

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2026.01.017

✦ 临床医学研究 ✦

寡转移性食管鳞癌化免治疗联合放疗的最佳时序及预后影响因素

徐甜, 皈燕

(川北医学院附属医院肿瘤科, 四川 南充 637000)

【摘要】目的: 探讨寡转移性食管鳞癌化免治疗联合放疗的最佳时序及预后影响因素。**方法:** 选取 71 例接受化免治疗联合放疗治疗的寡转移性食管鳞癌患者为研究对象。根据化免治疗时间不同分为先放疗组(化免治疗前接受放疗, $n=21$)、同步放疗组(化免治疗开始 4 个周期内接受放疗, $n=29$)及序贯放疗组(化免治疗开始 4 个周期后接受放疗, $n=21$), 比较三组患者临床疗效[疾病控制率(DCR)、无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)]及不良反应发生情况; 根据中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)分为低 NLR 组($NLR < 2.33$, $n=32$)和高 NLR 组($NLR > 2.33$, $n=39$), 比较两组患者 OS; 单因素及多因素 Cox 分析影响寡转移性食管癌患者预后的因素。**结果:** 先放疗组、同步放疗组、序贯放疗组患者 DCR 比较, 差异无统计学意义($33.3\% vs. 44.8\% vs. 52.4\%$, $P > 0.05$); 中位 PFS 比较, 差异无统计学意义(11.9 个月 $vs. 17.6$ 个月 $vs. 17.5$ 个月, $P > 0.05$); 中位 OS 比较, 差异有统计学意义 [18.4 个月 ($95\%CI: 13.1 \sim 23.7$) $vs.$ 21.7 个月 ($95\%CI: 17.8 \sim 25.7$) $vs.$ 16.5 个月 ($95\%CI: 9.9 \sim 23.1$), $P < 0.05$]。同步放疗组患者 OS 优于序贯放疗组 ($P < 0.05$)。患者对治疗相关不良反应均可耐受, 毒副反应多为 1~2 级, 包括骨髓抑制、肺炎、肝肾功能异常等, 三组患者毒性反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。低 NLR 组和高 NLR 组患者 OS 比较, 差异有统计学意义 [23.3 个月 ($95\%CI: 19.6 \sim 27.0$) $vs.$ 16.6 个月 ($95\%CI: 15.1 \sim 18.1$), $P < 0.05$]。单因素及多因素 COX 分析显示, NLR 是影响寡转移性食管癌患者预后的独立因素 ($HR = 4.17$, $95\%CI: 2.17 \sim 8.00$, $P < 0.05$)。**结论:** 化免治疗寡转移性食管鳞癌患者, 在化免治疗四周内加入放疗(即化免治疗同步放疗)可延长患者 OS 且不增加治疗相关不良反应。NLR 可作为寡转移性食管癌患者化免联合放疗的预后标志物, 治疗前高 NLR 提示预后不良。

【关键词】 食管鳞癌; 寡转移; 免疫治疗; 全身治疗; 放疗; 最佳时间

【中图分类号】 R735.1 **【文献标志码】** A

Preliminary exploration of the optimal timing of chemoimmunotherapy combined with radiotherapy for oligometastatic esophageal squamous carcinoma and analysis of prognostic influencing factors

XU Tian¹, GUI Yan¹

(Department of Oncology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To explore the optimal timing of chemoimmunotherapy combined with radiotherapy for oligometastatic esophageal squamous carcinoma and analyze the prognostic factors. **Methods:** 71 patients with oligometastatic esophageal squamous carcinoma who received chemoimmunotherapy combined with radiotherapy were selected as research subjects, and were divided into the first radiotherapy group (receiving radiotherapy before chemoimmunotherapy, $n=21$), the synchronous radiotherapy group (receiving radiotherapy within four cycles of the start of chemoimmunotherapy, $n=29$) and the sequential radiotherapy group (receiving radiotherapy after four cycles of the start of chemoimmunotherapy, $n=21$) according to the different times of chemoimmunotherapy. The clinical efficacy [disease control rate (DCR), progression free survival (PFS), overall survival (OS)] and incidence of adverse reactions were compared among the three groups. According to the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), patients were divided into a low NLR group ($NLR < 2.33$, $n=32$) and a high NLR group ($NLR > 2.33$, $n=39$), and their overall survival (OS) was compared between the two groups. Univariate and multivariate Cox analyses were conducted to identify factors affecting the prognosis of patients with oligometastatic esophageal cancer. **Results:** The DCR for the pre-radiotherapy group, concurrent radiotherapy group, and sequential radiotherapy group were 33.3% , 44.8% , and

