

· 论著 · 食管癌专题研究 ·

# 颈胸上段食管鳞癌根治性同步放化疗远期预后分析及影响因素研究



扫描二维码  
查看原文

闫可<sup>1</sup>, 魏菡怡<sup>2</sup>, 邓文钊<sup>1</sup>, 沈文斌<sup>1</sup>, 李曙光<sup>1</sup>, 杜星语<sup>1</sup>, 张雪原<sup>1</sup>, 杨洁<sup>1</sup>, 祝淑钗<sup>1\*</sup>

**【摘要】** 背景 颈胸上段食管鳞癌发病率相对较低, 治疗难度较大, 治疗模式存在争议, 缺乏便捷、准确判断预后的生物标志物, 总体预后欠佳。目的 探讨根治性同步放化疗模式下颈胸上段食管鳞癌患者的长期预后及其影响因素。方法 选取2013年1月—2017年12月于河北医科大学第四医院放疗科行根治性同步放化疗的颈胸上段食管鳞癌患者作为研究对象。通过电子病历系统收集患者一般资料、美国东部协作肿瘤组(ECOG)评分、肿瘤部位、肿瘤长度、TNM分期、放疗剂量、照射方式、化疗方案、毒副作用等, 计算衍生中性粒细胞与淋巴细胞比例(dNLR)。依据患者dNLR, 将患者分为dNLR<2.15组(64例)和dNLR≥2.15组(42例)。对患者进行随访, 放疗1年内每3个月复查1次, 2~5年内每半年复查1次, 5年后每1年复查1次, 计算患者总生存期(OS)、无进展生存期(PFS)、无局部区域复发生存期(LRRFS)、无远转生存期(DMFS)。采用Kaplan-Meier法绘制患者OS、LRRFS、DMFS的生存曲线, OS、PFS、LRRFS、DMFS影响因素的单因素分析采用Log-rank检验。采用多因素Cox风险回归分析探讨患者OS、PFS、LRRFS、DMFS的影响因素。结果 截至末次随访, 患者3、5、7年总生存率分别为55.7%、43.0%、37.8%, 中位OS为47.5 [95%CI (29.4, 65.6)]个月; 3、5、7年无进展生存率分别为45.3%、37.7%、31.1%, 中位PFS为30.7 [95%CI (21.1, 40.3)]个月; 3、5、7年无局部区域复发生存率50.9%、41.4%、33.5%, 中位LRRFS为43.5 [95%CI (21.6, 65.4)]个月; 3、5、7年无远转生存率49.1%、38.6%、34.4%, 中位DMFS 34.7 [95%CI (20.7, 48.7)]个月。多因素Cox风险回归分析结果显示, TNM分期、照射方式为患者OS、PFS、LRRFS及DMFS的影响因素( $P<0.05$ ), 性别为LRRFS的影响因素( $P<0.05$ ), dNLR为PFS及DMFS的影响因素( $P<0.05$ )。患者发生≥2级急性放射性肺炎、放射性食管炎、白细胞减少、贫血、血小板减少者分别为10例、25例、32例、9例、11例。结论 颈胸上段食管鳞癌患者行根治性同步放化疗长期预后较为满意, 且耐受良好。局部复发为主要失败模式, 选择性淋巴引流区照射显著改善患者预后, 可予以临床推广, dNLR对患者长期生存有一定的预测作用。

**【关键词】** 食管癌; 癌, 鳞状细胞; 放化疗; 同步放化疗; 预后; 影响因素分析

**【中图分类号】** R 735.1 R 730.261 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0241

**【引用本文】** 闫可, 魏菡怡, 邓文钊, 等. 颈胸上段食管鳞癌根治性同步放化疗远期预后分析及影响因素研究[J]. 中国全科医学, 2023, 26(30): 3785-3790, 3796. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0241. [www.chinagp.net]

YAN K, WEI W Y, DENG W Z, et al. Long-term prognosis analysis and influencing factors of concurrent chemotherapy and radio-therapy for cervical and upper thoracic esophageal squamous cell carcinoma [J]. Chinese General Practice, 2023, 26(30): 3785-3790, 3796.

**Long-term Prognosis Analysis and Influencing Factors of Concurrent Chemotherapy and Radio-therapy for Cervical and Upper Thoracic Esophageal Squamous Cell Carcinoma** YAN Ke<sup>1</sup>, WEI Wanyi<sup>2</sup>, DENG Wenzhao<sup>1</sup>, SHEN Wenbin<sup>1</sup>, LI Shuguang<sup>1</sup>, DU Xingyu<sup>1</sup>, ZHANG Xueyuan<sup>1</sup>, YANG Jie<sup>1</sup>, ZHU Shuchai<sup>1\*</sup>

1. Department of Radiotherapy, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China

2. Department of Neurology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China

\*Corresponding author: ZHU Shuchai, Chief physician; E-mail: sczhu1965@163.com

**【Abstract】** **Background** The incidence of cervical and upper thoracic esophageal cancer is relatively low, with difficulties and controversies of mode in treatment, lack of convenient and accurate prognostic biomarkers, and poor overall prognosis. **Objective** To investigate the long-term prognosis of patients with cervical and upper thoracic esophageal squamous cell carcinoma under concurrent chemotherapy and radio-therapy (CCRT). **Methods** Patients with cervical and thoracic upper esophageal cancer who received CCRT in the Department of Radiotherapy of the Fourth Hospital of Hebei Medical University

