

· 论著 · 食管癌专题研究 ·

巩固化疗对接受根治性同步放化疗的临床 II ~ III 期食管鳞状细胞癌患者预后的影响分析



扫描二维码
查看原文

闫可¹, 魏菡怡², 李曙光¹, 么伟楠¹, 董静¹, 王晓斌¹, 张雪原¹, 杨洁¹, 沈文斌¹, 祝淑钗^{1*}

【摘要】 背景 根治性同步放化疗后行巩固化疗能否改善局部晚期食管癌患者预后存在较大争议。临床中缺乏能够稳定、准确判断食管癌患者生存的营养风险筛查工具。目的 探讨巩固化疗对接受根治性同步放化疗的局部晚期食管鳞状细胞癌患者预后的影响。方法 选取 2013 年 1 月—2018 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食管鳞状细胞癌患者 223 例为研究对象, 依据患者采用的放化疗方案, 将患者分为单纯同步放化疗组 (87 例) 和联合巩固化疗组 (136 例)。通过电子病历系统收集患者一般资料、美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 评分、肿瘤部位、肿瘤长度、TNM 分期、放疗剂量、照射方式、化疗方案等。应用营养风险筛查 2002 (NRS 2002) 对患者放化疗前营养状况进行评分。患者同步放化疗结束 1 个月内进行疗效评价, 包括完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、疾病稳定 (SD) 及疾病进展 (PD)。患者通过电话 (本院随访中心完成) 及门诊复查进行随访, 收集患者的总生存期 (OS)、无局部区域复发生存期 (LRRFS) 及无远转生存期 (DMFS) 情况, 随访截至 2022-09-30。采用 Kaplan-Meier 法绘制患者 OS、LRRFS、DMFS 的生存曲线, 生存曲线的比较采用 Log-rank 检验。采用单因素及多因素 Cox 比例风险回归分析探讨患者预后的影响因素。结果 单纯同步放化疗组和联合巩固化疗组患者基线资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。两组总生存率、无局部区域复发生存率、无远转生存率比较, 差异均无统计学意义 ($\chi^2=1.942、0.743、1.272, P=0.163、0.389、0.259$)。治疗前 NRS 2002 评分 <3 分患者 172 例, NRS 2002 评分 ≥ 3 分患者 51 例, 两组总生存率、无局部区域复发生存率、无远转生存率比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=6.585、4.858、7.814, P=0.010、0.028、0.005$)。多因素 Cox 比例风险回归分析结果显示, TNM 分期、NRS 2002 评分为患者 OS、DMFS 的影响因素 ($P<0.05$), 照射方式为患者 LRRFS、DMFS 的影响因素 ($P<0.05$), 临床疗效为患者 OS、LRRFS、DMFS 的影响因素 ($P<0.05$)。分层分析结果显示, 在 TNM 分期 II 期及临床疗效 CR 的患者中, 联合巩固化疗组 (74 例、33 例) 总生存率高于单纯同步放化疗组 (43 例、28 例) ($\chi^2=4.811、3.932, P=0.028、0.047$)。结论 巩固化疗并未改善临床 II ~ III 期食管鳞状细胞癌患者根治性同步放化疗后的预后生存, 但对于临床分期偏早、病变缓解良好、营养状况良好的患者, 巩固化疗可能带来一定的生存获益。NRS 2002 作为营养风险筛查工具对局部晚期食管癌患者放化疗后的长期生存有显著的预测价值。

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

【中图分类号】 R 735.1 R 730.261 R 459.4 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0202

【引用本文】 闫可, 魏菡怡, 李曙光, 等. 巩固化疗对接受根治性同步放化疗的临床 II ~ III 期食管鳞状细胞癌患者预后的影响分析 [J]. 中国全科医学, 2023, 26 (30): 3772-3779. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0202. [www.chinagp.net]

YAN K, WEI W Y, LI S G, et al. Effect of consolidation chemotherapy on prognosis of stage II - III esophageal squamous cell carcinoma patients treated with definitive concurrent chemotherapy and radio-therapy [J]. Chinese General Practice, 2023, 26 (30): 3772-3779.

Effect of Consolidation Chemotherapy on Prognosis of Stage II - III Esophageal Squamous Cell Carcinoma Patients Treated with Definitive Concurrent Chemotherapy and Radio-therapy YAN Ke¹, WEI Wany², LI Shuguang¹, YAO Weinan¹, DONG Jing¹, WANG Xiaobin¹, ZHANG Xueyuan¹, YANG Jie¹, SHEN Wenbin¹, ZHU Shuchai^{1*}

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

基金项目: 河北省自然科学基金资助项目 (H2022206459); 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: 2023-05-31

【Abstract】 Background The improvement efficacy of consolidation chemotherapy after definitive concurrent chemotherapy and radio-therapy (CCRT) on the prognosis of patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) remains controversial. In addition, there is a lack of nutritional risk screening tools which can consistently and accurately predict the survival of patients with esophageal cancer. **Objective** To investigate the effect of consolidation chemotherapy on the prognosis of patients with locally advanced ESCC receiving definitive CCRT. **Methods** A total of 223 patients with ESCC who received definitive CCRT in the department of radiotherapy, the Fourth Hospital of Hebei Medical University from January 2013 to December 2018 were selected as the research objects and divided into the simple CCRT group ($n=87$) and combined consolidation chemotherapy group ($n=136$) according to chemoradiotherapy regimen adopted by the patients. General data, ECOG score, tumor site, tumor length, TNM stage, radiotherapy dose, irradiation mode and chemotherapy regimen of the included patients were collected by electronic medical record system. Nutritional Risk Screening 2002 (NRS 2002) was used to score the nutritional status of the patients before chemoradiotherapy. Efficacy evaluation was performed within 1 month after CCRT, including complete response (CR), partial response (PR), stable disease (SD), and progressive disease (PD). Patients were followed up by telephone (completed by the follow-up center) and outpatient review until 2022-09-30, with overall survival (OS), local relapse-free survival (LRRFS) and distant metastasis-free survival (DMFS) collected. Survival curves of OS, LRRFS and DMFS were plotted by Kaplan-Meier method and compared by Log-rank test. Univariate and multivariate Cox risk regression models were used to explore the influencing factors of patient prognosis. **Results**