基金项目: 四川省南充市市校合作自由探索项目(20SXQT0071)

作者简介: 徐甜(2000—), 女, 硕士研究生。E-mail:18078919825@163.com

通讯作者: 皈燕。E-mail:15882618827@163.com

52.4%, respectively. There was no statistically significant difference in DCR among the three groups ($P > 0.05$). The median PFS for the first radiotherapy group, concurrent radiotherapy group, and sequential radiotherapy group were 11.9, 17.6, and 17.5 months, respectively, with no statistically significant difference among the three groups ($P > 0.05$). The median OS for the radiotherapy-first group, concurrent radiotherapy group, and sequential radiotherapy group was 18.4 months (95% CI: 13.1~23.7), 21.7 months (95% CI: 17.8~25.7), and 16.5 months (95% CI: 9.9~23.1), respectively. The differences in OS among the three groups were statistically significant ($P < 0.05$). The OS of the concurrent radiotherapy group was superior to that of the sequential radiotherapy group ($P < 0.05$). All treatment-related adverse reactions were tolerable, with most being Grade 1~2, including bone marrow suppression, pneumonia, liver and kidney dysfunction, etc. There was no statistically significant difference in the incidence of toxic reactions among the three groups ($P > 0.05$). The OS for the low NLR group and the high NLR group was 23.3 months (95% CI: 19.6~27) and 16.6 months (95% CI: 15.1~18.1), respectively ($P < 0.05$). Both univariate and multivariate analyses indicated that NLR was an independent prognostic factor for patients with oligometastatic esophageal cancer ($HR = 4.17, 95\% CI: 2.17 \sim 8.00, P < 0.05$). **Conclusion:** Chemoimmunotherapy for patients with oligometastatic esophageal squamous carcinoma and the addition of radiotherapy within a four-week period of chemoimmunotherapy (i. e., chemoimmunotherapy concurrent with radiotherapy) prolongs patient OS without increasing treatment-related adverse effects. NLR is a prognostic marker for chemoimmunotherapy combined with radiotherapy in patients with oligometastatic esophageal cancer, and a high NLR prior to treatment suggests a poor prognosis.

【Key words】 Esophageal squamous carcinoma; Oligometastasis; Immunotherapy; Systemic therapy; Radiotherapy; Optimal timing

据全国癌症报告显示,食道癌在 2022 年癌症发病率居第七位,是癌症相关死亡的第五大常见原因^[1]。食管癌发病隐匿,大多数患者确诊时已为局部晚期或存在远处转移,使用指南一线推荐治疗方案,其中位总生存期(OS)也仅能达到 12.4~17.2 个月^[2]。而寡转移性食管癌被认为是介于局部转移性疾病和广泛转移性疾病之间的过渡阶段^[3],且患者精算生存率 3 年约为 59.5%,5 年约为 51.7%^[4]。目前被广泛采用的食管鳞癌寡转移定义为 ≤ 3 个器官内 ≤ 5 个转移灶^[5-7]。目前指南对寡转移性食管癌的治疗方案尚无明确推荐,但大量研究^[8-10]表明,局部联合化学联合免疫治疗(化免治疗)对寡转移性食管癌患者获益。《欧洲寡转移食管胃癌临床实践指南》也推荐放疗联合化免治疗寡转移性食管鳞癌患者^[11],但对放疗最佳时序目前尚无明确推荐。本研究旨在探讨寡转移性食管鳞癌化免治疗联合放疗的最佳时序及预后影响因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月 1 日至 2024 年 10 月 30 日川北医学院附属医院收治的 71 例寡转移性食管鳞癌患者为研究对象,根据化免治疗时间不同分为先放疗组($n=21$)、同步放疗组($n=29$)和序贯放疗组($n=21$);根据中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)分为低 NLR 组($NLR < 2.33, n=32$)和高 NLR 组($NLR > 2.33, n=39$)。本研究经医院医学伦理委员会审批,患者及其家属知情同意。先放疗组、同步放疗组及序贯放疗组患者一般资料比较,差异无统

