·肿瘤专栏·

基于 SEER 数据库和中国单中心数据对原发性食管小细胞癌患者生存分析的回顾性研究

殷小磊[1]，李晓鹏[2]，弭丽丽[1]，侯娇娇[1]，殷　飞[1*]

（1.河北医科大学第四医院消化内科，河北 石家庄 050035；2.河北医科大学第四医院病案室，河北 石家庄 050035）

［摘要］ **目的** 探讨影响原发性食管小细胞癌（primary small cell carcinoma of the esophagus，PSCCE）患者预后的相关因素，为临床治疗决策提供一定参考。**方法** 本研究收集了来自监测、流行病学和最终结果（the Surveillance，Epidemiology，and End Results，SEER）数据库和中国单中心登记的数据。纳入 2000—2020 年诊断为 PSCCE 的 230 例患者（SEER 队列 158 例，中国队列 72 例）。采用 Kaplan-Meier 分析绘制生存曲线，Log-Rank 检验比较生存差异，Cox 比例风险回归模型评估预后因素。**结果** 单因素和多因素 Cox 回归分析显示，化疗是两队列患者总生存期（overall survival，OS）的独立预后因素。SEER 队列多因素分析中，化疗组的 HR＝0.395（95％*CI*：0.261～0.597，*P*＜0.001），化疗组中位生存时间（median survival time，MST）为 12 个月，显著高于非化疗组的 3.5 个月（*P*＜0.001）。中国队列中，化疗的 HR＝0.399（95％*CI*：0.177～0.899，*P*＝0.027），化疗组 MST 为 22.6 个月，高于非化疗组 9.8 个月（*P*＜0.001）。亚组分析显示，化疗对局限期患者同样具有保护作用。SEER 队列局限期患者化疗的 HR＝0.416（95％*CI*：0.236～0.735，*P*＝0.003），化疗组 MST 为 16 个月，高于非化疗组 5.5 个月（*P*＜0.001）；中国队列局限期患者化疗的 HR＝0.345（95％*CI*：0.157～0.760，*P*＝0.008），化疗组 MST 为 23.6 个月，高于非化疗组 9.8 个月（*P*＜0.001）。治疗方式比较显示，SEER 队列中，放化疗联合手术组 MST 显著长于单纯化疗组（18 个月 *vs*. 10 个月，*P*＝0.009）；中国队列中，手术联合化疗组 MST 显著长于单纯手术组（25.8 个月 *vs*. 10 个月，*P*＜0.001）。**结论** 化疗是中美 PSCCE 患者唯一共同的预后影响因素，也是多学科联合治疗里重要的组成部分。针对局限期患者，也应重视化疗的治疗价值，优先选择含化疗的组合方案。

［关键词］ 食管肿瘤；SEER 数据库；预后　　doi：10.3969/j.issn.1007-3205.2025.06.002

［中图分类号］ R735.1　　［文献标志码］ A　　［文章编号］ 1007-3205（2025）06-0626-09

Aretrospective study on survival analysis of patients with primary esophageal small cell carcinoma based on SEER database and single-center registries in China

YIN Xiao-lei[1], LI Xiao-peng[2], MI Li-li[1], HOU Jiao-jiao[1], YIN Fei[1*]

(1.*Department of Gastroenterology, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang* 050035, *China*; 2.*Department of Medical Record Room, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang* 050035, *China*)

［**Abstract**］ **Objective** To investigate the relevant factors influencing the prognosis of patients with primary small cell carcinoma of the esophagus (PSCCE), providing valuable insights for clinical treatment decision-making. **Methods** This study collected data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database and single-center registries in China. A total of 230 PSCCE patients diagnosed between 2000 and 2020 were included (SEER: 158; China: 72). Kaplan-Meier analysis was used to plot survival curves, Log-Rank test was used for survival comparison, and Cox proportional hazards regression was applied to evaluate

［收稿日期］2024－10－08

［基金项目］河北省省级科技计划资助项目（22377788D）

［作者简介］殷小磊（1985－），男，河北沧州人，河北医科大学第四医院主治医师，医学硕士，从事消化道肿瘤诊治研究。

＊通信作者。E-mail：47100214@hebmu.edu.cn

prognostic factors. **Results** Both univariate and multivariate Cox regression analyses revealed chemotherapy as an independent prognostic factor for overall survival (OS). In the SEER cohort, the hazard ratio (HR) in the chemotherapy group was 0.395 (95%*CI*: 0.261－0.597, $P<0.001$), and the median survival time (MST) for the chemotherapy group was 12 months, which was significantly longer than 3.5 months in the non-chemotherapy group ($P<0.001$). In the Chinese cohort, the HR for chemotherapy was 0.399 (95%*CI*: 0.177－0.899, $P=0.027$), with MST of 22.6 months and 9.8 months for the chemotherapy and non-chemotherapy groups respectively ($P<0.001$). Subgroup analysis demonstrated the protective effect of chemotherapy in limited-stage patients. For the SEER cohort, the HR for chemotherapy in limited-stage patients was 0.416 (95%*CI*: 0.236－0.735, $P=0.003$), with MST of 16 months *vs*. 5.5 months for the chemotherapy and non-chemotherapy groups respectively ($P<0.001$). For the Chinese cohort, the HR for chemotherapy in limited-stage patients was 0.345 (95%*CI*: 0.157－0.760, $P=0.008$), with MST of 23.6 months *vs*. 9.8 months for the chemotherapy and non-chemotherapy groups respectively ($P<0.001$). Treatment comparison showed that in the SEER cohort, the MST of the chemoradiotherapy combined with surgery group was significantly longer than that of the chemotherapy-alone group (18 months *vs*. 10 months, $P=0.009$). In the Chinese cohort, the MST of the surgery combined with chemotherapy group was significantly longer than that of the surgery-alone group (25.8 months *vs*. 10 months, $P<0.001$). **Conclusion** Chemotherapy emerges as the only common prognostic factor shared by PSCCE patients in both China and the United States, establishing itself as a pivotal component within multidisciplinary treatment approaches. For limited-stage patients, it′s also crucial to acknowledge the significance of chemotherapy, emphasizing preference for combination regimens that incorporate chemotherapy.