There was no significant difference in baseline data between the simple CCRT group and combined consolidation chemotherapy group ($P>0.05$). There was no significant difference in the rates of OS, LRRFS and DMFS between the two groups ($\chi^2=1.942, 0.743, 1.272$; $P=0.163, 0.389, 0.259$). There were significant differences in the rates of OS, LRRFS and DMFS between patients with NRS 2002 score <3 ($n=172$) and patients with NRS 2002 score ≥ 3 ($n=51$) before treatment ($\chi^2=6.585, 4.858, 7.814$; $P=0.010, 0.028, 0.005$). Multivariate Cox proportional hazard regression analysis showed that TNM stage and NRS 2002 score were influencing factors of OS and DMFS ($P<0.05$), irradiation mode was an influencing factor of LRRFS and DMFS ($P<0.05$), and clinical efficacy was an influencing factors of OS, LRRFS and DMFS ($P<0.05$). Stratified analysis showed that in patients with TNM stage II and clinical efficacy of CR, the OS rates in the combined consolidation chemotherapy group ($n=74, n=33$) were significantly higher than those in the simple CCRT group ($n=43, n=28$), with statistically significant differences ($\chi^2=4.811, 3.932$; $P=0.028, 0.047$). **Conclusion** Consolidation chemotherapy did not improve the prognosis of stage II - III ESCC patients after definitive CCRT, but may bring survival benefits for patients with early clinical stage, good response and nutritional status. As a nutritional risk screening tool, NRS 2002 has significant predictive value for the long-term survival of patients with locally advanced ESCC after chemoradiotherapy.

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

食管癌是我国常见的消化道恶性肿瘤，其发病率及病死率均位居全部肿瘤前列^[1]。研究表明，对于局部晚期不能手术或拒绝手术的食管癌患者，相较于单纯放疗或序贯放化疗，根治性同步放化疗可以改善患者预后，因此也成为这部分患者的标准治疗方案^[2-3]。近些年，随着精准放疗技术的广泛应用以及化疗药物的不断推陈出新，食管癌患者放化疗相关毒副作用发生率有所下降，但总体预后生存率并未显著提高，治疗后常出现食管局部复发或远处转移^[4-5]。临床工作中，常在同步放化疗后应用多周期的巩固化疗，但其对患者预后的作用与价值存在较大的争议^[6-8]。另外，食管癌患者营养状况对其预后的影响已成为研究热点^[9-10]，但尚缺乏稳定、可靠的营养风险筛查指标。基于此，本研究回顾性分析于河北医科大学第四医院放疗科行根治性同步放化疗的临床II~III期食管鳞状细胞癌患者临床病理资料，探讨巩固化疗对于该部分患者预后的影响，并评估患者治疗

前营养状况并分析其与预后的关系，为局部晚期食管癌患者临床诊疗方案的制订提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2013年1月—2018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食管鳞状细胞癌患者223例为研究对象。纳入标准：(1)病理学检查结果证实为食管鳞状细胞癌；(2)依据《非手术治疗食管癌临床分期标准草案》^[11]的标准，临床分期为II或III期；(3)美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分0~2分，可以耐受同期化疗及巩固化疗；(3)接受50 Gy及以上的根治性放疗剂量；(4)化疗方案为氟尿嘧啶联合铂类(FP)或紫杉醇联合铂类(TP)的双药联合方案；(5)预期生存期不低于3个月。排除标准：(1)腺癌、小细胞癌等其他病理类型；(2)放疗同期未接受化疗或行单药方案化疗；(3)治疗期间出现病情进展，更换化疗方案；(4)有其他恶性肿瘤

病史；（5）临床资料缺失。本研究经河北医科大学第四医院伦理委员会批准（审批号：2021KY134），患者治疗前均签署知情同意书。

1.2 放疗方案 患者均采用三维适形调强放疗技术，放疗剂量为50~66 Gy，中位剂量60.8 Gy，1.8~2.1 Gy/次，1次/d，5次/周。依据患者胃镜、胸部CT、食管造影等影像学资料勾画靶区并结合病变部位、患者年龄、体质等因素综合考虑确定照射范围，分为选择性淋巴引流区照射（ENI）和累及野照射（IFI），具体勾画方法参考《中国食管癌放射治疗指南（2022年版）》^[12]。

1.3 化疗方案 本研究中同期化疗定义为放疗开始前2周内至放疗结束1周期间应用双药联合方案静脉化疗，方案为FP或TP；巩固化疗定义为同步放化疗结束1周后且病情未进展开始应用1~6周期与放疗期间相同方案的全身化疗，以上化疗方案均每3~4周重复为1个治疗周期。

1.4 分组 依据患者采用的放化疗方案，将患者分为单纯同步放化疗组（87例）和联合巩固化疗组（136例）。

1.5 资料收集 通过电子病历系统收集患者一般资料、ECOG评分、肿瘤部位、肿瘤长度、TNM分期、放疗剂量、照射方式、化疗方案等。

1.6 营养状况评估指标 应用营养风险筛查2002（NRS 2002）^[13]对患者放化疗前营养状况进行评分，该评分系统主要包括营养不良程度（0~3分）、疾病严重程度（0~3分）、年龄评分（0~1分），总评分≥3分的患者提示存在营养不良风险。

1.7 疗效评价及随访 患者同步放化疗结束1个月内复查食管钡餐造影及胸腹部CT，并依据实体瘤疗效评价标准^[14]（RESIST）进行疗效评价，包括完全缓解（CR）、部分缓解（PR）、疾病稳定（SD）及疾病进展（PD）。

患者通过电话（本院随访中心完成）及门诊复查进行随访，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年后每年复查1次。本次随访截至2022-09-30，收集患者的总生存期（OS）、无局部区域复发生存期（LRRFS）及无远转生存期（DMFS）资料。其中3例患者失访，随访率98.7%（220/223），失访患者的OS、LRRFS、DMFS时间以末次随访时间计算。