计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 先放疗组、同步放疗组及序贯放疗组患者一般资料比较[n(%)]

资料	先放疗组($n=21$)	同步放疗组($n=29$)	序贯放疗组($n=21$)	χ^2 值	P 值
性别				5.015	0.081
男	17(80.95)	15(51.72)	15(71.43)		
女	4(19.05)	14(48.28)	6(28.57)		
年龄(岁)				2.046	0.359
<60	5(23.81)	8(27.59)	9(42.86)		
≥ 60	16(76.19)	21(72.41)	12(57.14)		
ECOG 评分(分)				2.093	0.351
0	3(14.29)	7(24.14)	7(33.33)		
1~2	18(85.71)	22(75.86)	14(66.67)		
肿瘤位置				7.113	0.130
食管上段	3(14.29)	1(3.45)	4(19.05)		
食管中段	13(61.90)	21(72.41)	8(38.09)		
食管下段	5(23.81)	7(24.14)	9(42.86)		
寡转移类型				3.732	0.155
同时性	8(38.10)	17(58.62)	7(33.33)		
异时性	13(61.90)	12(41.38)	14(66.67)		
转移器官数量(个)				0.806	0.938
1	17(80.95)	21(72.41)	15(71.43)		
2	3(14.29)	6(20.69)	5(23.81)		
3	1(4.76)	2(6.90)	1(4.76)		
转移灶数量(个)				3.121	0.210
≤ 3	17(80.95)	19(65.52)	18(85.71)		
> 3	4(19.05)	10(34.48)	3(14.29)		
放疗部位				5.202	0.074
原发灶	7(33.33)	17(58.62)	14(66.67)		
寡转移灶	14(66.67)	12(41.38)	7(33.33)		
进行维持治疗	7(33.33)	10(34.48)	9(42.86)	0.507	0.776

纳入标准:(1)经组织学确诊的食管鳞癌,MRI、CT、PET-CT等影像学检查临床分期IV期(AJCC分期);(2)寡转移:符合ESTRO-EORTC联合专家共识定义的9类寡转移患者,且转移灶个数 ≤ 5 个,转移器官 ≤ 3 个;(3)美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分0~2分;(4)原发性寡转移食管鳞癌接受化疗联合免疫治疗 ≥ 4 周期,针对食管癌原发病灶行放疗(IMRT,50GY-60GY)/转移灶放疗(IMRT/SBRT,27GY-60GY);(5)异时性寡转移性食管鳞癌接受化疗联合免疫治疗 ≥ 4 周期,转移灶放疗(IMRT/SBRT 27GY-60GY),如食管局部复发可行再程放疗。排除标准:(1)5年内明确诊断有第二原发肿瘤;(2)临床资料缺失、失访;(3)未完整接受 ≥ 4 周期化免治疗或未接受全程放疗;(4)合并严重的基础疾病如高血压、心脏病、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病等。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 先放疗组患者化免治疗前接受放疗;同步放疗组患者化免治疗开始4个周期内接受放疗;序贯放疗组患者化免治疗开始4个周期后接受放疗。(1)化免治疗方案:针对寡转移性食管癌,专家共识推荐一线治疗方案为免疫治疗联合化疗,可采用帕博利珠单抗、卡瑞利珠单抗、纳武利尤单抗、特瑞普利单抗、替雷利珠单抗、信迪利单抗、斯鲁利单抗、舒格利单抗,化疗采用铂类(顺铂/奈达铂)+紫杉醇/氟尿嘧啶类(5-FU或卡培他滨),以顺铂/奈达铂联合紫杉醇或顺铂/奈达铂联合氟尿嘧啶类(5-FU或卡培他滨)方案为主,免疫治疗药物以替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗、信迪利单抗为主。(2)放疗方案:食管原发病灶采用常规分割调强治疗模式(IMRT),总剂量50.4~60 Gy。寡转移病灶均采用常规分割调强治疗模式(IMRT),常用的分割模式为肺转移灶(60 Gy/15)Fx、骨转移灶20~30 Gy/(5~10)Fx、脑转移灶30~52.5 Gy/(10~15)Fx、肝转移灶48 Gy/12 Fx、肾转移灶30 Gy/10 Fx、淋巴结转移灶50~60 Gy/(25~30)Fx,可结合患者状况酌情增减照射剂量,只要患者能耐受,应尽可能对所有转移灶进行放疗。

