

食管基底细胞样鳞癌的外科治疗及临床预后分析

戚晓通,周悦*,王伟,骆金华,陈亮

(南京医科大学第一附属医院胸心外科,江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:研究食管基底细胞样鳞状细胞癌(basaloid squamous cell carcinoma of the esophagus, BSCCE)的临床特点、治疗方法及预后。方法:回顾分析 44 例 BSCCE 患者临床病理资料和生存回访资料,其中 13 例患者行扩大根治手术,31 例行传统手术,分别研究与手术方式和生存预后相关的因素。结果:肿瘤部位、淋巴结切除总数与手术方式相关($P < 0.05$)。全组患者中位生存时间 23 个月。1、3、5 年生存率分别为 78.94%、62.82%、56.54%。影响其生存预后的单因素及多因素 COX 回归分析提示肿瘤浸润深度是影响预后的独立因素($P < 0.05$),手术方式和辅助治疗对患者预后影响有限($P > 0.05$)。结论:BSCCE 是一种恶性程度高并具有侵袭性的罕见肿瘤,根治性的手术切除结合术后辅助治疗值得推荐。其最佳治疗方案有待进一步研究证实。

[关键词] 食管基底细胞样鳞状细胞癌;肿瘤浸润深度;淋巴结转移

[中图分类号] R735.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)06-735-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20160618

Surgical treatment and prognosis of basaloid squamous cell carcinoma of the esophagus

Qi Xiaotong, Zhou Yue*, Wang Wei, Luo Jinhua, Chen Liang

(Department of Cardiothoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the clinical characteristics, treatment and prognosis of basaloid squamous cell carcinoma of the esophagus(BSCCE). **Methods:** Clinical data of 44 patients with BSCCE were analyzed retrospectively. There were 31 patients in the traditional surgery group and 13 patients in extended mediastinal lymphadenectomy group, respectively. The relevant factors of these two groups and the survival-prognosis were investigated. **Results:** The tumor location and lymph node resection were associated with the operation mode ($P < 0.05$). The median survival time (MST) was 23 months, and the 1-, 3-, 5-year survival rates were 78.94%, 62.82%, 56.54%, respectively. COX regression analysis indicated that the depth of invasion was independent prognostic factors ($P < 0.05$). However, the survival was not significantly improved in patients undergoing extended mediastinal lymphadenectomy and adjunctive therapy ($P > 0.05$). **Conclusion:** BSCCE is a rare malignant tumor with high malignancy. Radical resection followed with adjuvant therapy is recommended while the effectiveness of extended mediastinal lymphadenectomy and adjunctive therapy requires further validation for BSCCE.

[Key words] basaloid squamous cell carcinoma; tumor invasion depth; lymph nodes metastasis

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(06): 735-738, 741]

基底细胞样鳞状细胞癌是一种好发于鼻腔、舌、喉、食管等消化道的鳞状细胞癌的变异型。食管基底细胞样鳞状细胞癌(basaloid squamous cell carcinoma of the esophagus, BSCCE)在 1986 年由 Wain^[1]首次报道,临床较为罕见。本研究回顾分析 44 例 BSCCE 患者的临床病理资料,分别研究与手术方式

和生存预后相关的众多因素。

1 对象和方法

1.1 对象

选取 2008—2015 年南京医科大学第一附属医院收治的经病理、免疫组化证实为 BSCCE 的患者 44 例,其中男 33 例、女 11 例,年龄 48~82 岁,平均 65.18 岁。肿瘤发生部位:食管上段 7 例,中段 23 例,下段 14 例。所有患者完善术前相关检查,在排除肿瘤远处转移及严重心肺功能障碍等手术禁忌后接

[基金项目] 江苏省自然科学基金(BK20151589)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: chirurgeonzhouyue@163.com

受食管癌根治术。术后标本常规病理送检。出院后有 18 例患者接受放化疗等辅助治疗。

1.2 方法

1.2.1 治疗

手术方法包括: Sweet 术(左胸后外侧切口), 改良 Ivor-Lewis 术(右胸前外侧切口+上腹正中切口), Ivor-Lewis 术(上腹正中切口+右胸后外侧切口), 三切口根治术(右胸后外侧切口+左颈、上腹正中切口)。将 Sweet 术及改良 Ivor-Lewis 术组作为传统手术组, 将 Ivor-Lewis 术及三切口根治术组作为扩大根治组。其区别在于传统手术组的淋巴结清扫范围包括中下食管旁、隆突下、左右支气管旁、贲门周边、胃左动脉旁等淋巴结群, 扩大根治组在传统手术组的基础上增加了左右喉返神经旁、右上纵膈、上食管旁、肝总动脉旁、脾动脉旁及腹腔动脉旁淋巴结群的清扫。术后辅助治疗包括放疗、化疗以及联合放化疗。