1.8 统计学方法 采用SPSS 21.0统计学软件进行数据分析，计数资料采用相对数表示，组间比较采用 χ^2 检验。采用Kaplan-Meier法绘制患者OS、LRRFS、DMFS的生存曲线，生存曲线的比较采用Log-rank检验。采用单因素及多因素Cox风险回归分析探讨患者预后的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线资料 共纳入符合入组标准的食管鳞状细胞癌患者223例，其中男156例，女67例。两组患者性别、年龄、ECOG评分、肿瘤部位、肿瘤长度、T分期、N分期、TNM分期、放疗剂量、照射方式、化疗方案、NRS 2002评分、临床疗效比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），见表1。

2.2 患者整体随访情况 在随访过程中，89例患者出现局部区域复发，其中食管复发81例，区域内淋巴结复发或转移8例；80例患者出现远处转移，其中血行脏器转移71例，区域外淋巴结转移9例；25例患者合并局部复发和远处转移。截止末次随访时82例患者生存，患者1、3、5年总生存率分别为81.2%、51.1%、39.1%，中位OS为38.3〔95%CI（26.6，50.0）〕个月，1、3、5年无局部区域复发生存率分别为74.4%、45.3%、36.3%，中位LRRFS为30.4〔95%CI（23.0，37.8）〕个月，1、3、5年无远转生存率分别为75.3%、42.2%、34.3%，

表1 两组患者临床资料比较
Table 1 Comparison of clinical data between the two groups of patients

组别	例数	性别 (男/女)	年龄〔例(%)〕		ECOG评分〔例(%)〕		肿瘤部位〔例(%)〕		肿瘤长度〔例(%)〕		T分期〔例(%)〕		N分期〔例(%)〕	
			<64岁	≥64岁	0分	1-2分	颈胸上段	胸中下段	<6cm	≥6cm	T ₁ /T ₂ 期	T ₃ /T ₄ 期	N ₀ 期	N ₁ /N ₂ 期
单纯同步放化疗组	87	60/27	39(44.8)	48(55.2)	29(33.3)	58(66.7)	28(32.2)	59(67.8)	43(49.4)	44(50.6)	26(29.9)	61(80.1)	16(18.4)	71(81.6)
联合巩固化疗组	136	96/40	68(50.0)	68(50.0)	53(39.0)	83(61.0)	54(39.7)	82(60.3)	72(52.9)	64(47.1)	41(30.1)	95(69.9)	28(20.6)	108(79.4)
χ^2 值		0.066	0.569		0.725		1.044		0.263		0.002		0.162	
P值		0.797	0.451		0.394		0.307		0.608		0.967		0.688	

组别	TNM分期〔例(%)〕		放疗剂量〔例(%)〕		照射方式〔例(%)〕		化疗方案〔例(%)〕		NRS 2002评分〔例(%)〕		临床疗效〔例(%)〕	
	II期	III期	<60.8 Gy	≥60.8 Gy	ENI	IFI	TP	FP	<3分	≥3分	CR	PR+SD
单纯同步放化疗组	43(49.4)	44(50.6)	48(55.2)	39(44.8)	40(46.0)	47(54.0)	61(70.1)	26(29.9)	65(74.7)	22(25.3)	28(32.2)	59(67.8)
联合巩固化疗组	74(54.4)	62(45.6)	63(46.3)	73(53.7)	72(52.9)	64(47.1)	91(66.9)	45(33.1)	107(78.7)	29(21.3)	33(24.3)	103(75.7)
χ^2 值		0.529		1.662		1.029		0.251		0.473		1.674
P值		0.467		0.197		0.310		0.616		0.492		0.196

注：ECOG=美国东部肿瘤协作组，ENI=选择性淋巴引流区照射，IFI=累及野照射，TP=紫杉醇联合铂类，FP=氟尿嘧啶联合铂类，NRS 2002=营养风险筛查2002，CR=完全缓解，PR=部分缓解，SD=疾病稳定。

中位 DMFS 为 26.5 [95%CI (20.6, 32.4)] 个月。

2.3 联合巩固化疗组与单纯同步放化疗组患者的随访情况比较 联合巩固化疗组中位 OS、LRRFS、DMFS 为分别为 41.8 [95%CI (22.2, 61.4)] 个月、30.4 [95%CI (15.0, 45.8)] 个月、27.3 [95%CI (19.4, 35.2)] 个月，单纯同步放化疗组中位 OS、LRRFS、DMFS 为分别为 32.0 [95%CI (19.2, 44.8)] 个月、27.2 [95%CI (18.8, 35.6)] 个月、24.1 [95%CI (16.5, 31.7)] 个月。绘制两组 OS、LRRFS、DMFS 的 Kaplan-Meier 生存曲线，两组总生存率、无局部区域复发生存率、无远转生存率比较，差异均无统计学意义 ($\chi^2=1.942, 0.743, 1.272, P=0.163, 0.389, 0.259$)，见图 1。

2.4 NRS 2002 评分 <3 分与 NRS 2002 评分 ≥ 3 分患者的随访情况比较 治疗前 NRS 2002 评分 <3 分患者 172 例，中位 OS、LRRFS、DMFS 分别为 41.8 [95%CI (26.2, 57.4)] 个月、32.0 [95%CI (20.3, 43.7)] 个月、29.4 [95%CI (19.6, 39.3)] 个月，NRS 2002 评分 ≥ 3 分患者 51 例，中位 OS、LRRFS、DMFS 分别为 23.7 [95%CI (11.8, 35.6)] 个月、18.6 [95%CI (7.8, 29.4)] 个月、17.8 [95%CI (12.2, 23.4)] 个月，两组总生存率、无局部区域复发生存率、无远转生存率比较，差异有统计学意义 ($\chi^2=6.585, 4.858, 7.814, P=0.010, 0.028, 0.005$)，见图 2。