[**Key words**] esophageal neoplasms; SEER database; prognosis

原发性食管小细胞癌(primary small cell carcinoma of the esophagus,PSCCE)是一种起源自食管且非常少见的神经内分泌肿瘤,占所有食管恶性肿瘤的0.5%～2.8%[1-2],Mckeown[3]在1952年进行了首次报道。PSCCE具有进展迅速,转移率高,预后差的特点,局限期患者5年生存率仅为10%[4],而广泛期患者的5年生存率几乎为零[5]。然而,目前PSCCE的标准化治疗尚未达成共识,因为与小细胞肺癌(small cell lung cancer,SCLC)的组织学相似性,大多数PSCCE的治疗借鉴SCLC的治疗策略。但是,不同癌种之间的遗传异质性导致这治疗策略改善PSCCE预后的能力有限,与SCLC相比,PSCCE的治疗效果降低,患者预后不佳[6]。由于PSCCE较低的发病率,开展前瞻性随机对照研究具有极大挑战性,因此,对这种罕见类型肿瘤的诊断和治疗进行回顾性研究是必要的。既往少量回顾性研究尝试评估PSCCE预后的临床病理指标,如病变部位、治疗方式、TNM分期等。然而,以上指标的预后价值在各个文献中的并非完全一致[7-8]。本研究拟基于监测、流行病学和最终结果(the Surveillance,Epidemiology and End Results,SEER)数据库美国患者和河北医科大学第四医院中国患者的生存资料,分析PSCCE患者的生存结局特征及其预后影响因素,为临床治疗提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料　本研究通过SEER * Stat8.4.3软件选择SEER数据库中"SEER Research Data,17 Registries,Nov 2022 Sub(2000—2020)"数据集,根据国际肿瘤疾病分类肿瘤部位代码(ICD-O-3/WHO 2008):Esophagus及国际肿瘤疾病分类组织学代码(ICD-O-3):8002/3(malignant tumor,small cell type)、8041/3(small cell carcinoma,NOS),提取了2000—2020年SEER数据库中的413例PSCCE患者的数据,排除临床信息或随访信息缺失的255例PESCC患者,最终获得158例有效的PESCC患者临床资料,并通过第八版美国癌症联合委员(American Joint Committee on Cancer,AJCC)分期系统进行再次分期。同时,收集2011—2020年在河北医科大学第四医院经组织病理学确诊且临床病例信息完整的72例PSCCE患者的数据。具体

流程见图1。

本研究已经河北医科大学第四医院伦理委员会批准。

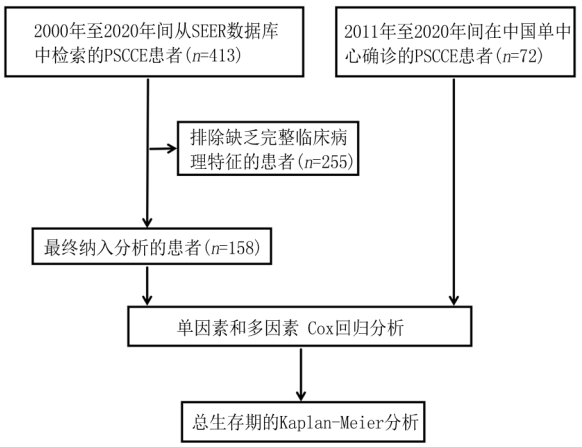


图1 SEER数据库和中国注册处筛选研究人群的流程图

Figure 1 Flow chart for screening the study population from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database and Chinese registry

1.2 纳入标准及排除标准 纳入标准:①病理诊断为PSCCE;②年龄≥18岁;③临床特征资料及随访数据完整。排除标准:①病理诊断为非PSCCE;②同时合并其他肿瘤患者;③临床特征资料及随访数据不完整。

1.3 观察指标 为了解影响PSCCE患者预后的因素,本研究共纳入以下10个临床特征变量进行分析:性别、年龄、肿瘤位置、浸润程度、淋巴结转移、TNM分期、美国退伍军人管理局肺癌研究组(Veteran′s Administration Lung Cancer Study Group,VALSG)分期、手术、放疗、化疗。因为年龄在SEER数据库中是一个分类变量及参考PSCCE的高发年龄段,本研究把年龄分为<60岁和≥60岁。因暂无关于PSCCE的诊治指南及统一分期标准,本研究使用第8版食管癌AJCC分期系统,其中手术患者采用病理分期,未手术患者采用临床分期。同时加入了SCLC常用的VALSG分期标准。SEER队列分期信息来源于SEER数据库的标准化记录,具体依据影像学检查和临床诊断,但未记录具体的转移部位信息。中国队列广泛期的判断依据胸腹部增强CT检查,必要时结合全身骨扫描或PET-CT,综合判断远处转移情况。SEER数据库并未记录SEER队列患者具体的化疗方案,但中国队列患者临床治疗参考了SCLC,采用的全部都是标准一线化疗方案EP方案(依托泊苷+顺铂)。

