

## 原发性食管小细胞神经内分泌癌 21 例临床分析

何黄河,刘锦源,薛磊,甄福喜,骆金华\*

(南京医科大学第一附属医院胸外科,江苏 南京 210029)

**[摘要]** 目的:总结食管小细胞神经内分泌癌(small cell neuroendocrine carcinoma,SCNEC)的生物学特征、临床表现、治疗及其预后。方法:回顾分析本院 2011 年 1 月—2014 年 12 月间经手术病理证实为食管 SCNEC 的 21 例患者临床资料及预后。结果:21 例食管 SCNEC 患者占同期收治食管癌病例的 2.41%(21/871),其中,男 18 例,女 3 例,年龄 49~75 岁,平均(62.8±6.8)岁。21 例食管 SCNEC 患者行根治术并辅以综合治疗,随访 7.5~30.0 个月,死亡 17 例,存活 4 例,中位生存期 21.1 个月。结论:食管 SCNEC 肿瘤恶性程度高,易广泛转移,预后差;根治性手术后综合治疗(手术+放化疗)有望延长患者生存期。

**[关键词]** 食管;食管癌;小细胞神经内分泌癌

**[中图分类号]** R735.1

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2016)09-1101-03

**doi:**10.7655/NYDXBNS20160915

中国食管癌多见,以鳞状细胞癌为主<sup>[1]</sup>,原发食管小细胞癌也称食管小细胞神经内分泌癌(small cell neuroendocrine carcinoma,SCNEC),临床较罕见<sup>[2]</sup>,亚洲地区食管 SCNEC 占食管癌的 1.0%~2.8%<sup>[3]</sup>,但其发病率近年来呈递增趋势。本院 2011 年 1 月—2014 年 12 月诊治食管癌 871 例,其中术后经病理证实 SCNEC 21 例,占食管癌的 2.41%。此类肿瘤恶性程度高、进展快、预后差,目前尚无统一有效的治疗方法。现结合临床资料与相关文献总结讨论如下。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

2011 年 1 月—2014 年 12 月,诊治食管癌 871 例,其中经手术后病理证实为食管 SCNEC 或含有 SCNEC 成分的 21 例。男 18 例,女 3 例,年龄 49~75 岁,平均(62.8±6.8)岁。根据 2010 年 WHO 的分类标准<sup>[2]</sup>,按 Ki-67 指数与核分裂象数将神经内分泌癌分为 3 类:①神经内分泌瘤 NET(G1):Ki-67 阳性指数≤2%和(或)随机 10 倍镜视野(×400)下核分裂细胞<2 个;②神经内分泌瘤 NET(G2):Ki-67 阳性指数 3%~20%和(或)随机 10 倍镜视野(×400)下核分裂细胞 2~20 个;③神经内分泌癌 NEC(G3):Ki-67 阳性指数>20%和(或)随机 10 倍镜视野(×400)下核分裂细胞>20 个,按细胞形态又可以分为 SCNEC 和大细

胞神经内分泌癌。食管神经内分泌癌中多数为小细胞形态,大细胞形态者少见<sup>[4]</sup>。

本组中 14 例为食管 SCNEC,4 例为食管鳞癌合并 SCNEC,2 例为食管 SCNEC 合并少量腺癌成分,1 例为食管表皮黏液样癌合并 SCNEC。一般资料见表 1。

#### 1.2 方法

21 例食管 SCNEC 患者术前均行胸腹部 CT、颈部彩超及头颅磁共振等,按 2010 年非手术治疗食管癌的临床分期标准<sup>[5]</sup>评估术前临床分期,评估手术指针及手术完成 R0 切除可行性。21 例食管 SCNEC 患者均行手术治疗,中下段食管癌行 Ivor-Lewis 手术,上段食管癌行 Mckeown 手术,所有患者手术切缘距肿瘤均大于 5 cm,管胃代食管吻合,并行根治性淋巴结清扫。21 例食管 SCNEC 患者术后均推介行序贯化疗+放疗。化疗方案为顺铂+多西他赛,常规 6 个疗程,放疗总剂量 50.0 Gy,单次剂量 2.0 Gy,共 25 次。

### 2 结果

21 例食管 SCNEC 均完成 R0 切除。无围手术期死亡病例,其中 7 例术后化疗,10 例术后化疗+放疗,1 例术后单纯放疗,3 例术后未接受放化疗等综合治疗。随访 7.5~30.0 个月,17 例因肿瘤复发死亡,4 例无瘤生存,随访期限内中位生存期 21.1 个月。7 例(包括表 1 中编号 2) 术后单纯化疗患者均肿瘤复发后死亡,随访期内的中位生存期 14.0 个月;10 例术后序贯化疗+放疗患者,7 例死亡,3 例无瘤生存,随访期内的

