

食管癌伴上肢软组织转移病例报道 1 例 并文献回顾

张焱^{1,2}, 吴丽媚^{1,2}, 蓝丹^{1,2}, 陈文慧^{1,2}, 赵建夫^{1,2*}

1. 暨南大学附属第一医院 肿瘤科, 广东 广州 510632

2. 暨南大学 肿瘤诊疗研究中心, 广东 广州 510632

【摘要】 食管癌是常见恶性肿瘤之一, 发病率和死亡率位居全球第 7 位和第 6 位。其远处转移多见于肝、肺、骨、肾上腺等脏器, 软组织转移十分罕见, 且恶性程度高, 侵袭性强, 预后差。本文报道 1 例 59 岁男性患者, 在确诊食管癌 4 个月后发现左上肢软组织转移, 在全身及局部治疗后原发病灶较前缩小, 但发现软组织转移后 4 个月病故, 总生存期为 8 个月。目前, 针对远处转移性食管癌, 尚无有效标准治疗方案, 本文针对转移性食管癌的治疗策略进行文献回顾。

【关键词】 软组织转移; 食管; 鳞癌

Esophageal carcinoma with soft tissue metastasis of upper limb: a case report and literature review

Zhang Yan^{1,2}, Wu Limei^{1,2}, Lan Dan^{1,2}, Chen Wenhui^{1,2}, Zhao Jianfu^{1,2*}

1. Department of Oncology of the First Affiliated Hospital, Jinan University, Guangzhou 510632, Guangdong, China

2. Research Center of Cancer Diagnosis and Therapy, Jinan University, Guangzhou 510632, Guangdong, China

Corresponding author: Zhao Jianfu, E-mail: zhaojianfu@jnu.edu.cn

【Abstract】 Esophageal cancer is one of the common malignant tumors, and its morbidity and mortality ranks seventh and sixth in the world. Distant metastases from esophageal cancer generally occurs in organs such as liver, lung, bone, adrenal gland and etc. The occurrence of distant soft tissue metastases is rare with a high degree of malignancy, strong invasiveness and poor prognosis. This article reports a case of a 59-year-old male patient with distant metastases in the soft tissue of the left upper extremity after 4 months of the esophageal cancer diagnosis. The total survival period of this patient was 8 months. Nowadays, the cure strategies for distant metastatic esophageal cancer are limited. This article concludes and reviews the literatures on the cure strategies for metastatic esophageal cancer.

【Key words】 Soft tissue metastasis; Esophagus; Squamous cell carcinoma

食管癌(esophageal cancer, EC)的发病率占全球癌症发病率的第 7 位, 其死亡率居第 6 位。据文献统计 2012 年我国的食管鳞癌发病例数和死亡例数均占据全球病例的 50% 以上^[1]。早期 EC 症状不明显, 大多数患者确诊时已属晚期。EC 远处转移常见于肝、肺、骨、肾上腺等脏器^[2], 软组织转移非常罕见^[3]。我们报道 1 例 EC 患者确诊 3 个月后出现上肢软组织转移并预后差, 同时进行文

献回顾。

1 病例摘要

患者, 男性, 59 岁, 2019 年 4 月因“上腹痛 3 个月”就诊于当地医院, 胃镜检查(图 1A)提示: 食管距门齿 30 cm 处环腔生长一溃疡型肿物, 取组织活检(图 1B)示: 食管中分化鳞状细胞癌。遂入住暨南大学附属第一医院肿瘤科, 患者梗阻症状明显, 伴有背部放射痛, 数字分级评分法(numerical rating scale, NRS)评分 6 分, 功能状态(performance status, PS)评分 1 分, 查体无明显阳性

基金项目: 广东省普通高校特色创新项目(2020KTSCX010)

* 通信作者: 赵建夫, E-mail: zhaojianfu@jnu.edu.cn

体征。2019-04-16 消化道造影(图 1C)提示:食管中下段($T_7\sim T_8$ 水平)钡剂通过不畅,管壁僵硬,充盈缺损,长约 4.6 cm,管壁黏膜皱襞破坏,考虑 EC。胸部 CT(图 2A-B):食管中下段见软组织肿物影,管腔狭窄,管壁最厚约 2.9 cm,肿物大小约 4.5 cm \times 2.7 cm \times 4.9 cm,增强可见强化,肿物压迫左肺上静脉,未见肿大纵隔淋巴结,考虑 EC,余实验室检查及影像检查未见异常。