基金项目: 河北省医学科研计划项目(20221368)

1.050011 河北省石家庄市, 河北医科大学第四医院放疗科 2.050051 河北省石家庄市, 河北省人民医院神经内科

\*通信作者: 祝淑钗, 主任医师; E-mail: sczhu1965@163.com

本文数字出版日期: 2023-05-21

from January 2013 to December 2017 were selected as the research subjects. General data, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score, tumor site, tumor length, TNM stage, radiotherapy dose, irradiation mode, chemotherapy regimen, toxic and side effects were collected by electronic medical record system, and neutrophil to lymphocyte ratio (dNLR) was calculated. The patients were divided into the dNLR<2.15 group (64 cases) and dNLR ≥ 2.15 group (42 cases) according to dNLR. The patients were followed up, radiotherapy was reviewed once every 3 months for 1 year, once every 6 months for 2 to 5 years, and once every 1 year after 5 years, and overall survival( OS ), progression-free survival( PFS ), local relapse-free survival( LRRFS ), and distant metastasis-free survival ( DMFS ) were collected. Survival curves of OS, LRRFS and DMFS were plotted by Kaplan-Meier method. The single factor analysis of OS, PFS, LRRFS and DMFS was performed by Log-rank test. Multivariate Cox proportional hazard regression model was used to explore the influencing factors of OS, PFS, LRRFS and DMFS. **Results** As of the last follow-up, the OS rates at 3, 5 and 7 years were 55.7%, 43.0% and 37.8%, with a median OS of 47.5 [ 95%CI ( 29.4, 65.6 ) ] months; the rates of PFS at 3, 5 and 7 years were 45.3%, 37.7% and 31.1%, with a median PFS of 30.7 [ 95%CI ( 21.1, 40.3 ) ] months; the LRRFS rates in 3, 5 and 7 years were 50.9%, 41.4% and 33.5%, with a median LRRFS of 43.5 [ 95%CI ( 21.6, 65.4 ) ] months; the DMFS rates at 3, 5 and 7 years were 49.1%, 38.6% and 34.4%, with a median DMFS of 34.7 [ 95%CI ( 20.7, 48.7 ) ] months. Multivariate Cox proportional hazard regression analysis showed that TNM stage and irradiation mode were influencing factors of OS, PFS, LRRFS and DMFS (  $P<0.05$  ), gender was an influencing factor of LRRFS (  $P<0.05$  ), and dNLR was an influencing factor of PFS and DMFS (  $P<0.05$  ). There were 10 cases, 25 cases, 32 cases, 9 cases and 11 cases of grade 2 and above acute radiation pneumonitis, acute radiation esophagitis, leukopenia, anemia and thrombocytopenia, respectively. **Conclusion** The long-term prognostic survival outcome of CCRT for cervical and upper thoracic esophageal squamous cell carcinoma was satisfactory and well tolerated. Local recurrence was the main failure pattern. Elective lymphatic drainage irradiation can significantly improve the prognosis of patients, which can be promoted clinically and dNLR has a predictive effect on long-term survival.

**【 Key words 】** Esophageal cancers; Carcinoma, squamous cell; Chemoradiotherapy; Synchronous chemoradiotherapies; Prognosis; Root cause analysis

食管癌是我国常见的消化道恶性肿瘤,病理类型以鳞状细胞癌为主<sup>[1]</sup>。根据病变位置,分为颈段及胸上、中、下四段,其中颈段及胸上段发病率约占总体的15%<sup>[2]</sup>。对于颈段或距环咽肌<5 cm的胸上段食管癌,由于解剖位置的特殊性,手术完全切除难度大且术后死亡率较高<sup>[3-4]</sup>,因此临床上多采用根治性同步放化疗的内科治疗手段,但目前尚无明确的指南质量管理,对于其治疗模式、射野选择、照射剂量等存在较大的争议,导致患者预后欠佳,易出现局部复发及远处转移<sup>[5-6]</sup>。研究显示,反映机体炎症水平的衍生中性粒细胞淋巴细胞比值(dNLR)对恶性肿瘤预后有明显的指示作用<sup>[7-9]</sup>,而关于dNLR预测非手术颈胸上段食管癌长期生存的研究相对较少。因此,本研究通过回顾性分析行根治性同步放化疗的106例颈胸上段食管鳞癌患者的临床病理资料,探讨患者长期随访的生存状况以及预后的影响因素,明确dNLR对其长期预后生存的预测价值,以期合理优化患者的治疗方案提供参考。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2013年1月—2017年12月于河北医科大学第四医院放疗科行根治性同步放化疗的106例颈胸上段食管鳞癌患者作为研究对象。纳入标准:(1)经组织病理学检查证实为食管鳞状细胞癌;(2)依据电子胃镜、超声内窥镜、食管钡餐造影、颈胸部CT及PET/CT等影像学检查确定食管病变位于颈段或胸上段,

其中颈段食管癌定义为主要病变位于环咽肌与胸骨上切迹之间,胸上段食管癌定义为主要肿瘤位于胸廓入口至奇静脉弓下缘之间;(3)行首程根治性同步放化疗;(4)临床资料完整。排除标准:(1)治疗前已发生肺、肝、骨等远处器官的血行转移;(2)体力状况评分(PS评分)≥2分,无法耐受同期化疗;(3)合并其他恶性肿瘤病史。本研究经本院伦理委员会批准通过(批件号:[2021]KY134),患者均签署知情同意书。