1.4 随访与记录 本研究选择总生存期(overall survival,OS)作为2组队列的主要研究终点。SEER数据库中已有随访数据,以该数据库中的随访结果为准,随访时间为1~159个月,随访中位时间为11个月,随访率为100%。河北医科大学第四医院的临床数据采用门诊复查或电话随访方式进行随访,随访截至2022年10月1日,随访时间为1.5~83.8个月,随访中位时间为17.4个月,随访率为100%。

1.5 统计学方法 应用R(4.3.2)统计软件分析数据。计数资料比较采用χ^2检验。采用Kaplan-Meier生存曲线进行生存资料分析,Log-rank趋势检验确定生存差异有无统计学意义。Cox比例风险模型用于单因素和多因素生存分析。所有自变量均纳入单因素Cox回归分析,$P<0.05$的自变量纳入多因素Cox回归分析。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料 本研究共纳入了230例患者,其中SEER数据库158例,中国注册中心72例,临床特征见表1。所有患者整体病变部位以中下段为主,男性居多,出现淋巴结转移比例较高。两队列人群发病年龄差异有统计学意义($P<0.05$),SEER队列最高发病率年龄段为60~64岁,但80岁以上的高龄患者占比较高;中国队列最高发病率年龄段低于SEER队列为55~59岁,80岁以上的高龄患者并不多见(图2)。中国队列72例患者中13例发生远处转移(18.1%),远低于SEER队列158例中的64例(40.5%)。治疗方法在2组之间也有所不同,手术及放疗比例相差较大。中国队列72例患者中有56例(77.8%)接受了手术,SEER队列158例患者中只有25例(15.8%)接受了手术。中国队列接受放疗的比例(22.2%)远低于SEER队列(55.7%)。两队列化疗比例比较接近,中国队列72例患者中有47例(65.3%)进行了化疗,SEER队列158例患者中124例(78.5%)进行了化疗。SEER队列化疗组和非化疗组之间人口学和临床特征比较差异无统计学意义($P>0.05$),中国队列化疗组和非化疗组人口学比较差异无统计学意义($P>0.05$),但临床特征比较差异有统计学意义($P<0.05$)。与非化疗组相比,中国队列化疗组患者局限期占比更多,非化疗组进行放疗的可能性更大,而SEER队列化疗组更有可能进行放疗,见表2,3。

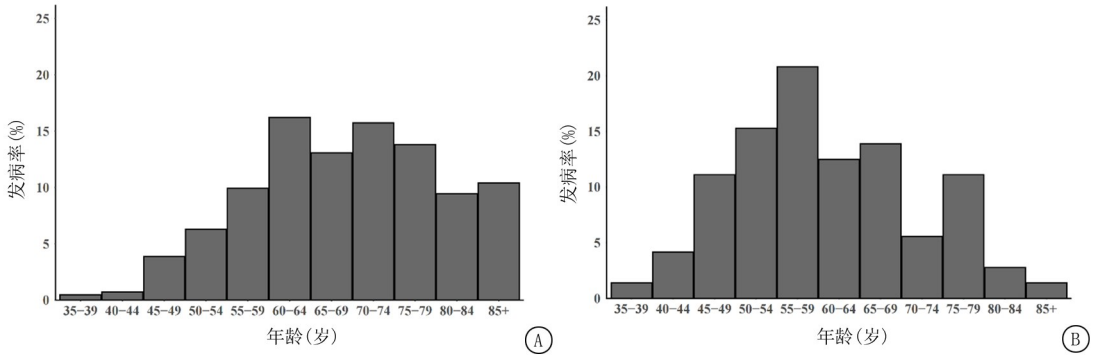


图 2　SEER 队列(A)和中国队列(B)中不同年龄组的发病率

Figure 2　Incidence of different age groups in the Surveillance, Epidemiology, and End Results cohort (A) and Chinese cohort (B)

表 1　SEER 队列和中国队列患者的临床特征

Table 1　Patient characteristics in SEER database and China registry

(例数,%)

组别	例数	性别		年龄		肿瘤部位		
		女性	男性	<60 岁	≥60 岁	上段	中段	下段
SEER 队列	158	54(34.2)	104(65.8)	37(23.4)	121(76.6)	14(8.9)	48(30.4)	96(60.7)
中国队列	72	26(36.1)	46(63.9)	27(37.5)	45(62.5)	6(8.3)	30(41.7)	36(50.0)
χ^2 值		0.082		4.884		3.044		
P 值		0.775		0.027		0.218		

组别	例数	AJCC T 分期		淋巴结转移		TNM 分期		VALSG 分期	
		T1/T2	T3/T4	阴性	阳性	Ⅰ/Ⅱ	Ⅲ/Ⅳ	局限	广泛
SEER 队列	158	73(46.2)	85(53.8)	60(38.0)	98(62.0)	53(33.5)	105(66.5)	94(59.5)	64(40.5)
中国队列	72	30(41.7)	42(58.3)	25(34.7)	47(65.3)	29(40.3)	43(59.7)	59(81.9)	13(18.1)
χ^2 值		0.412		0.225		0.978		11.194	
P 值		0.521		0.636		0.325		<0.001	

组别	例数	手术		放疗		化疗	
		是	否	是	否	是	否
SEER 队列	158	25(15.8)	133(84.2)	88(55.7)	70(44.3)	124(78.5)	34(21.5)
中国队列	72	56(77.8)	16(22.2)	16(22.2)	56(77.8)	47(65.3)	25(34.7)
χ^2 值		83.214		22.373		4.521	
P 值		<0.001		<0.001		0.033	