1.2.2 NLR高低判定标准 经受试者工作特征(ROC)曲线分析,PFS和OS的中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)的曲线下面积(AUC)分别为0.447($P=0.444$)、0.723($P=0.007$);OS和PFS的NLR最佳临界值分别为2.33和1.95。因NLR无法在统计学上区分PFS,故选择2.33的临界值

作为标准,NLR >2.33 被定义为高NLR,NLR ≤ 2.33 被定义为低NLR。

1.3 观察指标

(1)临床疗效:包括疾病控制情况、无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)。其中疾病控制情况包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD),疾病控制率(DCR)=(CR+PR+SD)例数/总例数 $\times 100\%$;PFS定义为确诊寡转移首次治疗开始到疾病进展或末次随访;OS定义为确诊寡转移至死亡或末次随访。(2)低NLR组和高NLR患者生存情况。(3)影响寡转移性食管癌患者预后的因素。(4)不良反应发生情况:包括骨髓抑制、肺炎、肝肾功能异常等。

1.4 统计学分析

采用SPSS 27.0软件对数据进行处理与分析。计数资料[$n(\%)$]表示,组间比较均行独立样本 χ^2 检验;生存分析采用Kaplan-Meier法分析,行Log-Rank检验;影响因素采用单因素和多因素Cox回归分析比例风险回归模型进行单变量和多变量分析以确定预后预测因子。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 先放疗组、同步放疗组及序贯放疗组患者临床疗效比较

本研究随访截至到2025年2月,中位随访时间为21个月(95%CI:16.92~25.08个月)。先放疗组、同步放疗组及序贯放疗组患者DCR分别为33.3%、44.8%、52.4%,三组患者DCR比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.576$, $P=0.455$);中位PFS分别为11.9个月(95%CI:8.45~15.34)、17.6个月(95%CI:12.76~22.44)、17.5个月(95%CI:13.36~21.64),三组患者PFS比较,差异无统计学意义($P=0.098$);中位OS分别为18.4个月(95%CI:13.1~23.7)、21.7个月(95%CI:17.8~25.7)、16.5个月(95%CI:9.9~23.1),三组患者OS比较,差异有统计学意义($P=0.035$)。同步放疗组OS优于序贯放疗组($P=0.007$),经Bonferroni校正($\alpha^*=0.0167$),先放疗组患者与同步放疗组、同步放疗组患者与序贯放疗组的生存比较,差异有统计学意义($P=0.379$ 、 0.007),而先放疗组患者与序贯放疗组比较,差异无统计学意义($P=0.190$)。同时性寡转移患者中,序贯放疗组生存差于先放疗组与同步放疗组($P<0.05$);异时性寡转移患者中,三组间比较,差异无统计学意义($P>$

