

110例食管神经内分泌肿瘤临床分析

宋丽杰¹, 陶爽¹, 王博², 杨闽洁¹, 翟雪佳¹, 陶伟丽¹, 连妤瑾¹, 余旭旭¹, 樊青霞¹, 李文才³

(1. 郑州大学第一附属医院肿瘤科, 郑州 450052; 2. 安阳市肿瘤医院内科, 河南 安阳 455000;

3. 郑州大学第一附属医院病理科, 郑州 450052)

摘要:目的 探讨食管神经内分泌肿瘤的临床特征、治疗模式、化疗方案及预后。方法 回顾性分析 110 例食管神经内分泌肿瘤患者的临床资料。结果 110 例食管神经内分泌肿瘤患者, 其中食管小细胞癌 90 例(81.8%), 食管鳞状细胞癌或腺癌伴神经内分泌分化 20 例; 患者以吞咽困难或胸骨后疼痛为主要首发症状, 病变主要位于食管中下段; 手术是治疗局限期食管小细胞癌的主要方法, 广泛期患者以化疗为主, 多采用 EP 方案; 食管鳞癌或腺癌伴神经内分泌分化患者以手术联合术后辅助化疗为主; Kaplan-Meier 生存分析显示, 食管鳞癌或腺癌伴神经内分泌分化患者 1、3、5 a 生存率(75.0%、41.7%、25.0%)高于食管小细胞癌患者(55.6%、4.4%、2.2%)($P < 0.05$); 食管小细胞癌局限期手术患者 1、3、5 a 生存率(72.0%、8.0%、4.0%)高于非手术患者(33.3%、0、0)($P < 0.05$), 广泛期化疗患者 1 a 生存率(50.0%)高于非化疗患者(0)($P < 0.05$)。结论 食管小细胞癌为食管神经内分泌肿瘤常见类型, 预后差, 局限期首选手术治疗, 广泛期首选化疗; 食管鳞癌或腺癌伴神经内分泌分化是神经内分泌肿瘤的少见类型, 治疗以手术联合化疗为主, 与食管小细胞癌相比, 其预后较好。

关键词: 神经内分泌肿瘤; 小细胞癌; 食管

Esophageal neuroendocrine tumors in 110 patients

SONG Lijie¹, TAO Shuang¹, WANG Bo², YANG Minjie¹, ZHAI Xuejia¹,

TAO Weili¹, LIAN Yujin¹, YU Xuxu¹, FAN Qingxia¹, LI Wencai³

(1. Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University,

Zhengzhou 450052, China; 2. Department of Internal Medicine, Anyang Cancer Hospital, patients with

Anyang 455000, China; 3. Department of Pathology, the First Affiliated Hospital

Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical characteristics, therapeutic model, chemotherapeutic regimens and prognosis of esophageal neuroendocrine tumors. **Methods** The clinical data of 110 patients with esophageal neuroendocrine tumors were retrospectively analyzed. **Results** In 110 patients with esophageal neuroendocrine tumors, there were 90 patients (81.8%) with esophageal small cell carcinoma, and 20 patients with esophageal squamous cell carcinoma or adenocarcinoma complicated with neuroendocrine differentiation. The initial symptoms included dysphagia and retrosternal pain. The lesions were mainly located in the middle and lower 1/3 of the esophagus. Surgery was most frequently used in limited-stage tumors, and chemotherapy of EP regimen was the most frequently treatment for extensive-stage tumors. Surgery plus postoperative chemotherapy was the most common treatment for esophageal squamous cell carcinoma or adenocarcinoma complicated with neuroendocrine differentiation. Kaplan-Meier survival analysis showed the 1-, 3- and 5-year survival rates were significantly higher in patients with esophageal squamous cell carcinoma or adenocarcinoma complicated with neuroendocrine differentiation (75.0%, 41.7%, 25.0%) than those in patients with esophageal small cell carcinoma (55.6%, 4.4%, 2.2%) ($P < 0.05$). The 1-year survival rate was significantly higher in extensive-stage patients receiving chemotherapy (50.0%) than that in patients receiving no chemotherapy (0) ($P < 0.05$). **Conclusion** Esophageal small cell carcinoma is a common type of esophageal neuroendocrine tumor, with poor prognosis. Surgery is the first choice for limited-stage tumors and chemotherapy is the first choice for extensive-stage tumors. Esophageal squamous cell carcinoma or adenocarcinoma complicated with neuroendocrine differentiation is the rare type of esophageal neuroendocrine tumors, mainly treated with surgery plus chemotherapy, with a better prognosis compared with esophageal small cell carcinoma.