2019-04-28 拟行“食管癌根治术”,术中见肿瘤与主动脉粘连紧密,无法切除,取食管旁淋巴结活检,病理(图 1E)示:呈反应性增生,未见癌细胞。基因检测阴性。胸部计算机断层扫描(computed tomography, CT)显示食管肿瘤与主动脉接触夹角 $>90^\circ$,脂肪间隙被软组织完全闭塞,考虑主动脉受侵犯。cTNM 分期为 $cT_{4b}N_0M_0$ A 期(AJCC 第 8 版)。予同步放化疗,放疗剂量 50Gy/25F(2019-05-15 至 2019-08-14),TP 方案(白蛋白紫杉醇+顺铂)同步化疗。治疗期间复查胸部 CT(2019-06-10)示:食管中下段管壁软组织肿块影较前缩小(图 2C-D)。疗效评估为部分缓解(partial response, PR)。

2019 年 7 月患者左上臂靠近外周静脉中心静脉导管(peripherally inserted central catheter, PICC)管口处(2019-04-16 置入)发现一肿物,约 1 cm \times 2 cm,有压痛,质硬,活动度好,与周围组织分界清

晰。2019-07-31 彩超显示左侧肱二头肌内低回声结节,大小约 1.2 cm \times 2 cm \times 1.5 cm,边界尚清形态规则,低回声结节内部及周边见少许血流信号,性质待定。结合恶性肿瘤病史,考虑该肿物可能为转移灶,拟穿刺活检,患者拒绝。

2019 年 8 月查体该肿物增大至 6 cm \times 3 cm 左右。进一步磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)示(图 3C-H):左肱骨中段前方软组织内见类圆形异常信号影, T_1 呈等或低信号, T_2 为混杂高信号,弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)稍高信号影,增强后环形强化,病灶大小约 6.7 cm \times 3.7 cm \times 3.2 cm;左侧肱骨髓腔内见斑片状及大片状脂肪信号缺失。结合患者肿瘤病史,考虑软组织内转移并髓腔内浸润。复查胸部 CT(2019-08-28):食管中下段管壁不规则增厚可见软组织肿块影,病灶较前次缩小(图 2E-F)。消化道造影(2019-08-29)示:食管中下段局部管腔狭窄,长约 3.3 cm,病变范围较前缩小(图 1D)。原发病灶治疗后体积明显缩小,局部疗效为 PR。因发生左上肢转移,总体疗效为疾病进展(progression disease, PD)。转移灶疼痛明显,NRS 评分 5 分,患侧手臂中度水肿(图 3A-B),行转移灶姑息放疗(2019-09-26 至 2019-10-26),同步替吉奥联合阿帕替尼姑息治疗。经过局部联合全身治疗后,左上肢肿块缩小至 4 cm \times 3 cm \times 2.5 cm,疼痛减轻,NRS 评