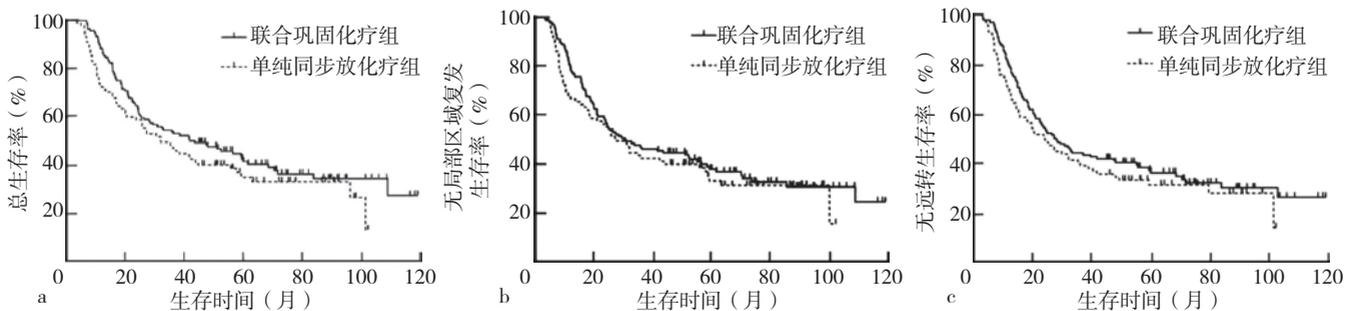
2.5 患者预后影响因素分析 分别以预后指标 OS (赋

值: 0= 生存, 1= 死亡)、LRRFS (0= 无复发, 1= 复发或死亡)、DMFS (0= 无远处转移, 1= 远处转移或死亡) 为因变量, 以基线资料为自变量 (赋值情况见表 2), 行单因素 Cox 风险回归分析, 结果显示肿瘤部位、肿瘤长度、T 分期、N 分期、TNM 分期、照射方式、NRS 2002 评分、临床疗效分别为患者 OS、LRRFS、DMFS

表 2 临床 II ~ III 期食管鳞状细胞癌患者预后影响因素单因素和多因素 Cox 风险回归分析变量赋值

Table 2 Variable assignments for univariate and multivariate Cox hazard regression analysis of influencing factors for prognosis in patients with stage II - III ESCC

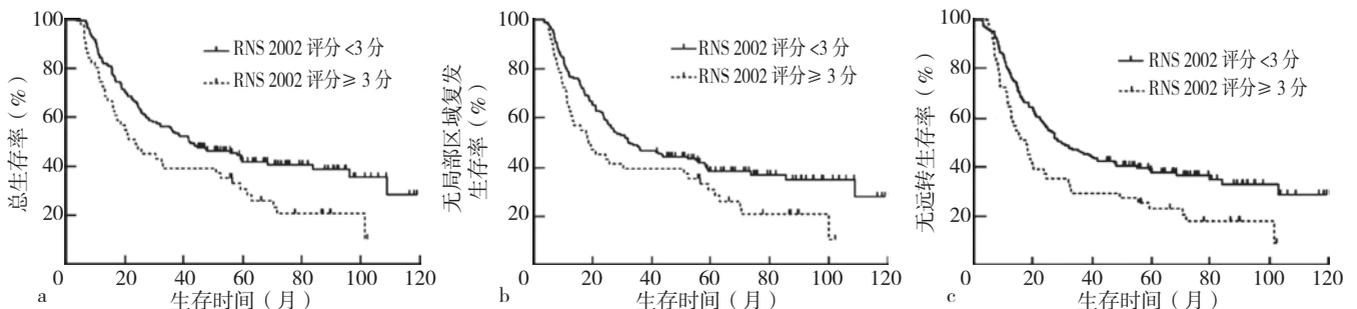
变量	赋值
性别	男 =0, 女 =1
年龄	<64 岁 =0, ≥ 64 岁 =1
ECOG 评分	0 分 =0, 1~2 分 =1
肿瘤部位	颈胸上段 =0, 胸中下段 =1
肿瘤长度	<6 cm =0, ≥ 6 cm =1
T 分期	T ₁ /T ₂ 期 =0, T ₃ /T ₄ 期 =1
N 分期	N ₀ 期 =0, N ₁ /N ₂ 期 =1
TNM 分期	II 期 =0, III 期 =1
放疗剂量	<60.8 Gy =0, ≥ 60.8 Gy =1
照射方式	ENI =0, IFI =1
化疗方案	TP =0, FP =1
NRS 2002 评分	<3 分 =0, ≥ 3 分 =1
临床疗效	CR =0, PR+SD =1
治疗方式	单纯同步放化疗 =0, 联合巩固化疗 =1



注: a 为两组患者 OS 生存曲线, b 为两组患者 LRRFS 生存曲线, c 为两组患者 DMFS 生存曲线。

图 1 联合巩固化疗组与单纯同步放化疗组患者 OS、LRRFS、DMFS 的 Kaplan-Meier 生存曲线

Figure 1 Kaplan-Meier survival curves of OS, LRRFS and DMFS in combined consolidation chemotherapy group and simple CCRT group



注: NRS 2002= 营养风险筛查 2002; a 为两组患者 OS 生存曲线, b 为两组患者 LRRFS 生存曲线, c 为两组患者 DMFS 生存曲线。

图 2 NRS 2002 评分 <3 分与 NRS 2002 评分 ≥ 3 分患者 OS、LRRFS、DMFS 的 Kaplan-Meier 生存曲线

Figure 2 Kaplan-Meier survival curves of OS, LRRFS and DMFS in patients with NRS 2002 score <3 and NRS 2002 score ≥ 3

的影响因素 ($P < 0.05$), 见表 3。进一步将单因素分析中有统计学意义的结果纳入多因素 Cox 风险回归分析, 结果显示 TNM 分期、NRS 2002 评分为患者 OS、DMFS 的影响因素 ($P < 0.05$), 照射方式为 LRRFS、DMFS 的影响因素 ($P < 0.05$), 临床疗效为 OS、LRRFS、DMFS 的影响因素 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.6 不同分层的联合巩固化疗组与单纯同步放疗化疗组患者 OS 比较 依据患者 OS 的独立影响因素 TNM 分期、NRS 2002 评分及临床疗效进行分层分析, 结果显示在 TNM 分期 II 期及临床疗效 CR 的患者中, 联合巩固化疗组 (74 例、33 例) 总生存率高于单纯同步放化疗组 (43 例、28 例), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.811、3.932, P = 0.028、0.047$), 见图 3。