0.05)。见图 1、图 2 及表 2。

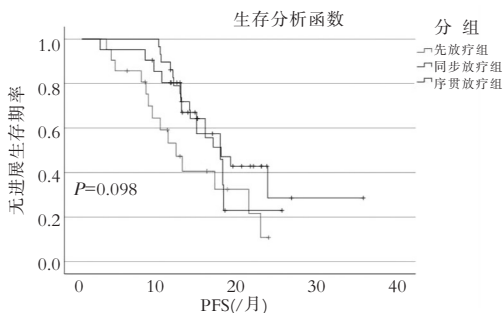


图 1 三组患者 DCR 曲线

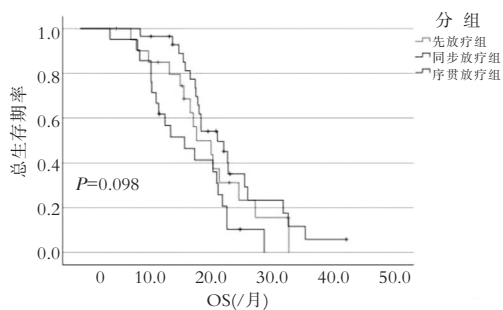


图 2 三组患者 OS 曲线

表 2 不同寡转移类型生存时间比较

分组	先放疗组		同步放疗组		序贯放疗组	
	χ^2 值	P 值	χ^2 值	P 值	χ^2 值	P 值
同时性						
先放疗组			0.061	0.806	5.946	0.15
同步放疗组	0.061	0.806			19.777	<0.001
异时性						
先放疗组			0.848	0.357	1.159	0.282
同步放疗组	0.848	0.357			0.085	0.770

采用 Log Rank 检验法检验比较组间差异,再经 Bonferroni 校正 ($\alpha=0.0167$),若 P 值小于设定水平,则认为组间生存时间差异有统计学意义。

2.2 低 NLR 组和高 NLR 患者生存情况比较

Kaplan-Meier 生存分析结果显示,低 NLR 组和高 NLR 组患者中位 OS 分别为 23.3 个月(95% CI: 19.6~27.0)和 16.6 个月(95% CI: 15.1~18.1),两组患者 OS 比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见图 3。

2.3 影响寡转移性食管癌患者预后的因素

单因素分析结果显示,性别、ECOG 评分、年龄、肿瘤位置、寡转移类型、是否维持治疗均与患者生存无关($P>0.05$);而 NLR 与患者生存相关($P<0.05$)。根据单因素分析结果,将 $P<0.2$ 的变量(年龄、肿瘤位置、寡转移类型、NLR)纳入 Cox 多因素模型分析,结果显示,NLR 是寡转移性食管癌患者的独立预后因素($P<0.05$)。见表 3。

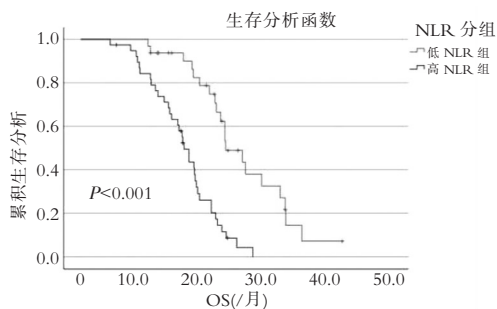


图 3 低 NLR 组和高 NLR 组患者 OS 曲线

表 3 影响寡转移性食管癌患者预后的因素

因素	单因素分析			多因素分析		
	P 值	HR 值	95%CI	P 值	HR 值	95%CI
性别	0.289	0.86	0.65~1.14			
ECOG 评分	0.428	0.78	0.43~1.43			
年龄	0.013	2.13	1.17~3.85	0.055	1.84	0.99~3.45
肿瘤位置	0.141	1.36	0.90~2.05	0.108	1.44	0.92~2.23
寡转移类型	0.088	0.61	(0.34~1.10)	0.245	0.70	0.38~1.28
维持治疗	0.345	1.15	(0.86~1.55)			
NLR	<0.001	0.24	(0.13~0.44)	<0.001	4.17	2.17~8.00

2.4 先放疗组、同步放疗组及序贯放疗组患者不良反应发生情况比较

患者对治疗相关不良反应均可耐受,毒副反应多为 1~2 级,包括骨髓抑制、肺炎、肝肾功能异常等,三组患者毒性反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