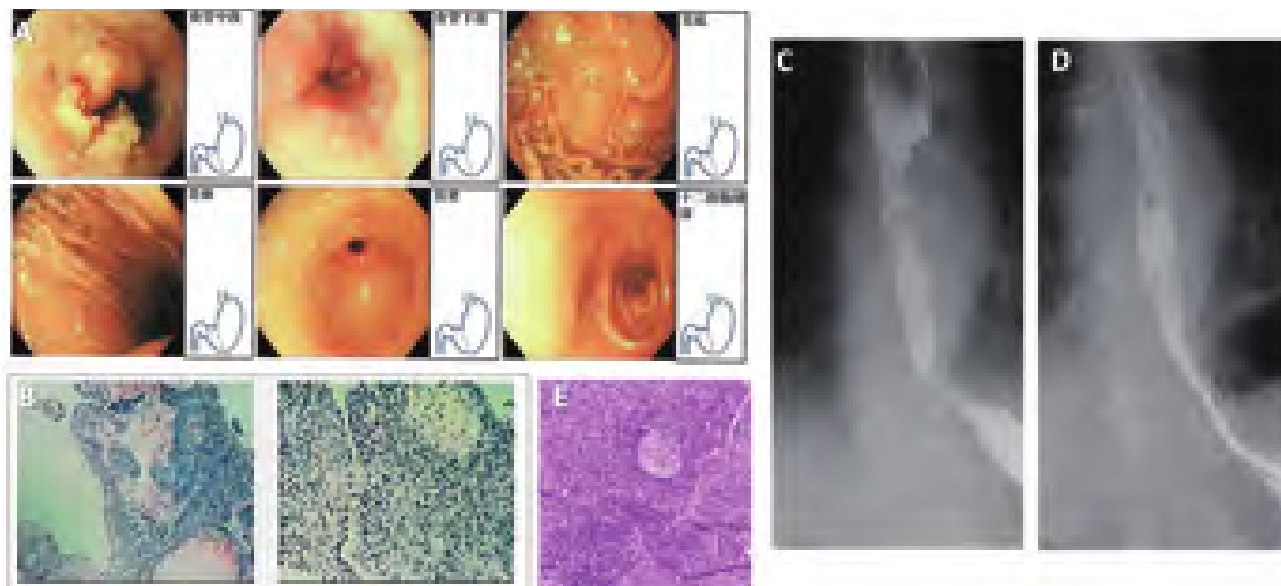


图 1 患者胃镜、病理、治疗前后上消化道造影及淋巴结活检结果

注:A.2019 年 4 月胃镜检查检查结果;B.2019 年 4 月食管肿物组织病理检查结果,苏木精-伊红染色(100 \times);C.2019-04-16 治疗前上消化道造影图像;D.2019-08-29 治疗后上消化道造影图像;E.术中淋巴结活检病理检查结果苏木精-伊红染色(100 \times)。

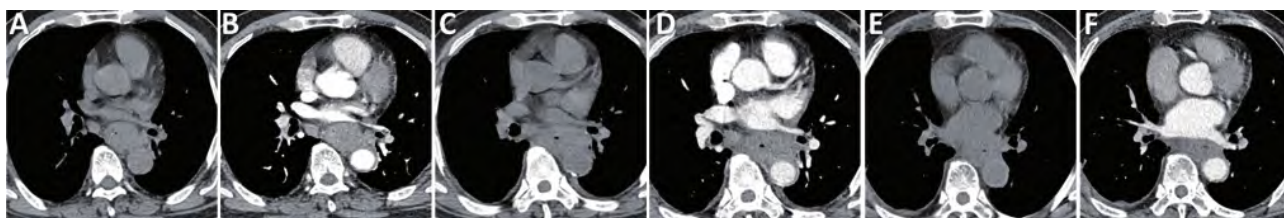


图2 患者治疗前后计算机断层扫描影像检查

注:A-B, 2019-04-17 治疗前胸部平扫+增强计算机断层扫描图像;C-D, 2019-06-10 治疗中胸部平扫+增强计算机断层扫描图像;E-F, 2019-08-28 治疗后胸部平扫+增强计算机断层扫描图像。