2.7 化疗方案及周期数对巩固化疗作用的影响分析 接受 FP 方案化疗的 71 例患者中, 联合巩固化疗组 (45 例) 和单纯同步放化疗组 (26 例) 中位 OS 分别为 29.4

[95%CI (16.9, 41.9)] 个月和 30.5 [95%CI (16.8, 44.2)] 个月, 两组总生存率比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.130, P = 0.719$); 接受 TP 方案化疗的 152 例患者中, 联合巩固化疗组 (91 例) 和单纯同步放化疗组 (61 例) 中位 OS 分别为 56.5 [95%CI (35.3, 77.7)] 个月和 32.0 [95%CI (9.2, 54.8)] 个月, 两组总生存率比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 2.394, P = 0.122$); 联合巩固化疗组中接受巩固化疗 ≥ 3 周期和 < 3 周期患者与单纯放化疗组患者总生存率比较, 差异均无统计学意义 ($\chi^2 = 2.680、0.501, P = 0.102、0.479$)。

3 讨论

根治性同步放化疗作为局部晚期不可手术食管癌患者的标准治疗手段, 其远期生存结果不甚理想, 5 年总生存率为 15%~40%^[15-16]。为改善患者预后, 临床上尝试了提高放疗剂量、改变放疗射野、更换化疗方案等多种方式, 但收效甚微^[17-19]。巩固化疗作为同步放化疗

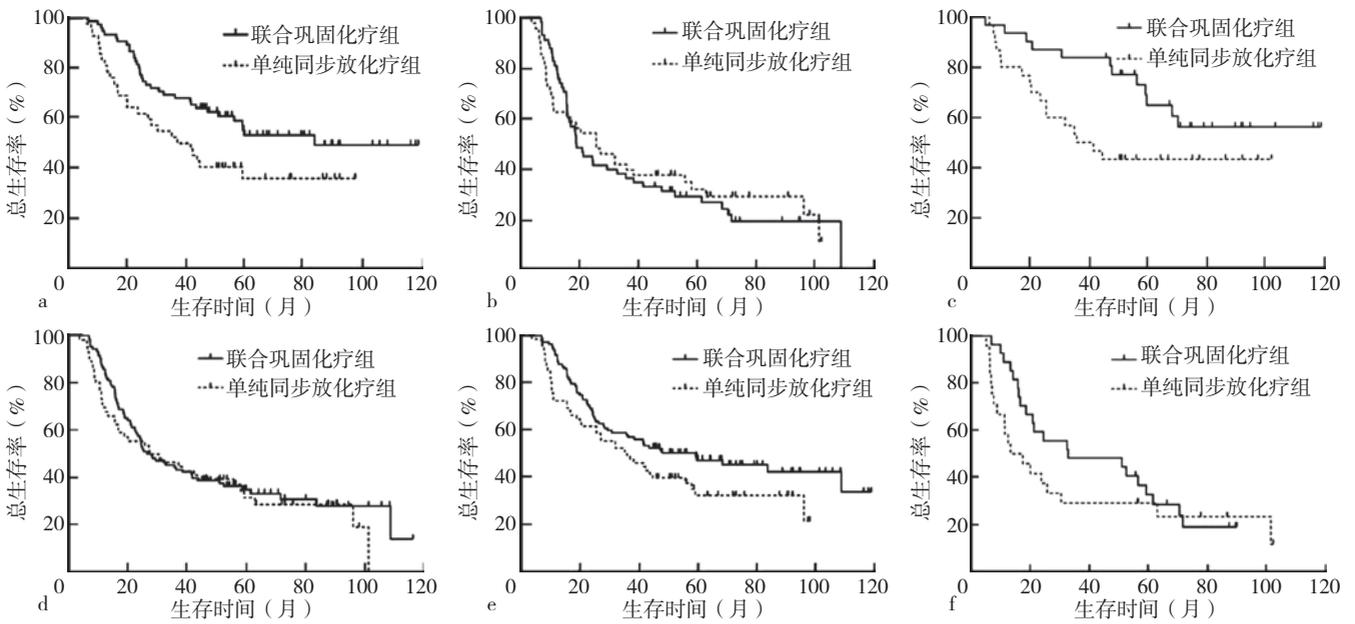
表 3 临床 II ~ III 期食管鳞状细胞癌患者预后影响因素单因素 Cox 风险回归分析
Table 3 Univariate Cox hazard regression analysis of influencing factors for prognosis in patients with stage II - III ESCC

项目	OS		LRRFS		DMFS	
	HR (95%CI)	P 值	HR (95%CI)	P 值	HR (95%CI)	P 值
性别	0.712 (0.491, 1.034)	0.074	0.694 (0.481, 1.002)	0.050	0.719 (0.502, 1.030)	0.072
年龄	0.771 (0.553, 1.074)	0.123	0.733 (0.529, 1.015)	0.061	0.798 (0.579, 1.098)	0.166
ECOG 评分	1.224 (0.879, 1.703)	0.231	1.266 (0.915, 1.752)	0.155	1.316 (0.957, 1.811)	0.092
肿瘤部位	2.004 (1.387, 2.896)	<0.001	1.839 (1.288, 2.624)	0.001	1.953 (1.372, 2.780)	<0.001
肿瘤长度	1.637 (1.173, 2.286)	0.004	1.593 (1.148, 2.211)	0.005	1.586 (1.150, 2.187)	0.005
T 分期	1.862 (1.263, 2.745)	0.002	1.728 (1.187, 2.514)	0.004	1.893 (1.299, 2.758)	0.001
N 分期	1.873 (1.176, 2.984)	0.008	1.642 (1.058, 2.547)	0.027	1.943 (1.244, 3.035)	0.004
TNM 分期	2.069 (1.480, 2.892)	<0.001	1.941 (1.398, 2.696)	<0.001	2.194 (1.587, 3.033)	<0.001
放疗剂量	0.866 (0.622, 1.206)	0.395	0.876 (0.632, 1.213)	0.425	0.846 (0.615, 1.165)	0.307
照射方式	1.779 (1.272, 2.488)	0.001	1.782 (1.281, 2.479)	0.001	2.024 (1.462, 2.802)	<0.001
化疗方案	1.225 (0.864, 1.739)	0.255	1.150 (0.813, 1.626)	0.429	1.199 (0.853, 1.686)	0.296
NRS 2002 评分	1.609 (1.115, 2.323)	0.011	1.502 (1.043, 2.164)	0.029	1.655 (1.158, 2.365)	0.006
临床疗效	1.959 (1.300, 2.954)	0.001	1.883 (1.264, 2.804)	0.002	1.955 (1.320, 2.893)	0.001
治疗方式	0.788 (0.563, 1.103)	0.165	0.864 (0.620, 1.205)	0.390	0.829 (0.599, 1.149)	0.261