1.2.2 术后病理资料

44 例术后标本经病理及免疫组化证实为 BSCCE, 其中 T_{1b} 16 例、T₂ 8 例、T₃ 16 例、T₄ 4 例; N₀ 34 例、N₁ 6 例、N₂ 4 例。合并脉管内癌栓 3 例, 根据食管癌规范化指南 2009 版分期, 其病理分期包括 I B 16 例、II A 4 例、II B 12 例、III A 10 例、III B 及 III C 各 1 例。

1.2.3 生存回访资料

生存期以术后确诊当日开始计算, 终止日期为死亡时间和末次随访时间。采用电话、通信和复诊的方式进行随访。每 3 个月随访 1 次, 末次随访时间 2015 年 7 月 31 日。

1.3 统计学方法

应用 STATA10 统计软件进行数据处理。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间连续变量的比较采用 *t* 检验, 率的比较采用 Fisher 检验, 生存分析采用 COX 回归模型做单因素和多因素分析。P ≤ 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

44 例患者中接受传统手术 31 例, 扩大根治手术 13 例。单纯手术治疗 26 例, 综合治疗 18 例。分析年龄、性别、肿瘤部位、长径、浸润深度(T)、淋巴结转移(lymph nodes metastasis, LNM)、阳性淋巴结总数、淋巴结切除总数以及有无辅助治疗、住院时间等与手术方式的关系(表 1)。其中肿瘤部位、淋巴结切除总数与手术方式相关(P < 0.05)。

至随访截止日期, 28 例存活, 16 例死亡。全组

表 1 传统手术与扩大根治术组患者的临床资料

Table 1 Demographics of patients in the traditional and extended surgical groups

因素	传统手术(n=31)	扩大根治术(n=13)	P 值
年龄(岁)	65.10 ± 8.17	65.39 ± 6.13	0.910
性别(例)			0.256
男	25	8	
女	6	5	
部位(例)			0.008
上段	2	5	
中段	16	7	
下段	13	1	
肿瘤长径(cm)	3.287 ± 1.642	2.369 ± 1.385	0.085
浸润深度(例)			0.080
T ₁	10	6	
T ₂	6	2	
T ₃	14	2	
T ₄	1	3	
LNM(例)			0.716
N ₀	24	10	
N ₁	5	1	
N ₂	2	2	
阳性淋巴结总数	0.548 ± 1.337	0.615 ± 1.192	0.877
淋巴结切除总数	8.129 ± 6.825	15.231 ± 8.418	0.005
辅助治疗(例)			0.742
无	19	7	
有	12	6	
住院天数(d)	21.87 ± 11.92	19.00 ± 2.16	0.396

患者生存时间 4~109 个月, 中位生存时间 23 个月。1、3、5 年生存率分别为 78.94%、62.82%、56.54%。单因素 COX 回归模型分析变量包括: 性别、年龄、肿瘤部位、长径、浸润深度、淋巴结转移、有无辅助治疗及手术方式等。选择单因素分析中具有或可能具有统计学意义的因素包括肿瘤长径、浸润深度、淋巴结转移、手术方式及有无辅助治疗进入多因素 COX 回归分析, 结果发现仅肿瘤浸润深度是影响预后的独立因素(P < 0.05, 表 2)。

3 讨论

BSCCE 较为罕见, 文献报道其发病率仅占食管癌的 0.3%~4.0%, 大多为伴有吸烟及饮酒史的男性患者, 与普通型鳞状细胞癌相比, 其侵袭性强、预后差。BSCCE 组织发生尚无定论, Wain 等^[1]认为: 基底细胞样鳞状细胞癌的前驱细胞可能起源于黏膜基底层或小涎腺近端导管的全能干细胞, 并且认为这种细胞是鳞形细胞癌、腺癌、小细胞神经内分泌癌的共同祖先。