SEER:监测、流行病学和最终结果;AJCC:美国癌症联合委员;VALSG:美国退伍军人管理局肺癌研究组

表 2　SEER 队列化疗状态分层后符合条件患者的基线特征

Table 2　Baseline characteristics of eligible patients stratified by chemotherapy status in SEER cohorts

(例数,%)

组别	例数	性别		年龄		肿瘤部位		
		女性	男性	<60 岁	≥60 岁	上段	中段	下段
SEER 队列未接受化疗组	34	12(35.3)	22(64.7)	6(17.6)	28(82.4)	2(5.8)	12(35.3)	20(58.9)
SEER 队列接受化疗组	124	42(33.9)	82(66.1)	31(25.0)	93(75.0)	12(9.7)	36(29.0)	76(61.3)
χ^2 值		0.024		0.811		0.763		
P 值		0.877		0.368		0.677		

组别	例数	AJCC T 分期		淋巴结转移		TNM 分期	
		T1/T2	T3/T4	阴性	阳性	Ⅰ/Ⅱ	Ⅲ/Ⅳ
SEER 队列未接受化疗组	34	16(47.1)	18(52.9)	15(44.1)	19(55.9)	14(41.2)	20(58.8)
SEER 队列接受化疗组	124	57(46.0)	67(54.0)	45(36.3)	79(63.7)	39(31.5)	85(68.5)
χ^2 值		0.020		0.718		1.022	
P 值		0.910		0.405		0.287	

表2 （续）

组别	例数	VALSG分期		手术		放疗	
		局限	广泛	是	否	是	否
SEER队列未接受化疗组	34	18(52.9)	16(47.1)	4(11.8)	30(88.2)	8(23.5)	26(76.5)
SEER队列接受化疗组	124	76(61.3)	48(38.7)	21(16.9)	103(83.1)	80(64.5)	44(35.5)
χ^2值		0.973		0.682		26.411	
P值		0.380		0.464		<0.001	

SEER：监测、流行病学和最终结果；AJCC：美国癌症联合委员；VALSG：美国退伍军人管理局肺癌研究组

表3 中国队列化疗状态分层后符合条件患者的基线特征

Table 3 Baseline characteristics of eligible patients stratified by chemotherapy status in Chinese cohorts

（例数，%）

组别	例数	性别		年龄		肿瘤部位		
		女性	男性	<60岁	≥60岁	上段	中段	下段
中国队列未接受化疗组	25	8(32.0)	17(68.0)	11(44.0)	14(56.0)	2(8.0)	11(44.0)	12(48.0)
中国队列接受化疗组	47	18(38.3)	29(61.7)	16(34.0)	31(66.0)	4(8.5)	19(40.4)	24(51.1)
χ^2值		0.345		0.634		0.156		
P值		0.596		0.406		0.958		
组别	例数	AJCC T分期		淋巴结转移		TNM分期		
		T1/T2	T3/T4	阴性	阳性	Ⅰ/Ⅱ	Ⅲ/Ⅳ	
中国队列未接受化疗组	25	1(4.0)	24(96.0)	2(8.0)	23(92.0)	0(0.0)	25(100.0)	
中国队列接受化疗组	47	29(61.7)	18(38.3)	23(48.9)	24(51.1)	16(34.0)	31(66.0)	
χ^2值		23.757		16.640		9.061		
P值		<0.001		<0.001		<0.001		
组别	例数	VALSG分期		手术		放疗		
		局限	广泛	是	否	是	否	
中国队列未接受化疗组	25	13(52.0)	12(48.0)	22(88.0)	3(12.0)	11(44.0)	12(56.0)	
中国队列接受化疗组	47	46(97.9)	1(2.1)	34(72.3)	13(27.7)	5(10.6)	42(89.4)	
χ^2值		20.213		2.678		11.570		
P值		<0.001		0.128		0.001		

AJCC：美国癌症联合委员；VALSG：美国退伍军人管理局肺癌研究组

2.2 整体患者生存分析及影响因素 SEER队列单因素分析结果显示，TNM分期（HR=1.490，95% CI：1.040～2.110，P=0.028）、VALSG分期（HR=0.358，95% CI：0.250～0.513，P<0.001）、手术（HR=0.544，95% CI：0.342～0.868，P=0.011）、放疗（HR=0.548，95% CI：0.391～0.768，P<0.001）和化疗（HR=0.391，95% CI：0.263～0.581，P<0.001）与食管小细胞癌患者的OS有关（图3A）。多因素分析结果显示，VALSG分期（HR=0.440，95% CI：0.261～0.742，P=0.002）和化疗（HR=0.395，95% CI：0.261～0.597，P<0.001）是影响食管小细胞癌患者OS的独立预后因素（图3B）。Kaplan-Meier生存分析显示，化疗组MST（12个月）明显长于非化疗组（3.5个月），差异有统计学意义（P<0.001，图3C）。中国队列单因素分析结果显示，T分期（HR=1.881，95% CI：1.137～3.111，P=0.014）、淋巴结转移（HR=1.986，95% CI：1.174～3.361，P=0.011）、TNM分期（HR=1.987，95% CI：1.076～3.671，P=0.028）、VALSG分期（HR=0.292，95% CI：0.152～0.560，P<0.001）、放疗（HR=2.529，95% CI：1.390～4.604，P=0.002）和化疗（HR=0.240，95% CI：0.136～0.424，P<0.001）与食管小细胞癌患者的OS有关（图3D）。多因素分析结果与SEER队列结果相近，化疗（HR=0.399，95% CI：0.177～0.899，P=0.027）仍然是影响食管小细胞癌患者OS的独立预后因素（图3E）。Kaplan-Meier生存分析也与SEER队列结果相同，化疗组MST（22.6个月）明显长于非化疗组（9.8个月），差异有统计学意义（P<0.001，图3F）。