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

表 4 临床 II ~ III 期食管鳞状细胞癌患者预后影响因素多因素 Cox 风险回归分析
Table 4 Multivariate Cox hazard regression analysis of influencing factors of prognosis in patients with stage II - III ESCC

项目	OS		LRRFS		DMFS	
	HR (95%CI)	P 值	HR (95%CI)	P 值	HR (95%CI)	P 值
肿瘤部位	1.402 (0.936, 2.099)	0.101	1.228 (0.825, 1.829)	0.311	1.241 (0.838, 1.839)	0.281
肿瘤长度	0.962 (0.618, 1.498)	0.864	1.040 (0.672, 1.610)	0.861	0.885 (0.581, 1.347)	0.568
T 分期	1.264 (0.768, 2.080)	0.356	1.111 (0.677, 1.823)	0.677	1.280 (0.790, 2.072)	0.316
N 分期	1.399 (0.871, 2.246)	0.165	1.224 (0.780, 1.921)	0.379	1.471 (0.933, 2.318)	0.096
TNM 分期	1.480 (1.008, 2.174)	0.046	1.439 (0.985, 2.103)	0.060	1.606 (1.113, 2.317)	0.011
照射方式	1.350 (0.938, 1.944)	0.106	1.478 (1.024, 2.134)	0.037	1.640 (1.148, 2.342)	0.007
NRS 2002 评分	1.497 (1.029, 2.177)	0.035	1.363 (0.937, 1.982)	0.105	1.565 (1.084, 2.259)	0.017
临床疗效	1.890 (1.252, 2.853)	0.002	1.842 (1.236, 2.746)	0.003	1.986 (1.337, 2.951)	0.001



注: a为TNM分期Ⅱ期, b为TNM分期临床Ⅲ期, c为临床疗效CR, d为临床疗效为PR+SD, e为NRS 2002评分<3分, f为NRS 2002评分≥3分。

图3 不同分层的联合巩固化疗组与单纯同步放化疗组患者OS的Kaplan-Meier生存曲线

Figure 3 Kaplan-Meier survival curves for OS in different stratified combined consolidation chemotherapy group and simple CCRT group

结束后的强化治疗方式,意在继续发挥化疗药物对亚临床病灶的细胞毒作用,清除血液中残留肿瘤细胞,从而达到进一步控制原发肿瘤,减少远处转移的目的。多项回顾性研究也报道了巩固化疗所带来的生存获益: XIA等^[20]一项回顾性研究纳入了186例接受根治性同步放化疗的不可手术食管癌患者,结果显示同步放化疗后接受巩固化疗患者的3年总生存率为42.5%,优于单纯同步放化疗患者的29.5%。LIN等^[21]分析了368例行根治性同步放化疗的局部晚期食管鳞状细胞癌患者,结果显示巩固化疗较未行巩固化疗可显著降低患者死亡风险。但同时部分研究的阴性结果也对巩固化疗提高食管鳞状细胞癌患者生存的观点提出了质疑和挑战,如LIU等^[22]报道了244例行同步放化疗的食管鳞状细胞癌患者,接受巩固化疗患者与未接受巩固化疗患者中位OS时间分别为34.0和30.0个月,两组差异无统计学意义。CHEN等^[23]对Ⅱ~Ⅲ期食管鳞状细胞癌患者的预后进行分析,结果表明相较于单纯同步放化疗,接受后续巩固化疗并未延长患者的无进展生存期及OS。针对这种情况,本研究团队对本中心接受根治性同步放化疗的223例临床Ⅱ~Ⅲ期食管鳞状细胞癌患者进行回顾性分析,结果显示两组总生存率比较,差异无统计学意义,表明巩固化疗不是OS的独立影响因素。这些研究结果的差异可能归因于不同医疗研究中心之间的异质性,包括纳入患者临床分期、放化疗方案、营养状态等不同。随着免疫治疗时代到来,免疫检查点抑制剂作为巩固治疗手段在局部晚期非小细胞肺癌的治疗中取得较好的预后^[24],而联合放化疗一线治疗局部晚期食管鳞状细胞

癌患者的初步研究结果也表现出较好的疗效患者耐受良好^[25-26],加之巩固化疗对预后影响的差异性结果,因此包括美国国家综合癌症网络(NCCN)肿瘤临床实践指南^[27]在内的多项临床指南均未将巩固化疗纳入局部晚期食管癌的标准治疗方案,后续需要开展证据级别更高的多中心、前瞻性对照研究来明确巩固化疗的价值。

根治性放化疗后病变CR被认为是食管癌患者预后良好的一项重要标志^[28],本研究同样显示近期临床疗效为CR是患者远期生存的独立影响因素。本研究依据临床疗效、肿瘤TNM分期等因素对患者生存的影响因素进行分层分析,结果发现放化疗后疗效为CR的患者更能从巩固化疗中获益,这说明对于放化疗敏感性好、肿瘤负荷快速下降的食管癌患者行进一步强化化疗药物治疗可能有助于提高肿瘤控制,改善患者预后生存。而对于初始放化疗不敏感的患者即使继续应用全身化疗仍不能获益,反而会增加额外的毒副作用,可能需要寻找新的治疗方案如免疫治疗、靶向治疗等来改善患者预后。基于以上研究结果,后续对巩固化疗的可能获益人群研究可能需要从分子生物学层面建立相关预测获益模型来进行更加精细化、个体化的探索 and 选择。