目前指南对于每个阶段的食管癌治疗模式均有推荐方案,但仍忽略了寡转移这一重要阶段。寡转移被认为是介于局限性原发灶与广泛转移间的过渡阶段,可能具有更惰性的生物学行为。寡转移性食管癌的预后较广泛转移者好,在标准的化免治疗模式中加入局部放疗可以增加患者的获益^[12]。

目前对于寡转移性非小细胞肺癌、寡转移性前列腺癌的研究^[13-14]显示,化免治疗联合局部治疗不增加相关不良反应的同时延长患者的生存。另一项针对寡转移性乳腺癌(OMBC)的研究^[15]也证明,化免治疗联合局部放疗组的 OMBC 患者比单独使用化免治疗组的患者具有更好的 PFS 和 OS。对于寡转移性食管癌,一项纳入 104 名患者的研究性、多中心、开放标签的 II 期随机临床试验(ESO-Shanghai 13)^[10]证明,全身和局部治疗组的中位无进展生存期为 15.3 个月,高于单独化免治疗组的 6.4 个月($HR=0.26, P<0.05$),且不会增加 ≥ 3 级治疗相关不良事件的发生率。

对于联合治疗增加疗效使患者获益,目前已有相关研究阐明其机制,总结以下三点:(1)免疫原性细胞死亡(ICD)与抗原释放,化疗与放疗能诱导肿瘤细胞发生 ICD,释放肿瘤相关抗原(TAAs)和损伤相关分子模式(DAMPs),激活树突状细胞(DCs)并增强抗原呈递能力,形成“原位疫苗”为免疫治疗提供靶点^[16]; (2)肿瘤微环境重塑,放疗优化肿瘤免疫微环境以及形成乏氧环境导致肿瘤细胞缺氧等,可增强肿瘤免疫治疗作用;而免疫检查点抑制剂(ICD)不仅可以通过释放 T 细胞攻击肿瘤细胞,还可以使肿瘤血管正常化来调节肿瘤微环境,进而增加放射敏感性^[17]; (3)远隔效应与全身免疫激活,放疗可通过释放 TAAs 和促炎因子,激活全身免疫反应,联合化疗及免疫治疗可增强全身抗肿瘤反应^[18]。但是对于化免治疗过程中加入局部放疗的时机,目前研究尚无明确定论。

本研究结果显示,在化免治疗时同步放疗使患者 OS 延长,可能原因如下:(1)化疗免疫治疗可初步缩小肿瘤负荷,降低免疫抑制,并激活 T 细胞克隆,为放疗创造免疫应答敏感状态,在免疫激活高峰期进行放疗,可最大化利用已活化的 T 细胞,增强局部和全身抗肿瘤效应;(2)化疗还可以清除免疫抑制细胞,免疫治疗解除 T 细胞耗竭,放疗释放抗原并激活炎症信号,三者形成正向循环;(3)联合治疗可促进肿瘤血管正常化,改善 T 细胞浸润,并维持长期免疫记忆,延长生存获益。进一步分层分析,寡转移类型可能是本研究的效应修饰因子,即同时性寡转移患者早介入放疗获益更大,同时性寡转移的肿瘤生物学特性可能导致对序贯放疗组方案耐药,而异时性寡转移因异质性强或治疗混杂因素抵消了组间差异。

既往研究^[19]表明,NLR 与肿瘤预后相关,例如一项针对免疫检查点抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌患者的研究中,治疗后高 NLR($P=0.004$)是较短 OS 的独立预后因素;另一项关于黑色素瘤的荟萃分析^[20]也证明,高 NLR 可能与黑色素瘤患者预后较差有关,与本研究结果相符。这可能与肿瘤微环境中中性粒细胞及淋巴细胞的功能相关,中性粒细胞在促进肿瘤发展过程中,在迁移、免疫抑制、促血管生成等环节中均发挥着作用^[21-23]。Fridlender 等^[24]研究发现,阻断 TGF- β 受体可募集中性粒细胞至肿瘤微环境,促进肿瘤进展,提示中性粒细胞计数或可作为肿瘤标志物。Cui 等^[25]研究证实,食管癌患者 $\gamma\delta$ T 细胞具有抗肿瘤活性。Jarosz-Biej 等^[26]研究指出,放疗会抑制 CD8+T 细胞浸润并激