2.3 VALSG分期局限期患者生存分析及影响因素 本研究分别选取了94例SEER队列和59例中国队列VALSG分期局限期患者，纳入治疗方式为手术、放疗和化疗，SEER队列多因素分析结果显示，手术（HR=0.579，95% CI：0.339～0.989，P=0.045）、放疗（HR=0.588，95% CI：0.350～0.989，P=0.045）和化疗（HR=0.416，95% CI：0.236～0.735，P=0.003）是影响食管小细胞癌患者OS的预后保护因素（图4A）。Kaplan-Meier生存分析显示，化疗组MST（16个月）明显高于非化疗组（5.5个月），差异有统计学意义（P<0.001，图4B）。中国队列多因素分析结果显示，只有化疗（HR=

0.345，95%*CI*：0.157～0.760，*P*＝0.008）是影响食管小细胞癌患者 OS 的预后保护因素（图 4C）。Kaplan-Meier 生存分析结果均显示，化疗组 MST（23.6 个月）明显高于非化疗组（9.8 个月），差异有统计学意义（*P*＜0.001，图 4D）。

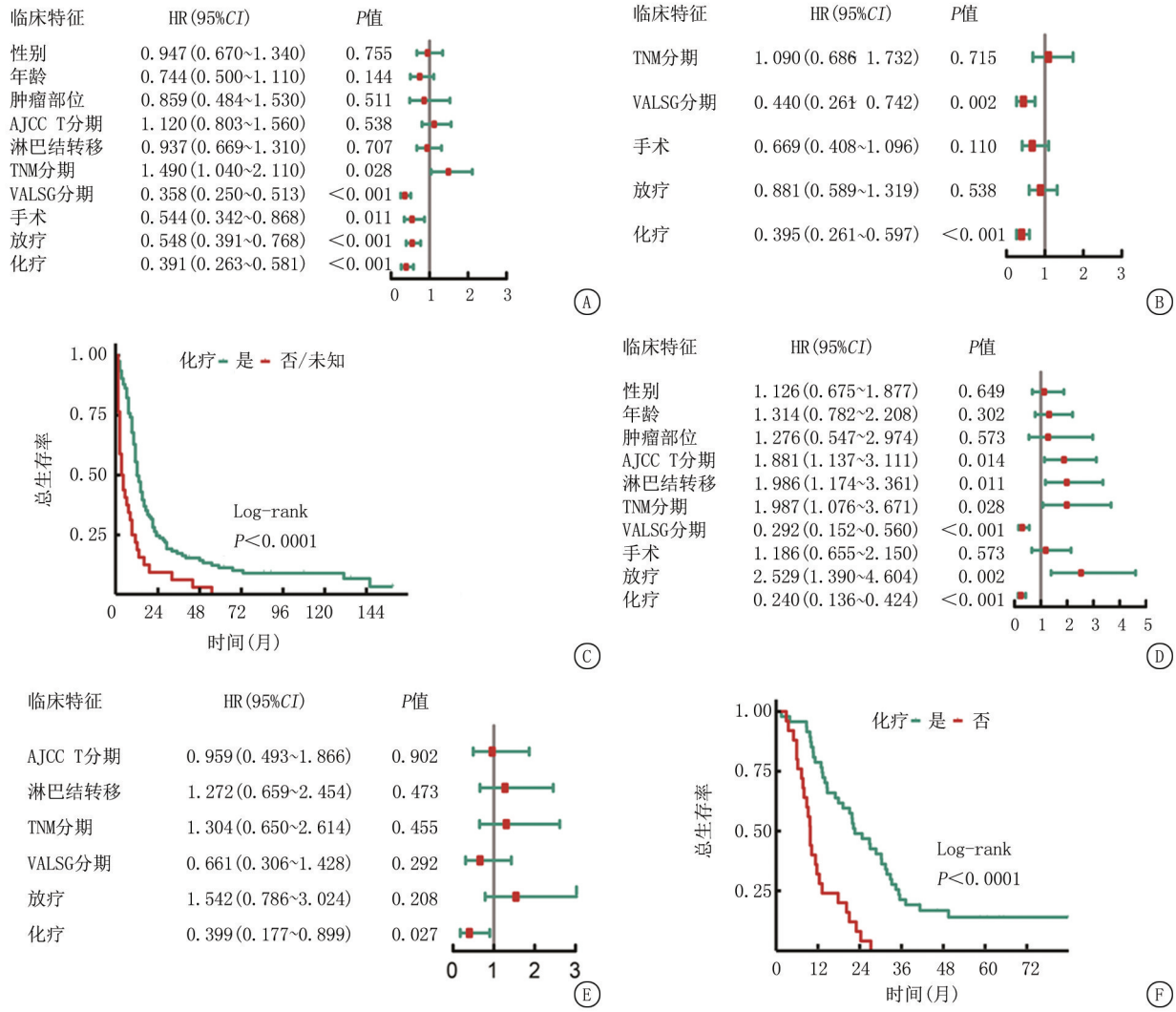
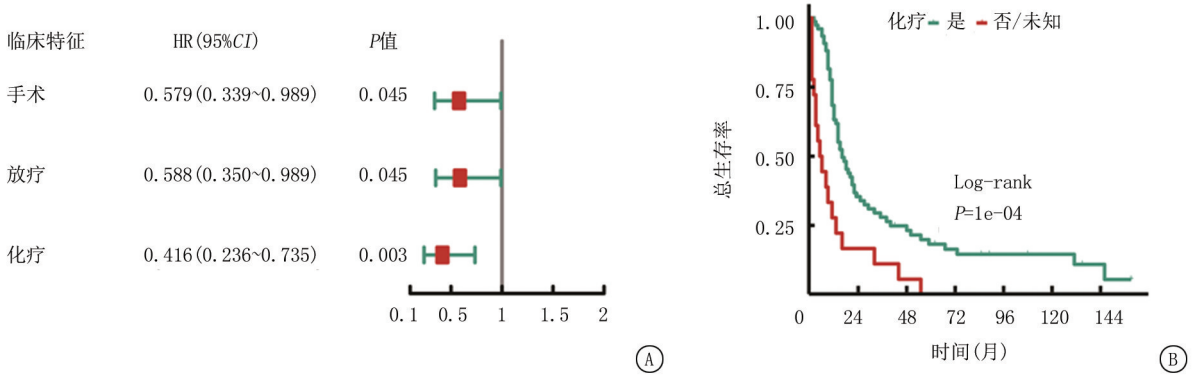