BSCCE 的病理形态表现为: 实性巢团状分布于

表 2 影响预后的相关因素
Table 2 Prognostic factors for overall survival

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值
年龄		0.333		
≤60 岁	1		-	-
>60 岁	1.861(0.529~6.559)			
性别		0.144		
男	1		-	-
女	0.33(0.074~1.459)			
部位		0.334		
上段+下段	1		-	-
中段	1.70(0.579~4.990)			
肿瘤长径		0.035		0.297
≤2 cm	1		1	
>2 cm	3.992(1.104~14.434)		2.022(0.539~7.589)	
浸润深度		0.009		0.039
T ₁	1		1	
T ₂ +T ₃ +T ₄	5.467(1.542~19.382)		4.679(1.085~20.181)	
LNM		0.040		0.111
N ₀	1		1	
N ₁ +N ₂	2.909(1.048~8.092)		2.421(0.815~7.191)	
手术方式		0.218		0.275
传统	1		1	
扩大	0.391(0.088~1.741)		0.430(0.094~1.956)	
辅助治疗		0.791		0.121
无	1		1	
有	1.147(0.415~3.175)		0.674(0.409~1.110)	

食管黏膜下,癌巢周边肿瘤细胞呈显著的栅栏状基底细胞样,癌巢内与周边间质内可见透明变性的基底膜样物质沉积,中央常可见显著的粉刺样凝固性坏死;部分病例可见梁状与假筛孔样排列结构,腔内可见淡蓝色黏液样物质;肿瘤细胞异型性及多形性显著,核分裂像活跃;一些 BSCCE 可伴发腺样囊性癌、黏膜鳞状上皮原位癌、普通型浸润性鳞状细胞癌甚至小细胞癌成分^[2-5],由于术前食管镜取材少,诊断困难^[6],确诊仍需要术后病理组织学报告。

BSCCE 临床症状及影像学表现与食管鳞癌相似^[7-10],主要表现为进行性吞咽困难等非特异性症状。治疗上 BSCCE 延续了食管癌标准治疗方案,即以手术为主的综合性治疗。本研究通过对扩大根治术组和传统手术组相关因素的研究,发现在手术方式上,手术医师通常更愿意选择上、中段 BSCCE 作为扩大根治手术的适应证,而对于下段 BSCCE 患者,通常选择传统术式;术后的病理结果提示扩大根治术组仅在清扫淋巴结总数上明显多于传统组,其原因是扩大根治术组淋巴结清扫范围在传统手术组的基础上增加了左右喉返神经旁、右上纵隔、

上食管旁、肝总动脉旁、脾动脉旁及腹腔动脉旁淋巴结群的清扫,但其阳性淋巴结总数无明显差异。对于年龄、性别、住院时间和辅助治疗以及术后病理提示的肿瘤浸润深度、淋巴结转移等相关因素,两组之间没有明显差别。

BSCCE 预后分析存在争议,Sarbia 等^[7]报道 BSCCE 和食管鳞癌两者的预后并无明显差异;然而大部分学者认为 BSCCE 恶性程度高,具有侵袭性,其预后明显不及高分化鳞癌,而与中低分化鳞癌预后相当^[6,10-11]。在本研究中,全组患者 1、3、5 年生存率分别为 78.94%、62.82%、56.54%,与同期本院食管鳞癌生存率相当。影响其生存预后的单因素 COX 回归分析提示肿瘤长径、浸润深度以及 LNM 影响预后;而多因素 COX 回归分析仅提示肿瘤浸润深度是影响预后的独立因素($P < 0.05$)。然而手术方式的选择以及手术后放化疗等辅助治疗对 BSCCE 患者的预后影响不大。更有趣的是本研究中大部分患者未能从淋巴结清扫范围的扩大以及术后联合放疗、化疗或者放化疗中获得明显生存优势,这可能与本组回顾性研究病例数较少有关,其最佳治疗方

案尚有待进一步的深入研究和探讨。

BSCCE 作为食管癌的一种特殊类型,其最佳治疗方案一直存在争议。Zhang 等^[6]指出,基于术后病理确诊 BSCCE 的重要性以及患者可以通过手术获得良好的治疗效果,对于可以手术切除的 BSCCE 患者,推荐手术切除肿瘤和扩大的淋巴结清扫。部分学者甚至指出,即使发现孤立性肺转移,BSCCE 手术也可以达到很好效果,患者可以从手术中获益^[12]。

BSCCE 容易发生淋巴结转移,Zhang 等^[6]报道 41.5% 的 BSCCE 存在区域淋巴结转移,Cho^[5]和 Lam^[8]等报道这一转移率为 66.7%~76.7%。因此是否需要扩大淋巴结的清扫范围值得研究。借鉴经典食管鳞癌的治疗经验,一些学者认为肿瘤的复发和预后与淋巴结清扫范围关系不大^[13-14],当然大部分学者指出扩大淋巴结清扫范围甚至三野清扫可以明显控制肿瘤局部复发、改善预后^[15-19]。Hsu 等^[20]指出对于食管鳞癌患者,虽然右上纵隔内淋巴结的转移通常提示患者生存预后不良,但是大部分患者并未能从扩大了右上纵隔淋巴结群清扫的右胸根治性手术中获益。该手术只能作为确定 TNM 分期并以此判断食管癌患者预后的一种手段。然而,全球食管癌协作中心数据显示扩大范围的淋巴结清扫可以改善预后^[21]。