活免疫抑制。衰老也会导致免疫功能下降^[27],且放疗导致的淋巴细胞减少与不良预后相关^[28]。这些综合因素可能最终导致治疗前高 NLR 提示患者更差的 OS。

本研究中,最常见的治疗相关不良反应多为 1~2 级,包括骨髓抑制、肝肾功能异常、放射性肺炎、甲状腺功能异常等常见毒副作用,三组患者毒性反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。既往相关研究也显示,化免治疗联合局部放疗与单纯化免治疗治疗相关不良反应发生率差异无统计学意义。在一项局限性非小细胞肺癌一线治疗后脑转移的回顾性研究^[29]中,联合治疗中 ≥ 3 级 AE 发生率相对高于单药治疗(12% vs. 4%, $P=0.269$),但组间比较,差异无统计学意义。ESO-Shanghai 13 试验和该 II 期放化免治疗一线治疗失败后寡转移性食管鳞癌试验均表明,放疗联合化免治疗是安全可行的,本研究结论与之相符。

综上,对于寡转移性食管鳞癌患者,在化免治疗 4 个周期内加入放疗(即化免治疗同步放疗)可在不增加治疗相关不良反应的同时延长患者 OS,其 DCR 也存在获益趋势。NLR 可作为寡转移性食管癌患者化免联合放疗的预后标志物,治疗前高 NLR 提示预后不良。但本研究样本量相对较小,原发灶及转移灶放疗剂量分割方案难以绝对同质化,下一步需要扩大样本量进行验证。

参考文献

- [1] 郑荣寿,陈茹,韩冰峰,等. 2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志,2024,46(3):221-231.
- [2] 王澜. 免疫治疗时代背景下放疗在晚期食管癌中的应用进展[J]. 肿瘤防治研究,2024,51(6):397-401.
- [3] Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases[J]. Journal of Clinical Oncology,1995,13(1):8-10.
- [4] Ohkura Y, Shindoh J, Ueno M, et al. Clinicopathologic characteristics of oligometastases from esophageal cancer and long-term outcomes of resection[J]. Annals of Surgical Oncology, 2020,27(3):651-659.
- [5] Wu L, Li B, Wan G, et al. Toripalimab plus chemotherapy and radiotherapy for treatment-naive advanced esophageal squamous cell carcinoma: a single-arm phase 2 trial[J]. Nature Communications,2024,15(1):7116.
- [6] Shi Z, Zhu X, Ke S, et al. Survival impact of concurrent chemoradiotherapy for elderly patients with synchronous oligometastatic esophageal squamous cell carcinoma: a propensity score matching and landmark analyses[J]. Radiotherapy and Oncology,2021,164:236-244.
- [7] Li B, Li W, Fan B, et al. Efficacy of radiotherapy in oligometastatic esophageal squamous cell cancer patients: new evidence