1.2 放疗方案 患者均行三维适形调强放疗。照射方式分为累及野照射(IFI)与选择性淋巴引流区照射(ENI)两种。其中IFI大致靶区勾画如下:结合患者定位CT等影像资料在治疗计划系统中勾画食管大体肿瘤靶区(GTV),GTV上下外扩2.0~3.0 cm,轴向外扩0.5~0.8 cm为临床靶区(CTV),计划靶区(PTV)为CTV均匀外扩0.5~0.8 cm。勾画锁骨上、纵隔及腹腔转移淋巴结为GTV-nd,外扩0.8~1.0 cm为PTV-nd。ENI照射的GTV、CTV、PTV勾画同IFI照射,另外勾画淋巴引流区为CTV1,其勾画范围见参考文献[10],外扩0.5~0.8 cm为PTV1。要求95%PTV及PTV-nd接受处方剂量为54~68 Gy,中位剂量61.8 Gy,PTV1处方剂量46~54 Gy,中位剂量51 Gy,1.75~2.10 Gy/次,相关危及器官受量均要求在安全限量内。

1.3 化疗方案 患者放疗同期均行1~2周期以铂类为基础的全身化疗,其中69例患者放疗结束后行1~6周

期的巩固化疗, 37 例患者未行巩固化疗。患者中位化疗周期数为 3 周期。

1.4 资料收集 通过电子病历系统收集患者一般资料、美国东部协作肿瘤组 (ECOG) 评分、肿瘤部位、肿瘤长度、TNM 分期、放疗剂量、照射方式、化疗方案、毒副反应等。

1.5 相关定义与诊断标准 (1) 衍生中性粒细胞与淋巴细胞比值 (dNLR) 计算: 依据治疗前患者血常规结果计算 dNLR,  $dNLR = \text{中性粒细胞计数} / (\text{白细胞计数} - \text{中性粒细胞计数})$ 。(2) 治疗相关毒副作用评价: 依据美国肿瘤放射治疗协作组急性放射损伤分级标准<sup>[11]</sup>对患者放化疗开始至结束 3 个月内的毒副作用进行分级评价, 其中包括急性放射性肺炎、放射性食管炎及骨髓抑制 (白细胞减少、贫血、血小板减少)。(3) 总生存期 (OS) 定义为从病理诊断至患者死亡或末次随访时间; 无进展生存期 (PFS) 定义为从病理诊断至患者出现复发、转移等病情进展或死亡的时间; 无局部区域复发生存期 (LRRFS) 定义为从病理诊断至患者食管病变复发或区域内淋巴结转移或患者死亡的时间; 无远转生存期 (DMFS) 定义为从病理诊断至患者出现远处脏器血行转移或区域外淋巴结转移或患者死亡的时间。(4) 吸烟定义为吸烟持续时间 1 年以上, 包括现已戒烟和未戒烟。

(5) 治疗后失败定义为治疗结束随访期内发生的包括食管病变未控、复发或区域内淋巴结转移为主的局部区域失败以及远处器官血行转移和区域外淋巴结转移的远处转移。(6) 再程治疗定义为针对随访期内出现的食管病变复发或未控行再程放疗或行经鼻营养管置入、食管支架置入、胃造瘘、静脉营养支持治疗等姑息性治疗。

1.6 分组 依据患者 dNLR, 将患者分为 dNLR < 2.15 组 (64 例) 和 dNLR ≥ 2.15 组 (42 例)。

1.7 随访 随访主要包括门诊定期复查及电话回访, 其中放疗 1 年内每 3 个月复查 1 次, 2~5 年内每半年复查 1 次, 5 年后每 1 年复查 1 次, 计算患者 OS、PFS、LRRFS、DMFS。随访截至 2022-09-30, 其中 1 例失访, 随访率 99.1%。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计学软件分析数据。计数资料以相对数表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher's 确切概率法。采用 Kaplan-Meier 法绘制患者 OS、LRRFS、DMFS 的生存曲线, OS、PFS、LRRFS、DMFS 影响因素的单因素分析采用 Log-rank 检验。采用多因素 Cox 风险回归分析探讨患者 OS、PFS、LRRFS、DMFS 的影响因素。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

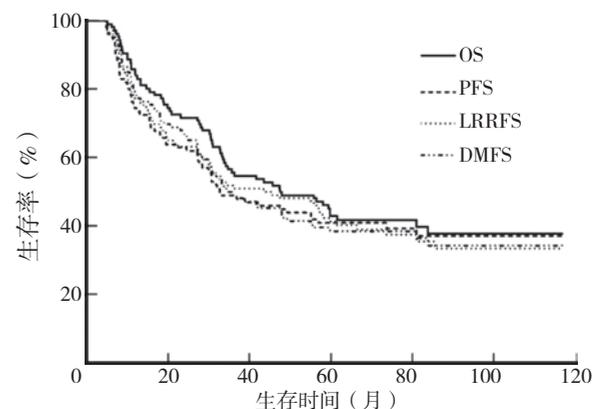
2.1 患者临床资料 106 例患者中位年龄 64 岁, 其中颈段 23 例, 胸上段 83 例; 男 61 例, 女 45 例; 临床分期为 I、II、III 期患者分别为 21、48、37 例; 接受 IFI 照射者 34 例, 接受 ENI 照射者 72 例。