图 3　SEER 队列和中国队列中所有分期患者 OS 的预后因素分析及生存曲线比较

A.SEER 队列 OS 的单因素 Cox 回归分析；B.SEER 队列 OS 的多因素 Cox 回归分析；C.SEER 队列化疗组和非化疗组的 OS 曲线；D.中国队列 OS 的单因素 Cox 回归分析；E.中国队列 OS 的多因素 Cox 回归分析；F.中国队列化疗组和非化疗组的 OS 曲线

Figure 3　Analysis of prognostic factors and comparison of survival curves of OS in all stage patients in SEER cohort and Chinese cohort



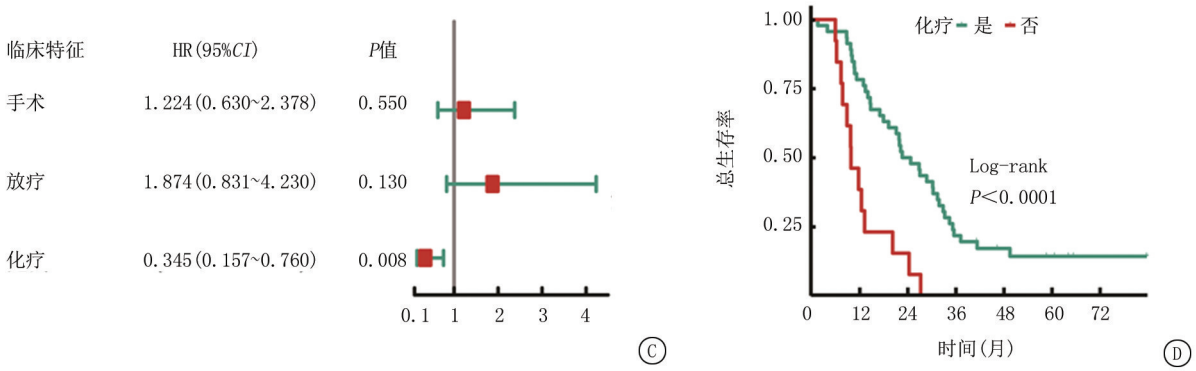


图 4　SEER 队列和中国队列局限期患者 OS 的预后因素分析及生存曲线比较

A.SEER 队列 OS 的多因素 Cox 回归分析；B.SEER 队列化疗组和非化疗组的 OS 曲线；C.中国队列 OS 的多因素 Cox 回归分析；D.中国队列化疗组和非化疗组的 OS 曲线

Figure 4　Analysis of prognostic factors and comparison of survival curves of OS in limited stage patients in SEER cohort and Chinese cohort

2.4　不同治疗策略组患者生存分析　两队列中不同治疗方式的病例分布情况见表 4。通过分层分析探讨不同治疗策略对 PSCCE 患者 MST 的影响，SEER 队列全期患者生存分析显示，放化疗联合手术组和放化疗组 MST 均明显长于单纯化疗组（18 个月 *vs*. 12 个月 *vs*. 10 个月；$P=0.009$，图 5A），但局限期各组间 MST 分别为（18.5 个月 *vs*. 15 个月 *vs*. 8 个月），差异无统计学意义（$P=0.650$，图 5B）。中国队列全期患者生存分析表明，单纯手术组 MST 明显短于手术联合化疗组和单纯化疗组（10 个月 *vs*. 25.8 个月 *vs*. 25.3 个月；$P<0.001$，图 5C），局限期手术联合化疗组和单纯化疗组比单纯手术组具有更长的 MST（26.8 个月 *vs*. 25.3 个月 *vs*. 10.8 个月），差异有统计学意义（$P=0.006$，图 5D）。

表 4　SEER 队列和中国队列中患者综合治疗方式的病例分布

Table 4　Case distribution of combined treatment modalities in SEER and Chinese cohorts