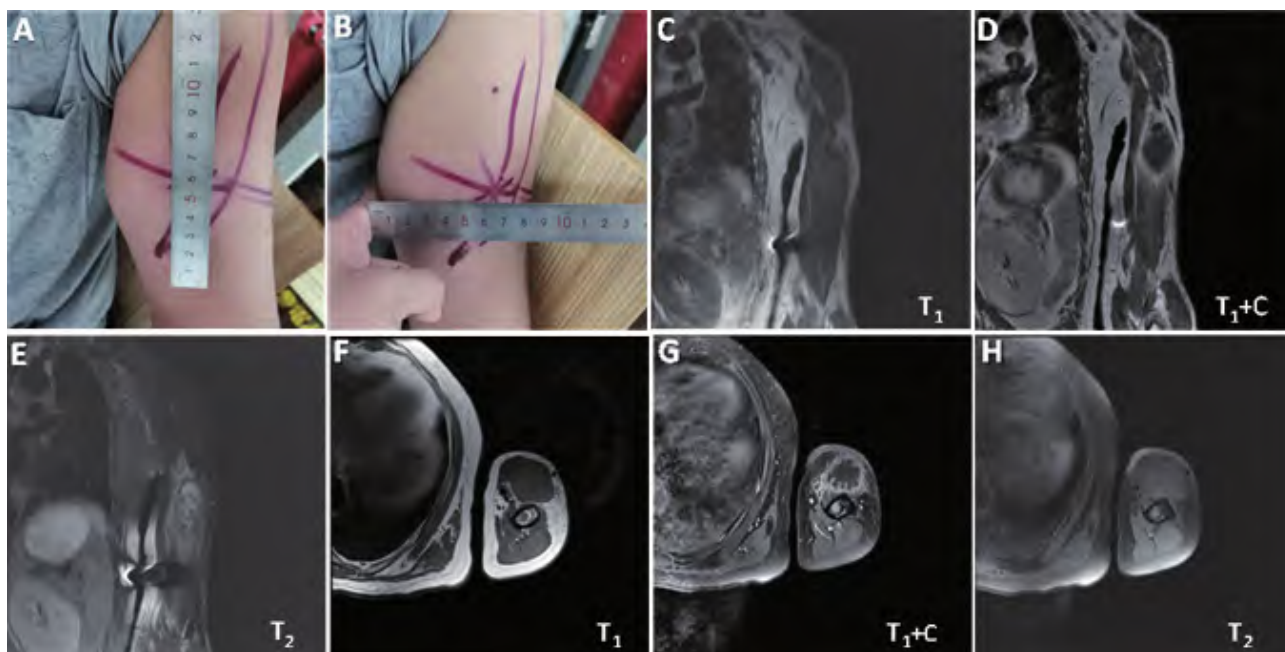


图3 食管癌左上臂软组织转移大体及磁共振成像检查结果

注:A-B 患者左侧上臂软组织转移灶;C-H 2019-08-27 左上肢转移灶磁共振成像检查结果。

分降至3分。

2019-10-23 患者出院转门诊放疗。后患者拒绝进一步治疗。2020年1月随访,患者进食困难,全身情况差,于2019年12月病故。

2 讨论

在中国 EC 是发病率第6位和死亡率第4位的恶性肿瘤,我国 EC 发病率及死亡率均高于世界平均水平,并存在城乡和性别差异^[4]。EC 中约39%可发生远处转移^[5],常见于肝脏、肺、骨、肾上腺等脏器^[2]。软组织远处转移是指骨骼肌和皮下组织的转移,最常见于腹壁、背部、大腿、胸壁^[3],实体瘤伴软组织转移的比例不足3%^[6]。EC 伴软组织转移更为罕见。研究显示 EC 仅有2例(118例,1.69%)例发生软组织转移^[3],1341例 EC 患者中,25例(1.9%)伴有软组织转移^[7]。EC 最常通过

直接浸润、淋巴道和血液途径发生远处转移,其中血液途径可解释肺、肝、肾等脏器的转移,本病例远处转移部位位于左侧上臂 PICC 管口处,且患者循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)检测为阳性,提示外周血中存在脱落的肿瘤细胞,可能是软组织部位发生肿瘤转移的原因之一。目前国内外文文献未见报道过与本病例相似的静脉导管相关性转移癌,本病例为导管相关性转移癌提供了新的参考。

随着新药的发展,EC 的治疗取得了一定的新进展,但整体预后仍较差,5年生存率仅为30.3%^[8],发生远处转移 EC 的5年生存率为4%。软组织转移性 EC 暂无标准治疗方案,有文献显示大多数患者接受了化疗、局部放疗、局部介入治疗、手术切除的治疗方式,且接受局部治疗患者的中位生存期(11.1个月)明显大于未局部治疗者(4个月)^[7]。