**[基金项目]** 江苏省卫生厅面上科研课题(H201303)

\*通信作者 (Corresponding author),E-mail:Ljhua1966@126.com

中位生存期 27.0 个月;1 例术后单纯放疗, 生存 9.2 个月;3 例未行放疗和化疗患者, 2 例死亡, 均在术后 8 个月左右肿瘤复发, 1 例现无瘤生存, 已满 30 个月。

表 1 食管小细胞神经内分泌癌患者的一般临床资料

编号	性别	年龄(岁)	肿瘤位置 (距门齿;cm)	浸润深度	阳性 淋巴结个数(枚)	肿瘤类型	术后化疗 (0:否;1:是)	术后放疗 (0:否;1:是)
1	男	72	35	T2	4	SCNEC	0	0
2*	男	58	29	T3	1	鳞癌合并 SCNEC	1	0
3	男	62	21	T3	2	SCNEC	1	1
4	男	64	32	T2	3	鳞癌合并 SCNEC	0	1
5	女	75	29	T2	5	SCNEC	1	0
6	男	52	32	T2	12	SCNEC	1	0
7	男	58	26	T3	3	SCNEC	1	1
8	男	63	34	T3	2	SCNEC	0	0
9	男	63	25	T3	4	SCNEC	1	0
10	女	75	25	T1	2	鳞癌合并 SCNEC	0	0
11	男	62	38	T4a	4	SCNEC 合并腺癌	1	1
12	男	71	30	T3	0	SCNEC 合并粘液表皮样癌	1	1
13	男	60	21	T1	1	SCNEC	1	1
14	男	59	30	T2	0	SCNEC	1	0
15	男	55	38	T2	0	SCNEC 合并腺癌	1	0
16	男	61	30	T2	3	SCNEC	1	1
17	男	66	30	T2	3	SCNEC	1	1
18	男	64	27	T3	5	SCNEC	1	0
19	男	61	29	T3	2	鳞癌合并 SCNEC	1	1
20	女	49	27	T3	7	SCNEC	1	1
21	男	70	33	T2	2	SCNEC	1	1

\*:患者术后化疗结束后拒绝行放疗, 11.5 个月后肿瘤广泛复发转移, 追加放疗, 第 11 次与计划第 12 次放疗之间死亡, 应归结为手术+化疗后肿瘤复发死亡。

### 3 讨论

多数研究表明食管 SCNEC 发病与吸烟、饮酒及 Barrett 食管密切相关<sup>[6]</sup>,但也有学者对此提出质疑<sup>[7]</sup>。这也许与该病发病率低下,多数研究报道病例数均较小有关。本组病例资料并未见有 Barrett 食管病史的食管 SCNEC 患者。

食管 SCNEC 患者就诊时症状多样,主要有吞咽困难、体重下降、呕吐、厌食症等,本组资料显示食管癌的典型临床表现进行性吞咽困难在食管 SCNEC 中同样多见,这与 Nayal 等<sup>[7]</sup>报道类似,并没有见到之前学者报道的小细胞肿瘤的副瘤综合征。

对于较早期的食管病变,近年来内镜下治疗发展迅速,相比外科根治性手术,内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD) 创伤较小,优势明显<sup>[8]</sup>。食管癌前病变及早期局限于黏膜层(T1a)的 ESD 已被多篇文献报道,认为疗效不亚于外科手术,且安全可靠<sup>[9]</sup>。Li 等<sup>[10]</sup>对上消化道神经内分泌肿瘤的 ESD 治疗做了一个前瞻性研究(包括 1 例

食管神经内分泌癌),基于肿瘤可在 ESD 下切除,且并发症发生率较低,提出了上消化道神经内分泌癌 ESD 治疗可行性评估,目前尚没有远期随访结果。本组 1 例,于 2012 年 6 月行 ESD 治疗,病变距门齿 24~25 cm 处,术后病理显示食管 SCNEC,局限于食管黏膜下,切缘及基底均阴性,建议定期随访。2013 年 10 月患者随访时行胃镜提示:距门齿 27~30 cm 处黏膜表面粗糙,遂再次行 ESD 治疗,病理提示:食管 SCNEC 局限于食管黏膜下,切缘及基底均阴性。2014 年 10 月复查胃镜提示距门齿 21 cm 处见食管黏膜病变,建议手术,2014 年 11 月手术,术后病理提示肿瘤为 SCNEC,局限于食管黏膜层 T1,右侧喉返神经旁淋巴结(1/5)。结合食管 SCNEC 淋巴结易转移的特征及此病例的病程转归,提示 ESD 治疗消化道 SCNEC 的远期疗效尚待大规模、前瞻性、多中心、随机化临床对照试验的长期随访。