- from a retrospective study[J]. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2020, 108(3): e611.
- [8] Zhao W, Ke S, Cai X, *et al.* Radiotherapy plus camrelizumab and irinotecan for oligometastatic esophageal squamous cell carcinoma patients after first-line immunotherapy plus chemotherapy failure: an open-label, single-arm, phase II trial[J]. *Radiotherapy and Oncology*, 2023, 184: 109679.
- [9] Duan Y, Qin W, Yang L, *et al.* Safety and efficacy of concurrent or sequential radiotherapy plus (PD-1) inhibitors in oligometastatic esophageal cancer[J]. *Cancer Management and Research*, 2023, 15: 55—65.
- [10] Liu Q, Chen J, Lin Y, *et al.* Systemic therapy with or without local intervention for oligometastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESO-Shanghai 13): an open-label, randomised, phase 2 trial[J]. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2024, 9(1): 45—55.
- [11] 段晓峰, 王尚任, 岳杰, 等. 《欧洲寡转移食管胃癌临床实践指南》解读[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2025, 32(4): 463—468.
- [12] Harrow S, Palma DA, Olson R, *et al.* Stereotactic radiation for the comprehensive treatment of oligometastases (SABR-COMET): extended long-term outcomes[J]. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2022, 114(4): 611—616.
- [13] Kim KH, Yoon S, Ahn HK, *et al.* A multicenter two-arm, phase II trial assessing the safety and efficacy of first-line lazertinib and locally ablative radiotherapy in patients with synchronous oligo-metastatic EGFR-mutant non-small cell lung cancer (ABLATE, KCSG-LU21-11) [J]. *Clinical Lung Cancer*, 2022, 23(8): e536—e539.
- [14] 闫石. 寡转移性前列腺癌新辅助放疗联合内分泌治疗的前瞻性 I 期临床研究[D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2023.
- [15] Ma Y, Duan F, Zhuang Y, *et al.* Systemic therapy combined with locoregional therapy improved survival in oligometastatic breast cancer: a single-center retrospective cohort study[J]. *Journal of Oncology*, 2022, 2022: 7839041.
- [16] Zhu S, Zhang T, Zheng L, *et al.* Combination strategies to maximize the benefits of cancer immunotherapy[J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2021, 14(1): 156.
- [17] Wu L, Zhang Z, Bai M, *et al.* Radiation combined with immune checkpoint inhibitors for unresectable locally advanced non-small cell lung cancer: synergistic mechanisms, current state, challenges, and orientations[J]. *Cell Communication and Signaling*, 2023, 21(1): 119.
- [18] Mireștean CC, Iancu RI, Iancu DT. Radiotherapy and immunotherapy—a future partnership towards a new standard[J]. *Applied Sciences*, 2023, 13(9): 5643.
- [19] Olgun P, Diker O. Sixth-week immune-nutritional-inflammatory biomarkers: can they predict clinical outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors? [J]. *Current Oncology*, 2023, 30(12): 10539—10549.
- [20] Ou Y, Liang S, Gao Q, *et al.* Prognostic value of inflammatory markers NLR, PLR, LMR, dNLR, ANC in melanoma patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis and systematic review [J]. *Frontiers in Immunology*, 2024, 15: 1482746.
- [21] Okamoto M, Mizuno R, Kawada K, *et al.* Neutrophil extracellular traps promote metastases of colorectal cancers through activation of ERK signaling by releasing neutrophil elastase [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(2): 1118.
- [22] Hurt B, Schulick R, Edil B, *et al.* Cancer-promoting mechanisms of tumor-associated neutrophils[J]. *The American Journal of Surgery*, 2017, 214(5): 938—944.
- [23] Nozawa H, Chiu C, Hanahan D. Infiltrating neutrophils mediate the initial angiogenic switch in a mouse model of multistage carcinogenesis[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2006, 103(33): 12493—12498.
- [24] Fridlender ZG, Sun J, Kim S, *et al.* Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF-beta: “N1” versus “N2” TAN[J]. *Cancer Cell*, 2009, 16(3): 183—194.
- [25] Cui K, Hu S, Mei X, *et al.* Innate immune cells in the esophageal tumor microenvironment[J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 654731.
- [26] Jarosz-Biej M, Smolarczyk R, Cichoń T, *et al.* Tumor microenvironment as a “game changer” in cancer radiotherapy[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(13): 3212.
- [27] Presley CJ, Gomes F, Burd CE, *et al.* Immunotherapy in older adults with cancer[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2021, 39(19): 2115—2127.
- [28] Kroese TE, Jairam J, Ruurda JP, *et al.* Severe lymphopenia acquired during chemoradiotherapy for esophageal cancer: Incidence and external validation of a prediction model[J]. *Radiotherapy and Oncology*, 2021, 163: 192—198.
- [29] Gao X, Liu T, Fan M, *et al.* The therapeutic effect of radiotherapy combined with systemic therapy compared to radiotherapy alone in patients with simple brain metastasis after first-line treatment of limited-stage small cell lung cancer: a retrospective study[J]. *World Journal of Surgical Oncology*, 2024, 22(1): 89.

(收稿日期: 2025-08-06

修回日期: 2025-10-27)