目前姑息性化疗为转移性 EC 的一线方案,主要为含铂或以氟尿嘧啶为基础的化疗方案,有效率为40%~60%^[9,10]。一线治疗方案失败患者的中位生存期为7.4个月(95%CI,2.1~12.7个月)^[9]。本病例接受了局部放疗及姑息化疗,局部症状明显减轻,但总体预后差,远处转移后4个月病故。提示姑息性化疗治疗转移性 EC 获益非常有限,疗效欠佳。寻找新的疗效可观的转移性 EC 治疗方案是目前亟待解决的问题。近期研究表明表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)对晚期 EC 显示出一定的疗效,客观缓解率可达到14%,药物高剂量组的客观缓解率为20%,中位总生存期和无进展生存期分别为8.0个月和3.4个月,但总生存期无统计学意义^[11,12]。随着更多靶向药物的研发,相关临床试验的开展,相信靶向治疗能够为 EC 患者带来更多的获益。随着免疫治疗时代的发展,程序性死亡-1(programmed death-1, PD-1)抑制剂在晚期 EC 治疗中取得了重大进展。近期的6项临床研究结果均表明,在晚期食管鳞癌中免疫治疗联合化疗方案具有良好的疗效和安全性,联合组中位总生存期为10.5~16.7个月,单纯化疗组中位总生存期为8~12.5个月,风险比为0.51~0.74。其中ORIENT-15研究显示,无论PD-L1表达水平高低,几乎所有亚组患者均可显著获益。一项meta分析显示PD-1抑制剂免疫联合化疗方案治疗晚期 EC,在不增加不良反应的基础上,显著延长了患者的总生存期和无进展生存期,改善了客观缓解率,提高晚期 EC 的疗效,为PD-1抑制剂联合化疗方案治疗晚期 EC 提供了理论依据^[13-18]。根据美国国立综合癌症网络指南,帕博利珠单抗±化疗已成为包括颈段食管癌的晚期头颈鳞癌的标准治疗方案,我国胸段食管癌主要以鳞癌为主,结合免疫化疗在食管癌临床研究中的成功,为我们后续治疗晚期 EC 提供了新的思路和方向。本例患者因局部分期晚,肿瘤侵犯主动脉无法行外科治疗,予一线根治性放疗后进展并预后不良,在此对局部晚期 EC 免疫治疗进展进行文献回顾。近期,免疫治疗作为 EC 新辅助治疗的相关临床研究结果非常可观,PD-1抑制剂联合化疗应用于局部晚期可切除 EC 患者,有46.1%~55.6%的患者原发病灶及淋巴结均达到病理完全缓解^[19,20]。PD-1抑制剂联合化疗治疗局部晚期

EC,术后达到病理完全缓解的患者比例为30.4%~45.4%,与单纯化疗相比联合免疫治疗的术前转化治疗能够为患者带来明显获益,且联合免疫治疗的安全性是可控的^[21,22]。随着更多高质量、多中心临床试验的开展,免疫联合化疗或放疗方案有望跻身局部晚期 EC 患者新辅助治疗的前列。

EC 软组织转移是非常罕见的远处转移部位,目前尚无疗效、预后好的标准方案。由本病例可见软组织转移性 EC 的恶性程度高,侵袭性强、潜在肿瘤负荷重,预后极差。同时我们为 EC 患者不明原因出现的软组织肿物提供了新的诊断思路。转移性 EC 一线化疗失败后可选择靶向治疗、免疫治疗、多学科综合治疗等,免疫联合一线化疗以期在晚期 EC 新辅助治疗中发挥更大的疗效。期待更多的临床试验及循证医学数据提供有价值的治疗依据与参考,为晚期 EC 患者带来新的希望。

参考文献

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] SHAHEEN O, GHIBOUR A, ALSAID B. Esophageal Cancer Metastases to Unexpected Sites: A Systematic Review [J]. Gastroenterol Res Pract, 2017, 2017: 1657310.
- [3] PLAZA J A, PEREZ-MONTIEL D, MAYERSON J, et al. Metastases to soft tissue: a review of 118 cases over a 30-year period [J]. Cancer, 2008, 112(1): 193-203.
- [4] 陈茹, 郑荣寿, 张思维, 等. 2015年中国食管癌发病和死亡情况分析 [J]. 中华预防医学杂志, 2019, (11): 1094-1097.
- [5] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [6] NGUYEN N C, CHAAR B T, OSMAN M M. Prevalence and patterns of soft tissue metastasis: detection with true whole-body F-18 FDG PET/CT [J]. BMC Med Imaging, 2007, 7: 8.
- [7] EL ABIAD J M, HALES R K, LEVIN A S, et al. Soft-Tissue Metastases From Esophageal Cancer [J]. J Gastrointest Surg, 2019, 23(9): 1721-1728.
- [8] ZENG H, CHEN W, ZHENG R, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries [J]. Lancet Glob Health, 2018, 6(5): e555-e567.
- [9] HUANG J, ZHOU Y, ZHANG H, et al. A phase II study of biweekly paclitaxel and cisplatin chemotherapy for recurrent or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: ERCC1 expression predicts response to chemotherapy [J]. Med Oncol, 2013, 30(1): 343.
- [10] ILSON D H, AJANI J, BHALLA K, et al. Phase II trial of