近年来,肿瘤患者的营养状况问题愈发引起临床的重视。对于局部晚期食管癌患者,由于较为明显的进食梗阻及肿瘤消耗等原因,部分患者治疗前已存在营养不良,而营养不良会降低肿瘤组织对放化疗的敏感性,增加治疗相关毒副作用,导致患者不良预后^[29]。因此,选择稳定、可靠的营养风险筛查工具并在放化疗开始前准确评估患者营养状况至关重要。NRS 2002是欧洲肠

内肠外营养学会提出的一项营养风险筛查工具,已经证实对多种恶性肿瘤预后有明确的指示作用^[30-32],但关于其与接受根治性同步放化疗的局部晚期食管癌患者预后相关性研究相对较少。WANG等^[33]应用NRS 2002评估97例行根治性放化疗的食管癌患者的营养状况,结果显示治疗前营养状况正常的71例患者中位OS为45.8个月,高于存在营养不良风险的26例患者的30.0个月,差异有统计学意义。本研究纳入的223例患者均接受根治性同步放化疗,由于治疗强度大,要求纳入病例一般状况较好,但应用NRS 2002评估后仍有22.9%(51/223)的患者存在营养不良风险。同样,本研究显示NRS 2002评分<3分即营养状况正常患者预后生存显著优于NRS 2002评分≥3分即营养不良患者,中位OS分别为41.8个月和23.7个月,且NRS 2002评分为OS的独立影响因素,与上述研究结果一致。另外,关于巩固化疗对患者预后影响的分层分析中,本研究团队发现接受巩固化疗的患者仅在NRS 2002评分<3分的亚组中OS优于单纯同步放化疗组,而在NRS 2002评分≥3分的亚组中两组患者OS未见差异,这说明营养状况良好,可以耐受同步放化疗及后续巩固化疗所引起的放化疗毒性,才能真正发挥巩固化疗所带来的生存获益。这也说明NRS 2002作为营养风险筛查工具不仅能准确反映局部晚期食管癌患者的营养状况,显著预测患者预后,同时作为一项客观指标为患者临床治疗方案的决策提供参考。

本研究存在一定的局限性:首先,作为单中心回顾性研究,虽然两组患者临床资料均衡,但仍不排除存在混杂因素的干扰以及病例选择偏倚;其次,缺乏对患者生活质量及放化疗毒副作用的记录和分析,这可能对患者选择巩固化疗产生影响;最后,由于是非手术治疗患者,应用CT、造影等影像学检查对于患者分期及临床疗效评估的准确性有一定的影响。

综上所述,巩固化疗并未改善临床II~III期食管鳞状细胞癌患者根治性同步放化疗后的预后生存,但对于临床分期偏早、病变缓解良好以及营养状况良好的患者,巩固化疗可能带来一定的生存获益,今后需要开展多中心前瞻性随机对照研究来进一步探讨巩固化疗的作用与价值。NRS 2002作为营养风险筛查工具对局部晚期食管癌患者放化疗后的长期生存有显著的预测价值。

作者贡献: 闫可、祝淑钗提出研究思路,设计研究方案并由闫可负责撰写论文;魏苑怡、李曙光、董静、杨洁负责收集整理病例资料和随访;么伟楠、王晓斌、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] ZHU H P, LU X L, JIANG J, et al. Radiotherapy combined with concurrent nedaplatin-based chemotherapy for stage II-III esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Dose Response*, 2022, 20(1): 15593258221076720. DOI: 10.1177/15593258221076720.
- [3] LI C, TAN L J, LIU X, et al. Concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma in the era of intensity modulated radiotherapy: a propensity score-matched analysis [J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(12): 1831-1840. DOI: 10.1111/1759-7714.13971.
- [4] DENG W Z, ZHANG X Y, SU J W, et al. Efficacy and safety of simultaneous integrated boost intensity-modulation radiation therapy combined with systematic and standardized management for esophageal cancer [J]. *Front Surg*, 2022, 9: 905678. DOI: 10.3389/fsurg.2022.905678.
- [5] 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.
- [6] ZHANG A D, SU X H, SHI G F, et al. Survival comparison of three-dimensional radiotherapy alone vs. chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Arch Med Res*, 2020, 51(5): 419-428. DOI: 10.1016/j.arcmed.2020.04.013.
- [7] XIA X J, LIU Z Y, QIN Q, et al. Long-term survival in nonsurgical esophageal cancer patients who received consolidation chemotherapy compared with patients who received concurrent chemoradiotherapy alone: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Oncol*, 2021, 10: 604657. DOI: 10.3389/fonc.2020.604657.
- [8] MARTIN J T. Consolidation therapy in esophageal cancer [J]. *Surg Clin North Am*, 2021, 101(3): 483-488. DOI: 10.1016/j.suc.2021.03.009.
- [9] LI Y P, LUO H C, YE B, et al. Prognostic value of nutritional and inflammatory indicators in females with esophageal squamous cell cancer: a propensity score matching study [J]. *Front Genet*, 2022, 13: 1026685. DOI: 10.3389/fgene.2022.1026685.
- [10] QIAN J C, SI Y J, ZHOU K, et al. Sarcopenia is associated with prognosis in patients with esophageal squamous cell cancer after radiotherapy or chemoradiotherapy [J]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22(1): 211. DOI: 10.1186/s12876-022-02296-9.
- [11] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2010.03.001.
- [12] 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.