Key words: small cell carcinoma; neuroendocrine tumors; esophagus

doi:10.13507/j.issn.1674-3474.2019.06.012

基金项目: 河南省自然科学基金(162300410271)。

通信作者: 李文才, E-mail: liwencaipatho@126.com。

神经内分泌肿瘤是一类起源于胺前体摄取和脱羧细胞系统的肿瘤,其肿瘤细胞内含有致密的神经内分泌颗粒,能摄取胺前体并通过脱羧作用合成和分泌生物活性胺及神经肽,但不具有神经结构,可发生于全身各个部位,其临床特征及病理类型有较大异质性^[1-2]。根据2010年WHO发布的消化系统肿瘤分类标准,神经内分泌肿瘤可分为分化好的神经内分泌肿瘤、分化差的神经内分泌癌(包括小细胞癌、大细胞癌)以及混合型腺神经内分泌癌^[3]。食管神经内分泌肿瘤发病率低,但以恶性程度较高的原发性食管小细胞癌为多见^[4]。目前关于食管神经内分泌肿瘤的研究多为个案报道或食管小细胞癌的小样本临床分析,本研究回顾110例食管神经内分泌肿瘤患者的临床资料,分析其临床特征、治疗与预后,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2015年1月—2017年12月郑州大学第一附属医院和安阳市肿瘤医院经组织病理学检查确诊的食管神经内分泌肿瘤患者110例,男73例,女37例;年龄44~86岁;其中食管小细胞癌90例(81.8%),食管鳞状细胞癌或腺癌伴神经内分泌分化20例。

1.2 方法

1.2.1 临床资料采集

根据病历,记录患者年龄、性别、首发症状、病理类型、病灶位置及大体形态、病变范围、治疗方法等,分析其临床特征、治疗模式、化疗方案及预后。参考应用于小细胞肺癌的美国抗癌协会(Veteran's Administration Lung Study Group, VALSG)分期系统^[5]将食管小细胞癌分为局限期(指肿瘤局限于食管及管周组织伴或不伴区域淋巴结转移)和广泛期(指肿瘤超过局限期范围发生了肝、脑、骨等远处转移伴或不伴有远处淋巴结转移)。

1.2.2 随访

采用电话随访方式,随访时间从组织病理学确诊或手术日至患者死亡或最后1次随访,随访截止至2017年12月31日。计算1、3、5 a生存率时剔除失访患者,规定终点事件为因食管神经内分泌肿瘤引起死亡,随访时仍存活计为删失数据。

1.3 统计学处理

应用SPSS 21.0软件进行统计分析,生存分析应用Kaplan-Meier法,生存率比较采用log-rank检验;检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 临床病理特征

(1)食管小细胞癌90例,63例以吞咽困难或胸骨后疼痛为首发症状,上腹部痛12例,转移相关症状(包括咳嗽、颈椎肿块、声音嘶哑和肝痛)12例,未知3例;病变位于食管中段49例,上段12例,下段22例,胃食管结合部7例;病变呈隆起型51例,溃疡型16例,髓质型12例,缩窄型1例,10例无

病变形态资料;VALSG分期局限期54例,广泛期27例,余9例无明确分期资料;患者有肝转移12例,腹腔淋巴结转移9例,颈部淋巴结转移5例,肺、腹膜后淋巴结转移各4例,锁骨上淋巴结、脾、肾上腺、脑、骨转移各1例。(2)食管鳞癌或腺癌伴神经内分泌分化20例,19例(95.0%)以进食哽噎或胸骨后疼痛为首发症状,1例因颈部淋巴结肿大就诊;16例病变位于食管胸中下段,4例位于食管胸上段;6例确诊时伴有远处转移,包括肺、颈部淋巴结及腹腔淋巴结转移。

2.2 治疗模式

2.2.1 食管小细胞癌

(1)54例VALSG局限期食管小细胞癌患者,手术治疗46例,化疗+放疗4例,单纯化疗1例,余3例未接受治疗。手术治疗46例中3例术前行新辅助化疗(2例术后继续化疗),22例术后行辅助化疗;8例术后发生纵隔淋巴结、锁骨上淋巴结、肝、脑转移及残胃术后复发者,行放疗或同步放化疗;1例术后发生肝内转移者行肝动脉化疗栓塞术。(2)27例VALSG广泛期食管小细胞癌患者,11例行单纯化疗,5例行手术治疗(手术前、后均行新辅助化疗1例,单纯手术治疗1例,3例术后给予辅助化疗),2例(合并颅内及肝内转移)单纯放疗,另9例未治疗。

