory)及波兰《哥白尼索引》(Index Copernicus, IC)收录。

本刊以“突出临床,兼顾基础,中西并蓄”为办刊特色,主要刊登肿瘤临床研究领域的最新研究成果和经验,国内外的最新研究动态与进展,以及与临床密切相关的基础研究等内容。主要栏目有:专家论坛、论著、临床应用、综述与讲座、指南与解读、短篇报道、病例讨论、简讯等。读者对象为广大的肿瘤工作者和相关的医药卫生人员。本刊不仅是广大读者获取新信息的窗口,也是广大作者施展才华的舞台,发行量在国内同类期刊中最高,学术影响广泛。自 2009 年 5 月 1 日起本刊已启用网站在线投稿系统,广大读者和作者可以自由浏览本刊网站,并可免费下载本刊最新一期的部分文献全文,登录网址:www.lczlx.com,我们期待您的积极支持和参与。

本刊为月刊,大 16 开本,96 页,激光照排,随文播放彩图,印刷装帧精美,国内外公开发行。标准刊号:ISSN 1009-0460, CN 32-1577/R, 邮发代号:28-267(国内), BM8600(国外)。每期定价 15 元(包括邮寄费),全年 180 元。全国各地邮局均可订阅,漏订者请直接汇款至南京市杨公井 34 标 34 号《临床肿瘤学杂志》编辑部补订。邮编:210002,电话:025-84400143、80864363,传真:025-84400143, E-mail:lcxlv@vip.163.com、lcxlv@cSCO.org.cn。

《临床肿瘤学杂志》编辑部
二〇一三年十二月十日