- [13] KONDRUP J, RASMUSSEN H H, HAMBERG O, et al. Nutritional risk screening (NRS 2002) : a new method based on an analysis of controlled clinical trials [J]. *Clin Nutr*, 2003, 22 (3) : 321-336. DOI: 10.1016/s0261-5614(02)00214-5.
- [14] CHOI H C, KIM J H, KIM H S, et al. Comparison of the RECIST 1.0 and RECIST 1.1 in non-small cell lung cancer treated with cytotoxic chemotherapy [J]. *J Cancer*, 2015, 6 (7) : 652-657. DOI: 10.7150/jca.11794.
- [15] KUBO K, WADASAKI K, SHINOZAKI K. Treatment outcomes according to the macroscopic tumor type in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma treated by chemoradiotherapy [J]. *Jpn J Radiol*, 2019, 37 (4) : 341-349. DOI: 10.1007/s11604-019-00814-6.
- [16] XIAO L L, CZITO B G, PANG Q S, et al. Do higher radiation doses with concurrent chemotherapy in the definitive treatment of esophageal cancer improve outcomes? A meta-analysis and systematic review [J]. *J Cancer*, 2020, 11 (15) : 4605-4613. DOI: 10.7150/jca.44447.
- [17] YOU J, ZHU S C, LI J C, et al. High-dose versus standard-dose intensity-modulated radiotherapy with concurrent paclitaxel plus carboplatin for patients with thoracic esophageal squamous cell carcinoma: a randomized, multicenter, open-label, phase 3 superiority trial [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2023, 115 (5) : 1129-1137. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2022.11.006.
- [18] WANG H S, SONG C Y, ZHAO X H, et al. The role of involved field irradiation versus elective nodal irradiation in definitive radiotherapy or chemoradiotherapy for esophageal cancer- a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1034656. DOI: 10.3389/fonc.2022.1034656.
- [19] KUMAR D, DEY T, KHOSLA D, et al. Comparative analyses of paclitaxel/carboplatin with cisplatin/5-fluorouracil-based chemoradiation in locally advanced inoperable upper and middle third esophageal cancer: a randomized prospective pilot study [J]. *J Cancer Res Ther*, 2022, 18 (3) : 747-753. DOI: 10.4103/jert.jert_100_21.
- [20] XIA X J, WU M X, GAO Q, et al. Consolidation chemotherapy rather than induction chemotherapy can prolong the survival rate of inoperable esophageal cancer patients who received concurrent chemoradiotherapy [J]. *Curr Oncol*, 2022, 29 (9) : 6342-6349. DOI: 10.3390/currenol29090499.
- [21] LIN C Y, LIEN M Y, CHEN C C, et al. Consolidative chemotherapy after definitive concurrent chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma patients: a population based cohort study [J]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22 (1) : 1-13. DOI: 10.1186/s12876-022-02464-x.
- [22] LIU A, WANG Y L, WANG X, et al. Short-term response might influence the treatment-related benefit of adjuvant chemotherapy after concurrent chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma patients [J]. *Radiat Oncol*, 2021, 16 (1) : 195. DOI: 10.1186/s13014-021-01921-3.
- [23] CHEN Y S, GUO L Y, CHENG X Y, et al. With or without consolidation chemotherapy using cisplatin/5-FU after concurrent chemoradiotherapy in stage II - III squamous cell carcinoma of the esophagus: a propensity score-matched analysis [J]. *Radiother Oncol*, 2018, 129 (1) : 154-160. DOI: 10.1016/j.radonc.2017.10.031.
- [24] GIRARD N, BAR J, GARRIDO P, et al. Treatment characteristics and real-world progression-free survival in patients with unresectable stage III NSCLC who received durvalumab after chemoradiotherapy: findings from the PACIFIC-R study [J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18 (2) : 181-193. DOI: 10.1016/j.jtho.2022.10.003.
- [25] PARK S, OH D, CHOI Y L, et al. Durvalumab and tremelimumab with definitive chemoradiotherapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer*, 2022, 128 (11) : 2148-2158. DOI: 10.1002/encr.34176.
- [26] ZHANG W C, YAN C H, ZHANG T, et al. Addition of camrelizumab to docetaxel, cisplatin, and radiation therapy in patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: a phase 1b study [J]. *Oncoimmunology*, 2021, 10 (1) : 1971418. DOI: 10.1080/2162402X.2021.1971418.
- [27] AJANI J A, D'AMICO T A, BENTREM D J, et al. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 2.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2023, 21 (4) : 393-422. DOI: 10.6004/jncn.2023.0019.
- [28] MORI K, SUGAWARA K, AIKOU S, et al. Esophageal cancer patients' survival after complete response to definitive chemoradiotherapy: a retrospective analysis [J]. *Esophagus*, 2021, 18 (3) : 629-637. DOI: 10.1007/s10388-021-00817-1.
- [29] CAO J J, XU H X, LI W, et al. Nutritional assessment and risk factors associated to malnutrition in patients with esophageal cancer [J]. *Curr Probl Cancer*, 2021, 45 (1) : 100638. DOI: 10.1016/j.currenprobcancer.2020.100638.
- [30] RUAN X L, WANG X N, ZHANG Q, et al. The performance of three nutritional tools varied in colorectal cancer patients: a retrospective analysis [J]. *J Clin Epidemiol*, 2022, 149: 12-22. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2022.04.026.
- [31] NOH J H, NA H K, KIM Y H, et al. Influence of preoperative nutritional status on patients who undergo upfront surgery for esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Nutr Cancer*, 2022, 74 (8) : 2910-2919. DOI: 10.1080/01635581.2022.2042573.
- [32] CHEN X X. A novel nomogram based on the nutritional risk screening 2002 score to predict survival in hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization [J]. *Nutr Hosp*, 2022, 39 (4) : 835-842. DOI: 10.20960/nh.03983.
- [33] WANG J, YU B Q, YE Y J, et al. Predictive value of nutritional risk screening 2002 and prognostic nutritional index for esophageal cancer patients undergoing definitive radiochemotherapy [J]. *Nutr Cancer*, 2018, 70 (6) : 879-885. DOI: 10.1080/01635581.2018.1470656.

(收稿日期: 2023-03-08; 修回日期: 2023-05-23)

(本文编辑: 邹琳)