2.2.2 食管鳞状细胞癌或腺癌伴神经内分泌分化

20例患者中手术治疗14例(其中10例术后接受了辅助化疗),单纯化疗3例,放疗+化疗2例,未治疗1例。

2.3 化疗方案

2.3.1 食管小细胞癌

90例患者中53例(58.9%)行化疗(包括单纯化疗、放化疗、术后化疗及术后放化疗),采用EP方案(依托泊苷+铂类)作为一线治疗方案38例,非EP方案作为一线治疗方案15例,其中紫杉醇+铂类化疗7例,氟尿嘧啶+铂类化疗4例,奥沙利铂+氟尿嘧啶+亚叶酸钙(FOLFOX)、紫杉醇+氟尿嘧啶+铂类、伊立替康+铂类、氟尿嘧啶单药化疗各1例。

2.3.2 食管鳞癌或腺癌伴神经内分泌分化

20例患者中15例采用化疗,化疗方案采用紫杉醇+铂类8例,铂类+氟尿嘧啶类化疗3例,奥沙利铂+氟尿嘧啶+亚叶酸钙(FOLFOX)、紫杉醇+替吉奥、奥沙利铂+培美曲塞、伊立替康+奥沙利铂+替吉奥化疗各1例。

2.4 生存分析

2.4.1 食管神经内分泌肿瘤患者1、3、5 a生存情况

110例患者失访53例(食管小细胞癌45例,食管鳞状细胞癌或腺癌伴神经内分泌分化8例),食管小细胞癌患者1、3、5 a生存率低于食管鳞癌或腺癌伴神经内分泌分化患者($P<0.05$)。见表1及图1。

表 1 食管神经内分泌肿瘤患者 1、3、5 a 生存情况

项 目	例数	1 a		3 a		5 a		χ^2 值	P 值
		生存/例	生存率/%	生存	生存率/%	生存	生存率/%		
病理类型								4.267	0.039
食管小细胞癌	45	25	55.6	2	4.4	1	2.2		
食管鳞癌或腺癌伴神经内分泌分化	12	9	75.0	5	41.7	3	25.0		
VALSG 分期								16.17	<0.001
局限期	28	21	75.0	2	7.1	1	3.6		
广泛期	17	4	23.5	0	0	0	0		
VALSG 局限期								7.621	0.006
手术	25	18	72.0	2	8.0	1	4.0		
非手术	3	1	33.3	0	0	0	0		
VALSG 广泛期								6.516	0.011
化疗	8	4	50.0	0	0	0	0		
非化疗	9	0	0	0	0	0	0		
EP 方案								2.030	0.154
是	26	19	73.1	2	7.7	1	3.8		
否	7	4	57.1	0	0	0	0		

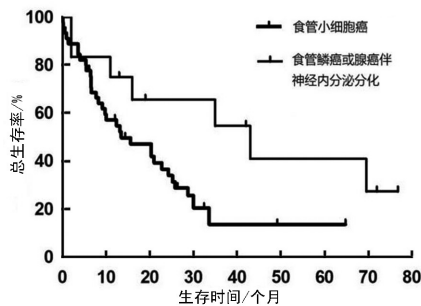


图 1 食管小细胞癌和食管鳞癌或腺癌伴神经内分泌分化患者生存曲线图

2.4.2 不同 VALSG 分期食管小细胞癌患者的生存分析 81 例有完整 VALSG 分期信息的食管小细胞癌中,失访 36 例(局限期 26 例,广泛期 10 例),局限期患者 1、3、5 a 生存率高于广泛期($P < 0.05$)。见表 1 及图 2。