2.2 患者随访情况 截止末次随访, 患者 3、5、7 年

总生存率分别为 55.7%、43.0%、37.8%, 中位 OS 为 47.5 [95%CI (29.4, 65.6)] 个月; 3、5、7 年无进展生存率分别为 45.3%、37.7%、31.1%, 中位 PFS 为 30.7 [95%CI (21.1, 40.3)] 个月; 3、5、7 年无局部区域复发生存率 50.9%、41.4%、33.5%, 中位 LRRFS 为 43.5 [95%CI (21.6, 65.4)] 个月; 3、5、7 年无远转生存率 49.1%、38.6%、34.4%, 中位 DMFS 为 34.7 [95%CI (20.7, 48.7)] 个月, 见图 1。

2.3 患者预后影响因素分析 性别是 PFS 的影响因素, 吸烟史是 PFS、DMFS 的影响因素, 巩固化疗是 OS、PFS、LRRFS 的影响因素, 肿瘤长度、T 分期、N 分期、TNM 分期、照射方式、dNLR 是 OS、PFS、LRRFS、DMFS 的影响因素 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。以 OS (生存 = 0, 死亡 = 1)、PFS (无进展 = 0, 进展或死亡 = 1)、LRRFS (无复发 = 0, 复发或死亡 = 1)、DMFS (无远处转移 = 0, 远处转移或死亡 = 1) 为因变量, 以单因素分析有统计学意义的因素 [性别 (赋值: 女 = 0, 男 = 1); 吸烟史 (赋值: 无 = 0, 有 = 1); 肿瘤长度 (赋值: < 6 cm = 0, ≥ 6 cm = 1); T 分期 (赋值: T<sub>1</sub>/T<sub>2</sub> 期 = 0, T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub> 期 = 1); N 分期 (赋值: N<sub>0</sub> 期 = 0, N<sub>1</sub>/N<sub>2</sub> 期 = 1), TNM 分期 (赋值: I / II 期 = 0, III 期 = 1); 照射方式 (赋值: ENI = 0, IFI = 1); 巩固化疗 (赋值: 巩固化疗 = 0, 未行巩固化疗 = 1); dNLR (赋值: dNLR < 2.15 = 0, dNLR ≥ 2.15 = 1)] 为自变量进行多因素 Cox 风险回归分析, 结果显示, TNM 分期、照射方式为 OS、PFS、LRRFS 及 DMFS 的影响因素 ( $P < 0.05$ ), 性别为 LRRFS 的影响因素 ( $P < 0.05$ ), dNLR 为 PFS 及 DMFS 的影响因素 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

2.4 患者治疗后失败情况及再程治疗预后分析 共 66 例 (62.3%) 患者出现治疗后失败, 其中 44 例 (41.5%) 患者出现局部区域失败, 40 例 (37.7%) 患者食管局部复发, 4 例 (3.8%) 患者锁上或上纵隔等区域内淋巴结



注: OS= 总生存期, PFS= 无进展生存期, LRRFS= 无局部区域复发生存期, DMFS= 无远转生存期。

图 1 患者 OS、PFS、LRRFS、DMFS 的 Kaplan-Meier 生存曲线  
Figure 1 Kaplan-Meier survival curves of OS, PFS, LRRFS and DMFS of patients

**表 1** 患者 OS、PFS、LRRFS、DMFS 影响因素的单因素分析  
**Table 1** Single factor analysis of OS, PFS, LRRFS and DMFS

项目	例数	5年总生存率 (%)	$\chi^2$ 值	P 值	5年无进展生存率 (%)	$\chi^2$ 值	P 值	5年无局部区域复发生存率 (%)	$\chi^2$ 值	P 值	5年无远转生存率 (%)	$\chi^2$ 值	P 值
年龄			0.732	0.392		0.543	0.461		1.103	0.294		0.619	0.432
<64 岁	51	41.0			37.3			39.1			37.3		
≥ 64 岁	55	45.0			38.2			43.5			39.6		
性别			2.120	0.145		4.449	0.035		3.419	0.064		3.399	0.065
男	61	37.4			31.1			35.8			31.1		
女	45	50.6			46.7			48.9			48.6		
吸烟史			2.227	0.136		4.545	0.033		2.801	0.094		4.834	0.028
有	47	37.9			29.8			33.6			29.5		
无	59	47.1			44.1			45.6			45.8		
肿瘤部位			3.174	0.075		1.942	0.163		1.936	0.164		2.132	0.144
颈段	23	50.5			39.1			42.4			43.0		
胸上段	83	40.9			37.1			39.6			37.3		
肿瘤长度			6.440	0.011		5.973	0.015		6.101	0.014		5.150	0.023
<6 cm	57	51.7			45.6			48.7			47.1		
≥ 6 cm	49	30.5			28.6			30.5			28.6		
T 分期			9.136	0.003		12.648	<0.001		8.953	0.003		10.791	0.001
T <sub>1</sub> /T <sub>2</sub> 期	45	59.7			55.6			55.6			57.8		
T <sub>3</sub> /T <sub>4</sub> 期	61	30.8			24.6			30.0			24.5		
N 分期			7.765	0.005		7.877	0.005		5.653	0.017		8.960	0.003
N <sub>0</sub> 期	35	62.7			57.1			57.1			60.0		
N <sub>1</sub> /N <sub>2</sub> 期	71	33.1			28.2			32.5			27.8		
TNM 分期			18.566	<0.001		16.111	<0.001		14.408	<0.001		18.719	<0.001
I / II 期	69	54.7			49.3			52.1			50.5		
III 期	37	21.3			16.2			21.3			16.2		
放疗剂量			0.713	0.398		0.554	0.457		0.962	0.327		0.450	0.503
<61.8 Gy	47	45.5			38.3			41.6			39.7		
≥ 61.8 Gy	59	40.7			37.3			39.0			37.3		
照射方式			14.278	<0.001		14.041	<0.001		13.234	<0.001		13.372	<0.001
ENI	72	52.5			47.2			49.9			48.4		
IFI	34	22.7			17.6			21.0			17.6		
巩固化疗			5.283	0.022		5.230	0.022		5.628	0.018		3.770	0.052
是	69	51.9			46.4			49.0			46.2		
否	37	26.4			21.6			24.0			24.3		
dNLR			5.453	0.020		9.595	0.002		5.355	0.021		8.503	0.004
<2.15	64	49.7			46.9			48.4			46.9		
≥ 2.15	42	32.6			23.8			30.3			26.2		