（例数）

综合治疗方式	例数	手术＋化疗	放疗＋化疗	手术＋放疗	手术＋放疗＋化疗
SEER 队列	80	27	1	7	4
中国队列	39	4	61	0	15

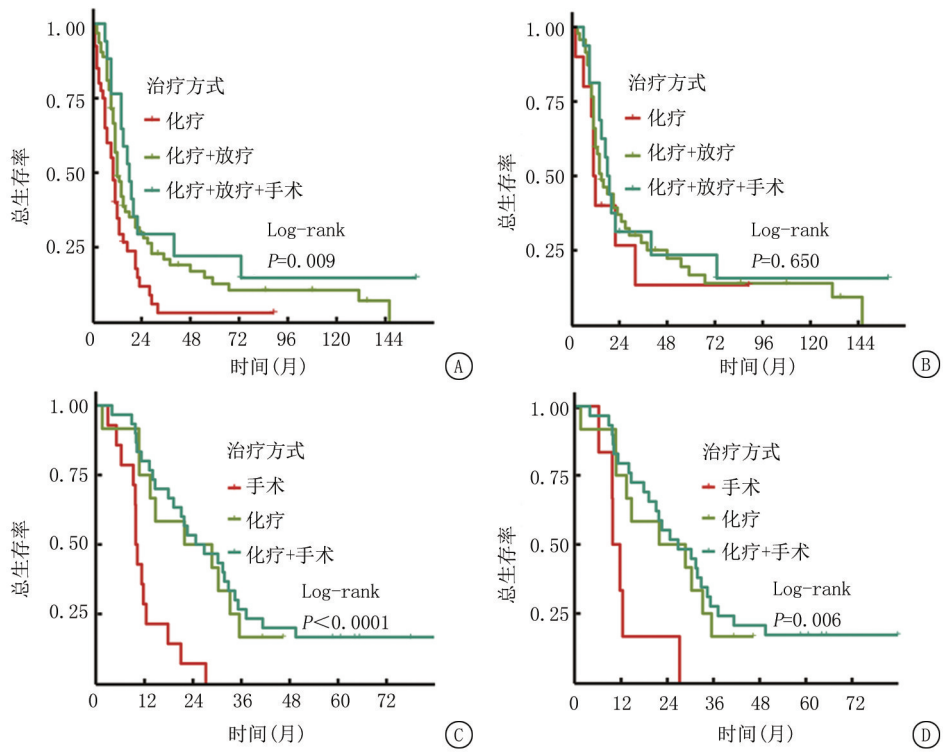


图 5　SEER 队列和中国队列不同人群三种治疗方式 OS 曲线比较

A.SEER队列所有患者治疗方式的OS曲线;B.SEER队列局限期患者治疗方式的OS曲线;C.中国队列所有患者治疗方式的OS曲线;D.中国队列局限期患者治疗方式的OS曲线

Figure 5　Comparison of OS curves of three treatments in different populations of SEER cohort and Chinese cohort

3　讨　论

食管小细胞癌是食管癌里一种特殊的病理亚型,虽然占比不高,但侵袭性强,容易转移,预后差[9]。既往研究[10]表明PSCCE的全人群发病率呈逐渐上升趋势,男性占比偏大,男女比例约2.4∶1。本研究也显示中国和美国PSCCE均以男性患者为主,男女比例分别为1.92∶1和1.77∶1。本研究显示PSCCE中老年患者居多,可能与此种疾病起病隐匿和早期缺乏特异性的临床症状有关。本研究中国和美国PSCCE的发病部位均集中于食管中下段,分别占比91.1%(144/158)和91.7(66/72),可能与神经内分泌细胞更多位于该部位食管黏膜有关。有研究[11]支持这一观点,认为PSCCE可能来源于食管上皮黏膜内的具有内分泌功能的细胞,属于神经外胚叶源性肿瘤。

目前PSCCE尚无统一的分期标准,临床多依据AJCC的TNM分期系统[12]或SCLC的VALSG分期系统[13]。TNM分期系统过于细化,由于样本量的限制,既往研究多采取VALSG两期分期法对PSCCE的诊疗和预后进行探索[14]。本研究通过多因素Cox回归证实,VALSG分期局限期是SEER队列一个独立的预后保护因素。张唐娟等[10]根据VALSG分期将PSCCE患者进行分组,也显示局限期组患者的预后显著优于广泛期组($P=0.003$)。但是,VALSG分期的预后价值未能在中国队列多因素分析中得到证实($P=0.292$),考虑可能与中国队列总样本量或广泛期患者占比(18.1%)过少有关,后续研究可提高样本量再次探究VALSG分期的预后价值。

PSCCE的一个显著特征是预后较差,因此,本研究分析了PSCCE潜在的预后因素。本研究表明,是否化疗是中国队列和SEER队列PSCCE患者唯一共同的独立预后因素,化疗组患者预后显著优于未化疗组。虽然既往研究[15-16]也认为化疗应该是PSCCE的主要治疗方法,但更多的关注人群为分期较晚的广泛期患者。本研究进一步分析两队列局限期PSCCE患者的预后因素,显示接受化疗仍然是中美患者共同的预后保护因素。

由于PSCCE属于罕见肿瘤,病例少,关于PSCCE的研究大多为证据等级较低的回顾性研究。迄今为止,PSCCE尚无标准的治疗方案,也无指南或共识可循。有学者建议PSCCE的治疗原则应借鉴食管癌,手术干预措施应占据重要地位,尤其是在局限期患者的治疗中[17]。既往研究表明,国内52%～85%的PSCCE患者接受了食管切除术这种比较常见的局部治疗方法[18]。但有些学者认为PSCCE是一种全身性疾病,应该像SCLC或其它神经内分泌肿瘤一样接受药物为主的治疗方案[19-20]。本研究也显示中美患者治疗方式存在较大差异,中国患者接受手术的比例较高(77.8%),且更倾向于手术与化疗联合,而美国患者进行手术的比例(15.8%)明显低于中国患者,且更多的是选择放化疗结合的方式。这种差异可能与中国队列局限期患者居多,而SEER队列患者分期较晚有关。