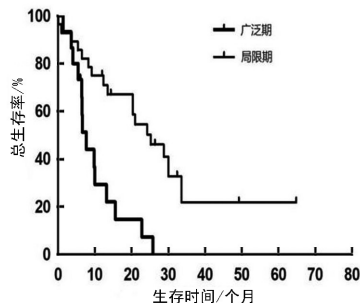


图 2 食管小细胞癌广泛期与局限期患者生存曲线图

2.4.3 VALSG 局限期食管小细胞癌手术与非手术患者的生存分析 54 例患者中,失访 26 例(手术患者 21 例,非手术患者 5 例),手术患者 1、3、5 a 生存率高于非手术患者($P < 0.05$)。见表 1 及图 3。

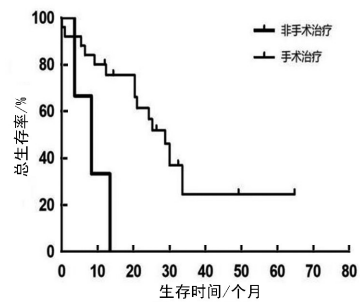


图 3 局限期食管小细胞癌非手术治疗与手术治疗患者生存曲线图

2.4.4 VALSG 广泛期食管小细胞癌化疗与非化疗患者的生存分析 27 例患者中失访 10 例(化疗患者 3 例,非化疗 7 例),化疗患者 1 a 生存率高于非化疗患者($P < 0.05$)。见表 1 及图 4。

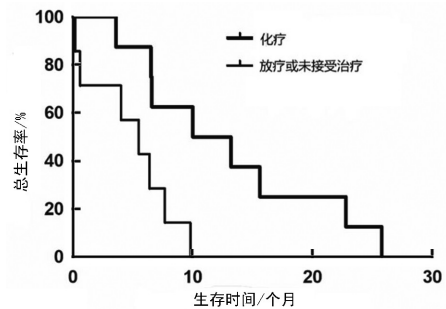


图 4 广泛期食管小细胞癌单纯化疗与非化疗(单纯放疗或未治疗)患者生存曲线图

2.4.5 食管小细胞癌 EP 方案化疗与非 EP 方案化疗患者的生存分析 53 例化疗患者中,失访 20 例(EP 方案化疗 12 例,非 EP 化疗方案 8 例),EP 方案化疗患者 1、3、5 a 生存率与非 EP 方案化疗患者比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

3 讨论

食管神经内分泌肿瘤发病率低,但以恶性程度较高的原发性食管小细胞癌多见^[4]。研究食管神经内分泌肿瘤的临床特征、治疗模式、化疗方案以及预后,对疾病的临床诊断和治疗有积极意义。本研究中 110 例

患者中食管小细胞癌占 81.8%，与研究结果^[4]一致，病变主要位于食管中下段，以进食不适感为首发症状，如胸骨后疼痛及进食哽噎感，本研究中食管小细胞癌大体形态多为隆起型，与既往报道^[5]的溃疡型最多见不一致，考虑为地域差异或样本量所致。本研究参考 VALSG 分期结果显示，局限期患者 1、3、5 a 生存率高于广泛期患者，说明肿瘤仅局限于食管及管周组织或不伴区域淋巴结转移的患者预后相对较好。但食管小细胞癌恶性程度较高，确诊时常伴有远处转移，尤期以肝、肺转移多见^[6]，预后差。本研究结果显示，食管小细胞癌 1 a 生存率为 55.6%，高于相关报道的 45.0%^[7]，可能是本研究中 VALSG 局限期患者占多数(66.7%)，具有一定就诊机会偏倚，因此生存结果有待进一步研究证实。

目前尚无统一指南指导食管小细胞癌患者的治疗，因其与肺小细胞癌在组织生物学上的相似性，食管小细胞癌的治疗方法多参照肺小细胞癌采用手术、全身化疗、放疗相结合的多学科治疗模式^[8]。VALSG 局限期的食管小细胞癌患者应首选手术治疗^[9]。本研究结果显示，局限期食管小细胞癌患者多采用以手术为主的治疗模式，包括单纯手术治疗、手术联合术后辅助治疗或术前新辅助治疗及手术联合放化疗，患者 1、3、5 a 生存率高于非手术患者，说明手术患者预后较非手术患者好。接受局部治疗(手术、放疗)的局限期食管小细胞癌患者，联合全身化疗可进一步延长患者总生存期；且术前新辅助化疗对局限期食管小细胞癌患者可降低术后分期、延长总生存期^[10]。此外，放疗也是治疗食管癌的常用方法，包括针对原发病灶和转移灶的放射治疗^[11-12]。Meng 等^[8]分析了 127 例局限期食管小细胞癌行手术+化疗以及放疗+化疗患者的预后，结果显示放疗+化疗患者的预后好于手术+化疗。