注: IFI= 累及野照射, ENI= 选择性淋巴引流区照射, dNLR= 衍生中性粒细胞与淋巴细胞比值, OS= 总生存期, PFS= 无进展生存期, LRRFS= 无局部区域复发生存期, DMFS= 无远转生存期。

转移, 32 例 (30.2%) 患者发生远处转移, 分别为肺转移 16 例 (15.1%)、肝转移 7 例 (6.6%)、骨转移 5 例 (4.7%)、腹腔淋巴结转移 4 例 (3.8%)。16 例食管局部复发患者接受再程放疗, 24 例患者接受姑息治疗。接受再程放疗患者总生存率高于姑息治疗患者, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=5.148, P=0.023$ ), 见图 2。

2.5 患者治疗相关毒副作用 发生 ≥ 2 级急性放射性肺炎、放射性食管炎、白细胞减少、贫血、血小板减少者分别为 10 例、25 例、32 例、9 例、11 例, 见表 3。

### 3 讨论

食管癌是严重威胁我国居民生命健康的主要恶性肿瘤之一, 每年新发病和死亡病例数分别为 25.3 万人和 19.4 万人<sup>[12]</sup>。长期的吸烟、饮酒、喜食烫食、浓茶等不良饮食习惯及感染、遗传等因素均可能导致食管癌的发病率增加<sup>[13]</sup>。对于起始于环咽肌的颈段食管癌或病变上缘距环咽肌 <5 cm 的胸上段食管癌, 因两者解剖关系紧密, 且常相互侵犯, 故有研究统称为食管近端癌, 临床治疗方案较为接近<sup>[14]</sup>。由于颈胸上段食管病变常

与下咽、喉、喉神经、颈血管、气管等解剖结构接近，在获得阴性切缘、进行胃肠道重建方面异常复杂，部分患者需要行咽-喉-食管切除术，术后死亡率较高且易发生吻合口瘘、大出血、肺炎等严重并发症，影响患者生活质量及预后生存<sup>[15-16]</sup>。随着三维适形调强放疗等

表2 患者OS、PFS、LRRFS、DMFS影响因素的多因素Cox风险回归分析

Table 2 Multivariate Cox proportional hazard regression analysis of influencing factors of OS, PFS, LRRFS and DMFS of patients

项目	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$ 值	P 值	HR (95%CI)
OS					
TNM 分期	0.622	0.286	4.737	0.030	1.863 (1.064, 3.262)
照射方式	0.680	0.275	6.131	0.013	1.973 (1.152, 3.380)
PFS					
TNM 分期	0.842	0.293	8.253	0.004	2.320 (1.307, 4.120)
照射方式	0.749	0.268	7.793	0.005	2.114 (1.250, 3.577)
dNLR	0.589	0.263	5.018	0.025	1.803 (1.076, 3.019)
LRRFS					
性别	0.693	0.287	5.842	0.016	1.999 (1.140, 3.505)
TNM 分期	0.738	0.290	6.464	0.011	2.092 (1.184, 3.696)
照射方式	0.724	0.268	7.290	0.007	2.062 (1.219, 3.486)
DMFS					
TNM 分期	0.964	0.298	10.452	0.001	2.622 (1.462, 4.704)
照射方式	0.698	0.272	6.568	0.010	2.010 (1.178, 3.427)
dNLR	0.638	0.264	5.863	0.015	1.893 (1.129, 3.174)

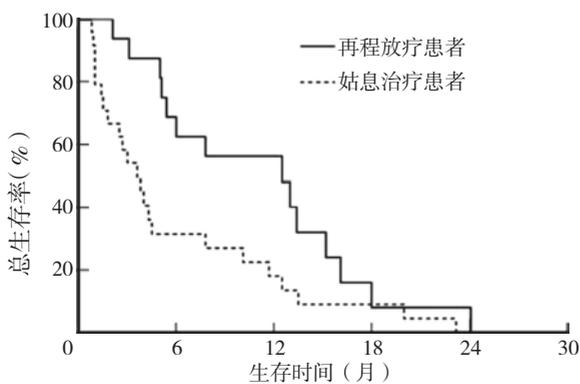


图2 再程放疗患者与姑息治疗患者OS的Kaplan-Meier生存曲线  
Figure 2 Kaplan-Meier survival curves of OS in patients with re-irradiation and palliative treatment

表3 患者治疗相关毒副作用及分级情况(例)