本研究除了证实化疗是PSCCE患者独立的预后因素,进一步的分层生存分析表明,化疗联合组患者的MST明显优于单纯化疗组。中国队列全期患者和局限期患者中,手术联合化疗组患者MST均比单纯手术组更长。Miao等[15]的研究也得出相同结论,手术联合化疗比单纯手术或化疗生存获益更多。Raja等[21]的荟萃分析提示,在化疗的基础上联合手术或放疗优于单纯化疗,可以进一步提高患者生存率。以往研究[22]表明单纯放疗效果不及单纯化疗,但Li等[23]显示联合化疗可以一步提高PSCCE患者在放疗的各个阶段的癌症特异性生存率。本研究分析SEER队列显示,放疗联合化疗组确实比单纯化疗组具有更长的生存时间。

任何回顾性研究都有固有的局限性,本研究也不例外。由于本研究属于单中心回顾性研究,样本量有限,不可避免的存在选择性偏倚。因此,需要进行更多前瞻性、多中心、随机对照试验来证实本研究的结果。

综上所述,PSCCE是一种恶性度很高,而且极为罕见的食管恶性肿瘤。本研究表明,尽管中国和美国患者的肿瘤特征和治疗方式存在很大差异,但化疗是中美患者共同的独立预后因素,甚至在手术占主导的局限期PSCCE人群中仍有同样的预后价值。同时,化疗是多学科联合诊疗的重要组成部分,本研究推荐包含化疗的联合治疗作为PSCCE患者优选的治疗方案。

[参考文献]

[1]　Jeene PM,Geijsen ED,Muijs CT,et al. Small cell carcinoma

of the esophagus: a nationwide analysis of treatment and outcome at patient level in locoregional disease[J]. Am J Clin Oncol,2019,42(6):534-538.

[2] Yoshinami Y,Nishimura E,Hosokai T,et al. Rare malignant neoplasm of the esophagus: current status and future perspectives[J]. Jpn J Clin Oncol,2024,54(2):111-120.

[3] Mckeown F. Oat-cell carcinoma of the oesophagus[J]. J Pathol Bacteriol,1952,64(4):889-891.

[4] Xu L,Li Y,Liu XB,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.

[5] Cai W,Ge WT,Yuan Y,et al. A 10-year population-based study of the differences between NECs and carcinomas of the esophagus in terms of clinicopathology and survival[J]. J Cancer,2019,10(6):1520-1527.

[6] Li RD,Yang ZL,Shao F,et al. Multi-omics profiling of primary small cell carcinoma of the esophagus reveals RB1 disruption and additional molecular subtypes[J]. Nat Commun,2021,12(1):3785.

[7] Chen WW,Wang F,Chen SB,et al. Detailed analysis of prognostic factors in primary esophageal small cell carcinoma [J]. Ann Thorac Surg,2014,97(6):1975-1981.

[8] Deng HY,Ni PZ,Wang YC,et al. Neuroendocrine carcinoma of the esophagus: clinical characteristics and prognostic evaluation of 49 cases with surgical resection[J]. J Thorac Dis,2016,8(6):1250-1256.

[9] Giannetta E,Guarnotta V,Rota F,et al. A rare rarity: Neuroendocrine tumor of the esophagus[J]. Crit Rev Oncol Hematol,2019,137:92-107.

[10] 张唐娟,李印,韩渭丽,等.529例食管原发小细胞癌临床流行病学特征及治疗和预后分析[J].中国肿瘤临床,2016,43(13):571-576.

[11] 孟宇,练延帮,李珊珊,等.食管神经内分泌癌107例的临床及病理特点分析[J].中华消化杂志,2019,39(8):533-538.

[12] Rice TW,Ishwaran H,Ferguson MK,et al. Cancer of the esophagus and esophagogastric junction: an eighth edition staging primer[J]. J Thorac Oncol,2017,12(1):36-42.

[13] Carter BW,Glisson BS,Truong MT,et al. Small cell lung carcinoma: staging,imaging,and treatment considerations[J]. Radiographics,2014,34(6):1707-1721.

[14] 夏伊麦尔旦·伊不拉音,宋朋,高树庚.原发性食管小细胞癌的治疗及预后分析[J].中华肿瘤杂志,2020,42(8):670-675.

[15] Miao HK,Li RZ,Chen DG,et al. Survival outcomes and prognostic factors of primary small cell carcinoma of the esophagus[J]. J Thorac Dis,2021,13(5):2790-2802.

[16] Fan NB,Wang Z,Huang YH,et al. A retrospective study of 52 patients with primary small cell carcinoma of the esophagus treated with radical surgery[J]. Cancer Control,2021,28:10732748211027147.

[17] Mariette C,Markar SR,Dabakuyo-Yonli TS,et al. Hybrid minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer[J]. N Engl J Med,2019,380(2):152-162.

[18] Lu XJ,Luo JD,Ling Y,et al. Management of small cell carcinoma of esophagus in China[J]. J Gastrointest Surg,2013,17(7):1181-1187.

[19] Wong AT,Shao M,Rineer J,et al. Treatment and survival outcomes of small cell carcinoma of the esophagus: an analysis of the National Cancer Data Base[J]. Dis Esophagus,2017,30(2):1-5.

[20] 中国临床肿瘤学会神经内分泌肿瘤专家委员会.中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识(2022年版)[J].中华肿瘤杂志,2022,44(12):1305-1329.

[21] Raja S,Rice TW,Rajeswaran J,et al. Esophageal small-cell cancer: study of a rare disease[J]. Dis Esophagus,2013,26(7):690-695.

[22] 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.

[23] Li T,Chen SJ,Zhang ZK,et al. Chemotherapy plus radiotherapy versus radiotherapy in patients with small cell carcinoma of the esophagus: a seer database analysis[J]. Cancer Control,2021,28:1073274821989321.

(本文编辑:何祯)