本研究结果显示，广泛期化疗患者 1 a 生存率高于非化疗患者，说明全身化疗有助于延长广泛期患者的总生存期，建议化疗作为广泛期食管小细胞癌患者的首选治疗方法。目前对化疗方案的选择尚存争议，临床应用最广泛的是 EP 方案(依托泊苷+顺铂/卡铂)，其次是紫杉醇联合铂类及铂类联合氟尿嘧啶类。但本研究结果显示，食管小细胞癌采用 EP 方案化疗的患者 1、3、5 a 生存率与非 EP 方案患者比较差异无统计学意义，说明 EP 方案并不能改善食管小细胞癌患者的预后，因此，EP 方案在食管小细胞癌一线化疗中的作用需进一步大样本临床研究证实。

食管鳞状细胞癌或腺癌伴神经内分泌分化是食管神经内分泌肿瘤的少见类型，其与食管小细胞癌具有类似的临床特征，手术联合辅助化疗为临床主要治疗方法，化疗方案可采取作为食管鳞癌或腺癌一线化疗方案的紫杉醇联合铂类以及铂类联合氟尿嘧啶类^[13]。本研究结果显示，食管鳞癌或腺癌伴神经内分泌分化患者 1、3、5 a 生存率高于食管小细胞癌，说明食管鳞

状细胞癌或腺癌伴神经内分泌分化临床虽少见，但预后较食管小细胞癌患者好。

本研究结果提示，食管神经内分泌肿瘤发病率较低、且以恶性程度高的食管小细胞癌最多见，病变多位于食管中下段，胸骨后疼痛及进食哽噎感为常见的就诊症状。局限期食管小细胞癌患者首选手术治疗，广泛期食管小细胞癌患者首选化疗，化疗以 EP 方案(依托泊苷+铂类)为主；食管鳞癌或腺癌伴神经内分泌分化患者以手术联合化疗为主，化疗可按照食管鳞状细胞癌或腺癌选择方案。

参考文献

- [1] HONG L, ZHANG Y, LIU Z. Neuroendocrine carcinoma of esophageal and gastric cardia: clinicopathologic and immunohistochemistry study of 80 cases[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(12):10754-10764.
- [2] TURAGA K K, KVOLS L K. Recent progress in the understanding, diagnosis, and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2):113-132.
- [3] RINDI G, PETRONE G, INZANI F. The 2010 WHO classification of digestive neuroendocrine neoplasms: a critical appraisal four years after its introduction[J]. *Endocr Pathol*, 2014, 25(2):186-192.
- [4] BOYAR C R, AAGNES B, MYKLEBUST T, et al. Survival in neuroendocrine neoplasms: a report from a large Norwegian population-based study[J]. *Int J Cancer*, 2017, 142(6):1139-1147.
- [5] XU L, LI Y, LIU X, et al. Treatment strategies and prognostic factors of limited-stage primary small cell carcinoma of the esophagus[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(12):1834-1844.
- [6] WANG Q, ZHOU T, SUN H, et al. Metastasis of esophageal small cell carcinoma to the appendix: a case report and literature review[J]. *Cancer Biol Ther*, 2017, 18(9):666-669.
- [7] VOS B, ROZEMA T, MILLER R C, et al. Small cell carcinoma of the esophagus: a multicentre rare cancer network study[J]. *Dis Esophagus*, 2011, 24(4):258-264.
- [8] MENG M B, ZAORSKY N G, 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.
- [9] URI I, AVNIEL-POLAK S, GROSS D J, et al. Update in the therapy of advanced neuroendocrine tumors [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2017, 18(12):72.
- [10] AKIYAMA Y, IWAYA T, SHIOI Y, et al. Effectiveness of neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and irinotecan followed by surgery on small-cell carcinoma of the esophagus: a case report[J]. *Int J Surg Case Rep*, 2015, 17(11):121-125.
- [11] 孙晓鸣, 陆雪官, 陈列松, 等. 多烯紫杉醇联合奈达铂同步放疗治疗局部中晚期食管癌疗效观察[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2016, 30(7):719-722.
- [12] 刘杨, 王昆仑, 袁翎. 151 例食管癌调强放疗疗效及预后影响因素分析[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2015, 29(8):791-793.
- [13] 邵明雯, 孙婧, 马兰, 等. 具有神经内分泌性质食管癌的临床病理特点及生存分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2014, 21(24):1980-1985.

收稿日期:2019-03-29 修回日期:2019-05-06 本文编辑:徐小红