Table 3 Treatment-related toxic and side effects grading of patients

毒副作用	例数	分级		
		2级	3级	4级
急性放射性肺炎	10	7	2	1
放射性食管炎	25	21	4	0
白细胞减少	32	23	7	2
贫血	9	7	2	0
血小板减少	11	8	2	1

精确放疗技术的广泛应用，颈胸上段食管癌放疗计划的适形性及精确性都得到极大的保证，在增强放疗局部控制的同时减少周围组织器官的受照射剂量，从而减少放疗毒副作用的发生<sup>[17]</sup>。因此，更多研究开始探讨颈胸上段食管癌接受根治性放化疗模式与传统手术切除模式的生存比较：CHEN等<sup>[18]</sup>分析500例颈段食管癌患者预后，结果显示手术组与放化疗的非手术组5年总生存率分别为49.6%、46.0%，未见统计学差异( $P=0.337$ )。DE VOS-GEELLEN等<sup>[19]</sup>对接受根治性放化疗后缓解良好的133例颈或胸上段的近端食管癌进行分析，3年总生存率、无进展生存率分别为58%、49%。本研究对本中心行根治性同步放化疗的106例颈胸上段食管鳞癌患者的预后生存进行长期随访，结果显示全组患者3、5年总生存率分别为55.7%、43.0%，3、5年无进展生存率分别为45.3%、37.7%，表明对于颈胸上段食管癌，根治性同步放化疗可获得不亚于甚至优于手术治疗的预后生存结果。同时，本研究中仅3级及以上白细胞减少发生率为8.5%(9/106)，余严重毒副作用发生率均低于5%，说明根治性同步放化疗模式对于颈胸上段食管癌患者是一种有效且安全性较好的治疗方式。

在精准放疗时代，如何选择食管癌患者的照射靶区范围愈发引起临床肿瘤医师的重视。既往研究显示，相较于IFI，ENI可提高行根治性放疗的食管癌患者的局部控制率(LC)，但并未转化为生存获益<sup>[20-21]</sup>。因此，后续研究进一步探讨ENI对于不同部位食管癌预后的影响。孙小兵等<sup>[22]</sup>对66例接受根治性同步放化疗的颈胸上段食管癌患者行预后分析，其中ENI组35例，IFI组31例，结果显示ENI组OS、PFS及LC均显著优于IFI组，且照射方式为患者预后的影响因素。在本研究中，除传统预后因素TNM分期外，照射方式同样为患者OS、PFS及LRRFS等预后指标的影响因素。ENI改善颈胸上段食管癌患者预后原因可能在于选择性淋巴引流区可有效地控制双侧锁骨上和上纵隔等亚临床病灶，减少相应区域病变的复发及转移，同时由于照射野位置相对靠上的原因，对心脏、肺等器官辐射剂量较低，这也降低了放疗毒副作用影响患者生存预后的风险。因此，针对颈胸上段食管癌，行ENI照射有着较好的临床可行性。

与既往研究相同，本研究同样显示食管局部复发为食管癌治疗后最主要的失败模式<sup>[23-24]</sup>。而关于食管复发后再程治疗的话题，依然是放疗科医师讨论的热点。目前主要有再程放疗、挽救性手术、化疗、食管支架置入等多种治疗手段，但总体预后欠佳<sup>[25-26]</sup>。HONG等<sup>[27]</sup>对87例放疗后复发的食管鳞癌患者进行预后分析，发现接受再程放疗的39例患者预后显著优于未行再程放疗的48例患者，两组1年总生存率分别为67.94%和28.52%，差异有统计学意义( $P<0.05$ )。本研究结果同

样提示复发后再程放疗患者有着相对更好的 OS, 因此再程放疗可作为一种有效可行的治疗手段来治疗复发食管癌, 当然, 也需要进一步结合复发间隔时间、患者体质、梗阻状况、有无合并瘘等因素决定再治疗的方案。

目前, 寻找可以准确预测食管癌患者预后的生物标志物成为研究热点。相较于循环肿瘤 DNA (ctDNA) 检测周期长、技术要求高、费用高昂等不足, dNLR 源于外周血常规, 临床采集方便, 患者经济压力低, 其中包含的中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞所代表的炎症与免疫平衡状态已被证实于肿瘤复发、转移过程中发挥着重要的作用<sup>[28]</sup>。本研究中 dNLR 可较好预测颈胸上段食管鳞癌患者转移生存, 但其临床应用价值仍需多中心前瞻性研究予以证实, 从而为肿瘤患者带来便捷、可靠且行之有效的预后评估方法。

本研究存在以下局限性: 本研究为单中心回顾性研究, 样本量偏小, 且时间跨度较大, 不可避免地存在一定的选择偏倚; 没有评估颈胸上段食管鳞癌患者的远期放疗毒副作用, 如吞咽功能失调、甲状腺功能减退等, 因此需要多中心、更大样本量的前瞻性研究来验证。

综上所述, 颈胸上段食管鳞癌患者行根治性同步放化疗的长期预后生存结果令人满意, 且毒副作用较低, 患者耐受良好。食管局部复发仍为治疗后的主要失败模式, 再程放疗可改善患者复发后的预后。ENI 照射显著延长患者预后生存, 可予以临床推广, dNLR 作为便捷、有效的生物标志物对患者长期生存有一定的预测作用。

作者贡献: 闫可、祝淑钗提出研究思路, 设计研究方案; 闫可负责撰写论文; 魏菡怡、邓文钊、李曙光、杨洁负责收集整理病例资料和随访; 杜星语、张雪原负责统计分析和绘制图表; 沈文斌、祝淑钗负责最终版本修订并对文章整体负责。

本文无利益冲突。

#### 参考文献

[1] 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. DOI: 10.3322/caac.21660.