上消化道 SCNEC 无论何种治疗,预后多较差,日本学者通过多中心不同治疗方案的回顾性研究表明,积极化疗(包括 EP 与 IP 两种方案)的患者,

中位生存期仍然只有 8.3 个月,其中 IP 方案中位生存期 13 个月,EP 方案中位生存期 7.3 个月<sup>[11]</sup>。多数文献报道中提及患者生存期超过 5 年的病例,其治疗模式均是基于手术的放/化疗联合方案<sup>[12-15]</sup>。因此,本组在对该病的治疗上将手术纳为联合治疗方案中的重要环节。鉴于食管癌的淋巴结转移特点及 SCNEC 高度侵袭性与易广泛转移的生物学特征,我国有学者建议食管 SCNEC 应手术前后同步放化疗较为稳妥<sup>[16]</sup>。本组资料显示食管 SCNEC 经手术后,选择序贯化疗+放疗等综合治疗后的患者中位生存期 27.0 个月,较 Yamaguchi 等<sup>[11]</sup>报道的 8.3 个月明显延长,较手术前后均行放化疗的中位生存期(13.0 个月)<sup>[16]</sup>亦明显延长,且经手术后,1 例未遵医嘱行放化疗的患者生存 30 个月,未见复发转移。

综上,食管 SCNEC 肿瘤恶性程度高,易广泛转移,预后差;根治性手术后综合治疗(手术+放化疗)有望延长患者生存期。

#### [参考文献]

- [1] Huang YL,Chou SH,Chai CY,et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the esophagus[J]. *Kaohsiung J Med Sci*,2015,31(2):108-109
- [2] Terada T. Small cell neuroendocrine carcinoma of the esophagus;report of 6 cases with immunohistochemical and molecular genetic analysis of KIT and PDGFRA[J]. *Int J Clin Exp Pathol*,2013,6(3):485-491
- [3] Yang L,Sun X,Zou Y,et al. Small cell type neuroendocrine carcinoma colliding with squamous cell carcinoma at esophagus[J]. *Int J Clin Exp Pathol*,2014,7(4):1792-1795
- [4] Huang Q,Wu H,Nie L,et al. Primary high-grade neuroendocrine carcinoma of the esophagus;a clinicopathologic and immunohistochemical study of 42 resection cases[J]. *Am J Surg Pathol*,2013,37(4):467-483
- [5] 中国非手术治疗食管癌临床分期专家小组. 非手术治疗食管癌的临床分期标准(草案)[J]. *中华放射肿瘤学杂志*,2010,19(3):179-180
- [6] Nevárez A,Saftoiu A,Bhutani MS. Primary small cell carcinoma of the esophagus:clinico-pathological features and therapeutic options[J]. *Curr Health Sci J*,2011,37(1):31-34
- [7] Nayal B,Vasudevan G,Rao AC,et al. Primary small cell carcinoma of the esophagus-an eight year retrospective study[J]. *J Clin Diagn Res*,2015,9(5):EC04-6
- [8] Ando T,Hosokawa A,Yamawaki H,et al. Esophageal small-cell carcinoma with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone[J]. *Intern Med*,2011,50(10):1099-10103
- [9] Bedi AO,Kwon RS,Rubenstein JH,et al. A survey of expert follow-up practices after successful endoscopic eradication therapy for Barrett's esophagus with high-grade dysplasia and intramucosal adenocarcinoma[J]. *Gastrointest Endosc*,2013,78(5):696-701
- [10] Li QL,Zhang YQ,Chen WF,et al. Endoscopic submucosal dissection for foregut neuroendocrine tumors;an initial study[J]. *World J Gastroenterol*,2012,18(40):5799-5806
- [11] Yamaguchi T,Machida N,Morizane C,et al. Multicenter retrospective analysis of systemic chemotherapy for advanced neuroendocrine carcinoma of the digestive system[J]. *Cancer Sci*,2014,105(9):1176-1181
- [12] Craig SR,Carey FA,Walker WS,et al. Primary small-cell cancer of the esophagus[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*,1995,109(1):284-288
- [13] Nishimaki T,Suzuki T,Nakagawa S,et al. Tumor spread and outcome of treatment in primary esophageal small cell carcinoma[J]. *J Surg Oncol*,1997,64(2):130-134
- [14] Law SY,Fok M,Lam KY,et al. Small cell carcinoma of the esophagus[J]. *Cancer*,1994,73(12):2894-2899
- [15] Casas F,Ferrer F,Farrús 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
- [16] 秦允生,许强,陈少斌. 食管神经内分泌癌的外科治疗[J]. *中华胃肠外科杂志*,2011,14(9):732-733

[收稿日期] 2016-03-03