- paclitaxel, fluorouracil, and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus [J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(5): 1826-1834.
- [11] LIU R, LIU L, ZHAO C, et al. Larotininib in patients with advanced and previously treated esophageal squamous cell carcinoma with epidermal growth factor receptor overexpression or amplification: an open-label, multicenter phase 1 b study [J]. *BMC Gastroenterol*, 2021, 21(1): 398.
- [12] HONG M H, HEO S G, LEE Y G, et al. Phase 2 study of afatinib among patients with recurrent and/or metastatic esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer*, 2020, 126(20): 4521-4531.
- [13] LUO H, LU J, BAI Y, et al. Effect of Camrelizumab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival and Progression-Free Survival in Patients With Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma: The ESCORT-1 st Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2021, 326(10): 916-925.
- [14] XU R H, WANG F, CUI C, et al. 1373MO JUPITER-06: A randomized, double-blind, phase III study of toripalimab versus placebo in combination with first-line chemotherapy for treatment naive advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC)[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32.
- [15] LI Z, SUN Y, YE F, et al. First-line pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy in patients with advanced esophageal cancer: Chinese subgroup analysis of KEYNOTE-590[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl): 4049-4049.
- [16] CHAU I, DOKI Y, AJANI J A, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) or NIVO plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): First results of the CheckMate 648 study [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(18_suppl): LBA4001-LBA4001.
- [17] LU Z, WANG J, SHU Y, et al. Sintilimab versus placebo in combination with chemotherapy as first line treatment for locally advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ORIENT-15): multicentre, randomised, double blind, phase 3 trial[J]. *BMJ*, 2022, 377: e068714.
- [18] LU Y, XU M, GUAN L, et al. PD-1 Inhibitor Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy as First-line Treatment for Advanced Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *J Immunother*, 2022, 45(5): 243-253.
- [19] HONG M H, KIM H, PARK S Y, et al. A phase II trial of preoperative chemoradiotherapy and pembrolizumab for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC)[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15_suppl): 4027-4027.
- [20] LI C, ZHAO S, ZHENG Y, et al. Preoperative pembrolizumab combined with chemoradiotherapy for oesophageal squamous cell carcinoma (PALACE-1)[J]. *Eur J Cancer*, 2021, 144: 232-241.
- [21] HUANG B, SHI H, GONG X, et al. Comparison of efficacy and safety between pembrolizumab combined with chemotherapy and simple chemotherapy in neoadjuvant therapy for esophageal squamous cell carcinoma [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2021, 12(5): 2013-2021.
- [22] LIU J, LI Z, FU X, et al. 127P A prospective phase II clinical trial exploring neoadjuvant immunotherapy combined with chemotherapy in resectable thoracic esophageal squamous cell cancer (TESCC) with multi-station lymph node metastases (NICE study): Preliminary results [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31: S1292.

(上接第 94 页)

- [8] DESANTIS CE, LIN CC, MARIOTTO AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(4): 252-271.
- [9] 乔滨, 张卫国, 雷彩鹏. 放化疗联合恩度治疗对晚期食管癌患者血清 VEGF 水平及生存状态的影响[J]. *中国疗养医学*, 2018, 27(10):1075-1076.
- [10] 葛刘娜, 章新琼, 吴小婷, 等. 食管癌患者心理一致感的现状及影响因素分析[J]. *广东医学*, 2019, 40(6):799-804.
- [11] HOPKINSON JB. How People With Advanced Cancer Manage Changing Eating Habits [J]. *J Adv Nurs*, 2007, 59(5): 454-462.
- [12] 程红萍, 路清蒲, 杨红梅. 自我效能能在食管癌化疗患者健康素养与生活质量间的中介效应及调节效应 [J]. *中华现代护理杂志*, 2019, 25(8):1004-1007.