[2] ESMATI E, MADDAH SAFAEI A, GHALEHTAKI R, et al. Outcomes of definitive chemoradiotherapy for cervical and upper thoracic esophageal cancers: a single-institution experience of a rare cancer [J]. *J Gastrointest Cancer*, 2019, 50 (3): 380-385. DOI: 10.1007/s12029-018-0081-8.

[3] NAKAJIMA Y, TACHIMORI H, MIYAWAKI Y, et al. A survey of the clinical outcomes of cervical esophageal carcinoma surgery focusing on the presence or absence of laryngectomy using the National Clinical Database in Japan [J]. *Esophagus*, 2022, 19 (4): 569-575. DOI: 10.1007/s10388-022-00944-3.

[4] LU Y W, XU C W, WANG H T, et al. Long-term survival outcomes and comparison of different treatment modalities for stage I - III cervical esophageal carcinoma [J]. *Front Med (Lausanne)*,

2021, 8: 714619. DOI: 10.3389/fmed.2021.714619.

[5] ZHAO D, ZHENG B M, XIAO S W, et al. Mapping of regional failures after definitive radiotherapy in patients with locally advanced cervical esophageal carcinoma [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 5293-5299. DOI: 10.2147/CMAR.S256680.

[6] OKAMOTO H, TANIYAMA Y, SATO C, et al. Definitive chemoradiotherapy with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil for advanced cervical esophageal cancer: a medium-term outcome [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2022, 23 (2): 495-499. DOI: 10.31557/APJCP.2022.23.2.495.

[7] DELIKGOZ SOYKUT E, KEMAL Y, KARACIN C, et al. Prognostic impact of immune inflammation biomarkers in predicting survival and radiosensitivity in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemoradiotherapy [J]. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2022, 66 (1): 146-157. DOI: 10.1111/1754-9485.13341.

[8] QI Z X, CAI J J, MENG X D, et al. Prognostic value of preoperative inflammatory markers among different molecular subtypes of lower-grade glioma [J]. *J Clin Neurosci*, 2022, 96: 180-186. DOI: 10.1016/j.jocn.2021.10.006.

[9] WANG X R, ZHAO W P, HE L H, et al. dNLR and TILS can be used as indicators for prognosis and efficacy evaluation of neo-adjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13 (11): 13093-13098.

[10] 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会, 中华医学会放射肿瘤治疗学分会, 中国抗癌协会肿瘤放射治疗专业委员会. 中国食管癌放射治疗指南 (2022 年版) [J]. *国际肿瘤学杂志*, 2022, 49 (11): 12-25. DOI: 10.3760/cma.j.cn371439-20221011-00129.

[11] COX J D, STETZ J, PAJAK T F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 31 (5): 1341-1346.

[12] 郑荣寿, 张思维, 孙可欣, 等. 2016 年中国恶性肿瘤流行情况分析 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2023, 45 (3): 212-220. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20220922-00647.

[13] LI J, XU J G, ZHENG Y D, et al. Esophageal cancer: Epidemiology, risk factors and screening [J]. *Chin J Cancer Res*, 2021, 33 (5): 535-547. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2021.05.01.

[14] PATEL D C, YANG C J, LIOU D Z, et al. Treatment and outcomes of proximal esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2023, 30 (2): 818-827. DOI: 10.1245/s10434-022-12683-x.

[15] FETZNER U K, BEKTUROV Z, SZCZERBINSKA M, et al. Curative treatment of esophageal carcinoma - disease, diagnostics, therapy in 2022 [J]. *Ther Umsch*, 2022, 79 (3/4): 171-180. DOI: 10.1024/0040-5930/a001345.

[16] DAI K Y, YU Y C, LEU Y S, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy and larynx-preserving surgery for cervical esophageal cancer [J]. *J Clin Med*, 2020, 9 (2): 387. DOI: 10.3390/jcm9020387.

[17] INADA M, NISHIMURA Y, ISHIKAWA K, et al. Outcome of chemoradiotherapy using intensity-modulated radiation therapy for cervical esophageal cancer: a single institute experience [J]. *Esophagus*, 2021, 18 (3): 638-644. DOI: 10.1007/s10388-020-00812-y.