食管鳞癌术后配合辅助放疗化疗可以明显降低复发、改善长期预后^[22-23],但对于 BSCCE 的术后辅助治疗报道甚少。Zhang 等^[6]指出,未经术后放疗的 BSCCE 患者,其局部复发率似乎要高于术后放疗患者,但两者并无明显统计学差异。Chen 等^[11]也认为 BSCCE 缺乏足够的回访研究来评估术后辅助治疗的效果,但基于 BSCCE 具有全身性疾病特质,建议采用综合治疗的方法。

本研究发现,手术治疗作为 BSCCE 治疗方案,既可以明确病理,又可以使患者获得良好的生存预后,值得推荐。虽然 BSCCE 恶性程度高、且具有淋巴结转移的特征,但是本研究中扩大的根治手术组并未能使患者获得优越的生存预后,其合理的手术方式有待研究。术后放疗等辅助治疗作为食管鳞癌的治疗效果得到公认,但基于可能的病理学以及分子生物学特性不同,本组 BSCCE 术后的辅助治疗效果无明显优势,其合理的辅助治疗方案需要更多的临床资料加以证实。

[参考文献]

[1] Wain SL, Kier R, Vollmer RT, et al. Basaloid-squamous carcinoma of the tongue, hypopharynx, and larynx: report of 10 cases[J]. *Hum Pathol*, 1986, 17(11): 1158-1166

[2] Abe K, Sasano H, Itakura Y, et al. Basaloid-squamous carcinoma of the esophagus. A clinicopathologic, DNA ploidy, and immunohistochemical study of seven cases [J]. *Am J Surg Pathol*, 1996, 20(4): 453-461

[3] Li TJ, Zhang YX, Wen J, et al. Basaloid squamous cell carcinoma of the esophagus with or without adenoid cystic features [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2004, 128(10): 1124-1130

[4] Kobayashi Y, Nakanishi Y, Taniguchi H, et al. Histological diversity in basaloid squamous cell carcinoma of the esophagus [J]. *Dis Esophagus*, 2009, 22(3): 231-238

[5] Cho KJ, Jang JJ, Lee SS, et al. Basaloid squamous carcinoma of the oesophagus: a distinct neoplasm with multipotential differentiation [J]. *Histopathology*, 2000, 36(4): 331-340

[6] Zhang BH, Cheng GY, Xue Q, et al. Clinical outcomes of basaloid squamous cell carcinoma of the esophagus: a retrospective analysis of 142 cases [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(3): 1889-1894

[7] Sarbia M, Verreet P, Bittinger F, et al. Basaloid squamous cell carcinoma of the esophagus: diagnosis and prognosis [J]. *Cancer*, 1997, 79(10): 1871-1878

[8] Lam KY, Law S, Luk JM, et al. Oesophageal basaloid squamous cell carcinoma: a unique clinicopathological entity with telomerase activity as a prognostic indicator [J]. *J Pathol*, 2001, 195(4): 435-442

[9] Owonikoko T, Loberg C, Gabbert HE, et al. Comparative analysis of basaloid and typical squamous cell carcinoma of the oesophagus: a molecular biological and immunohistochemical study [J]. *J Pathol*, 2001, 193(2): 155-161

[10] Imamhasan A, Mitomi H, Saito T, et al. Immunohistochemical and oncogenetic analyses of the esophageal basaloid squamous cell carcinoma in comparison with conventional squamous cell carcinomas [J]. *Hum Pathol*, 2012, 43(11): 2012-2023

[11] Chen SB, Weng HR, Wang G, et al. Basaloid squamous cell carcinoma of the esophagus [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2012, 138(7): 1165-1171

[12] Takemura M, Yoshida K, Fujiwara Y, et al. A case of long-term survival after pulmonary resection for metachronous pulmonary metastasis of basaloid squamous cell carcinoma of the esophagus [J]. *Int J Surg Case Rep*, 2012, 3(9): 451-454

[13] Hulscher JB, Van Sandick JW, De Boer AG, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(21): 1662-1669

[14] Orringer MB, Marshall B, Chang AC, et al. Two thousand transhiatal esophagectomies: changing trends, lessons