- predictor for in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 870176. DOI: 10.3389/fcvm.2022.870176.
- [6] YAN X N, JIN J L, ZHANG M, et al. Differential leukocyte counts and cardiovascular mortality in very old patients with acute myocardial infarction: a Chinese cohort study [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20: 465. DOI: 10.1186/s12872-020-01743-3.
- [7] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(10): 760-789. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.10.004.
- [8] PONIKOWSKI P, ANKER S D, ALHABIB K F, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide [J]. *ESC Heart Fail*, 2014, 1(1): 4-25. DOI: 10.1002/ehf2.12005.
- [9] ROGER V L. Epidemiology of heart failure [J]. *Circ Res*, 2021, 128(10): 1421-1434. DOI: 10.1161/circresaha.121.318172.
- [10] SÁNCHEZ-GASTALDO A, MUÑOZ-FUENTES M A, MOLINA-PINELO S, et al. Correlation of peripheral blood biomarkers with clinical outcomes in NSCLC patients with high PD-L1 expression treated with pembrolizumab [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(6): 2509-2522. DOI: 10.21037/tlcr-21-156.
- [11] LIAO R, PENG C, LI M, et al. Comparison and validation of the prognostic value of preoperative systemic immune cells in hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(4): 1170-1182. DOI: 10.1002/cam4.1424.
- [12] 唐超, 雍莉, 刘火五沙, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值与心力衰竭合并心房颤动患者疾病严重程度相关性分析 [J]. *临床急诊杂志*, 2018, 19(5): 283-287. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2018.05.002.
- [13] FU S H, XIE L X, LI D Y, et al. The predictive capacity and additional prognostic power of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in Chinese elderly with chronic heart failure [J]. *Clin Interv Aging*, 2015: 359. DOI: 10.2147/cia.s77417.
- [14] TANG X M, WANG P W, ZHANG R L, et al. KLF2 regulates neutrophil activation and thrombosis in cardiac hypertrophy and heart failure progression [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(3): e147191. DOI: 10.1172/JCI147191.
- [15] VADUGANATHAN M, AMBROSY A P, GREENE S J, et al. Predictive value of low relative lymphocyte count in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction [J]. *Circ Heart Fail*, 2012, 5(6): 750-758. DOI: 10.1161/circheartfailure.112.970525.
- [16] MORIYA J. Critical roles of inflammation in atherosclerosis [J]. *J Cardiol*, 2019, 73(1): 22-27. DOI: 10.1016/j.jjcc.2018.05.010.
- [17] CHARACH G, ROGOWSKI O, KARNIEL E, et al. Monocytes may be favorable biomarker and predictor of long-term outcome in patients with chronic heart failure [J]. *Medicine*, 2019, 98(38): e17108. DOI: 10.1097/md.00000000000017108.
- [18] EKIZLER F A, CAY S, AÇAR B, et al. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio predicts adverse cardiac events in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Biomark Med*, 2019, 13(14): 1175-1186. DOI: 10.2217/bmm-2019-0089.
- [19] 刘宗武. 慢性心力衰竭患者主要发病原因探析 [J]. *中国卫生产业*, 2017, 14(17): 177-178. DOI: 10.16659/j.cnki.1672-5654.2017.17.177.
- (收稿日期: 2023-02-27; 修回日期: 2023-05-15)  
(本文编辑: 宋春梅)
- 
- (上接第 3790 页)
- [18] CHEN P N, ZHAO X K, ZHOU F Y, et al. Characterization of 500 Chinese patients with cervical esophageal cancer by clinicopathological and treatment outcomes [J]. *Cancer Biol Med*, 2020, 17(1): 219-226. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2019.0268.
- [19] DE VOS-GEELEN J, GEURTS S M E, NIEUWENHUIJZEN G A P, et al. Patterns of recurrence following definitive chemoradiation for patients with proximal esophageal cancer [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2021, 47(8): 2016-2022. DOI: 10.1016/j.ejso.2021.02.001.
- [20] LYU J H, YISIKANDAER A, LI T, et al. Comparison between the effects of elective nodal irradiation and involved-field irradiation on long-term survival in thoracic esophageal squamous cell carcinoma patients: a prospective, multicenter, randomized, controlled study in China [J]. *Cancer Med*, 2020, 9(20): 7460-7468. DOI: 10.1002/cam4.3409.
- [21] 李巧芳, 李曙光, 许金蕊, 等. 食管癌根治性调强放疗靶区范围对预后生存的影响 [J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2020, 40(8): 600-605. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2020.08.005.
- [22] 孙小兵, 柏会明, 吴少兵, 等. 放疗照射方式差异对行同步放疗颈胸上段食管癌患者预后及安全性的影响 [J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(23): 4134-4137. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2021.23.012.
- [23] FAVARETO S L, SOUSA C F, PINTO P J, et al. Clinical prognostic factors for patients with esophageal cancer treated with definitive chemoradiotherapy [J]. *Cureus*, 2021, 13(10): e18894. DOI: 10.7759/cureus.18894.
- [24] WANG L, LIU L H, HAN C, et al. Comparison of efficacy and safety between simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy and standard-dose intensity-modulated radiotherapy in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: a retrospective study [J]. *Strahlenther Onkol*, 2022, 198(9): 802-811. DOI: 10.1007/s00066-021-01894-y.
- [25] YAGI K, TORIUMI T, AIKOU S, et al. Salvage treatment after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Ann Gastroenterol Surg*, 2021, 5(4): 436-445. DOI: 10.1002/ags3.12448.
- [26] LAN K T, CHEN J H. Efficacy and safety of re-irradiation for locoregional esophageal squamous cell carcinoma recurrence after radiotherapy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Radiat Oncol*, 2022, 17(1): 1-11. DOI: 10.1186/s13014-022-02019-0.
- [27] HONG L, HUANG Y X, ZHUANG Q Y, et al. Survival benefit of re-irradiation in esophageal Cancer patients with Locoregional recurrence: a propensity score-matched analysis [J]. *Radiat Oncol*, 2018, 13(1): 171. DOI: 10.1186/s13014-018-1122-y.
- [28] ABE T, OSHIKIRI T, GOTO H, et al. Albumin and derived neutrophil-to-lymphocyte ratio is a novel prognostic factor for patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2022, 29(11): 6860-6866. DOI: 10.1245/s10434-022-11868-8.
- (收稿日期: 2023-01-13; 修回日期: 2023-05-24)  
(本文编辑: 邹琳)