

原发性食管小细胞癌临床特点及预后生存分析

全敏^{1,2}, 唐嘉源¹, 陈红²

Clinical Characteristics and Prognosis of Primary Esophageal Small Cell Carcinoma

QUAN Min^{1,2}, TANG Jiayuan¹, CHEN Hong²

1. School of Medical and Life Sciences, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China; 2. Department of Integrated Chinese and Western Medicine, Sichuan Clinical Research Center for Cancer, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, Affiliated Cancer Hospital of University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610042, China

Corresponding Author: CHEN Hong, E-mail: chenhongdr@163.com

Abstract: Objective To investigate the clinical characteristics and prognostic factors of the limited-stage disease (LD) and extensive-stage disease (ED) of primary esophageal small cell carcinoma (PESCC). **Methods** The clinical data and follow-up information of 72 patients with PESCC were retrospectively analyzed. Chi-square test was used to compare the baseline data of patients with LD and ED, Kaplan-Meier method was employed to draw the survival curve of both groups, and Log-rank test was employed to compare survival rates between groups. Univariate and multivariate Cox regression methods were used to analyze the factors affecting the overall survival (OS) of patients with LD and ED. **Results** A total of 49 patients with LD and 23 patients with ED were included in this study. The median survival time of patients with LD was 18.300 months and that of patients with ED was 10.903 months ($P=0.029$). Total protein (TP) value ($HR=0.890$, 95%CI: 0.805–0.983, $P=0.022$) and chemotherapy cycle number ($HR=0.388$, 95%CI: 0.187–0.807, $P=0.011$) were independent prognostic factors of patients with LD. Systemic immune-inflammation index (SII) ($HR=1.002$, 95%CI: 1.000–1.004, $P=0.007$) and C-reactive protein (CRP) ($HR=1.065$, 95%CI: 1.021–1.111, $P=0.004$) were independent prognostic factors of patients with ED. **Conclusion** The malignant degree of PESCC is high, and prognosis is poor. Patients with LD and ED have different prognostic factors. Total protein value and chemotherapy cycle are independent prognostic factors of patients with LD. SII and CRP are independent prognostic factors of patients with ED.

Key words: Primary esophageal small cell carcinoma; Limited-disease; Extensive-disease; Prognosis

Funding: Sichuan Province Administration of Traditional Chinese Medicine Science and Technology Research Special Topic (No. 2021MS399)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 目的 探讨局限性 (LD) 与广泛期 (ED) 原发性食管小细胞癌 (PESCC) 患者的临床特点及预后影响因素。**方法** 回顾性整理72例PESCC患者临床资料和随访信息。采用卡方检验比较LD与ED患者基线资料, Kaplan-Meier方法绘制二者生存曲线, 组间生存率比较采用Log-rank检验。单因素和多因素Cox回归方法分析影响LD与ED患者总生存期的因素。**结果** 49例LD患者和23例ED患者纳入本研究。LD与ED患者的中位生存期分别为18.300月与10.903月 ($P=0.029$)。总蛋白值 (TP) ($HR=0.890$, 95%CI: 0.805–0.983, $P=0.022$) 及化疗周期数 ($HR=0.388$, 95%CI: 0.187–0.807, $P=0.011$) 是LD患者预后独立影响因素; 全身免疫炎症指数 (SII) ($HR=1.002$, 95%CI: 1.000–1.004, $P=0.007$) 与C反应蛋白值 (CRP) ($HR=1.065$, 95%CI: 1.021–1.111, $P=0.004$) 是ED患者预后独立影响因素。**结论** PESCC

恶性程度高, 预后差。LD与ED的患者预后影响因素不同。总蛋白值及化疗周期是LD PESCC患者预后独立影响因素; 全身免疫炎症指数及C反应蛋白值是ED PESCC患者预后独立影响因素。

关键词: 原发性食管小细胞癌; 局限性; 广泛期; 预后

中图分类号: R735.1

开放科学(资源服务)

标识码(OSID):



收稿日期: 2024-06-20; 修回日期: 2024-08-26

基金项目: 四川省中医药管理局科技研究专项课题 (2021MS399)

作者单位: 1. 611137 成都, 成都中医药大学医学与生命科学学院; 2. 610042 成都, 四川省肿瘤临床医学研究中心, 四川省肿瘤医院 & 研究所, 四川省癌症防治中心, 电子科技大学附属肿瘤医院中西医结合科

通信作者: 陈红 (1976-), 女, 博士, 主任医师, 主要从事中西医结合治疗肿瘤的临床研究, E-mail: chenhongdr@163.com, ORCID: 0009-0009-6507-6739

作者简介: 全敏 (1999-), 女, 硕士在读, 住院医师, 主要从事消化道肿瘤的基础及临床研究, ORCID: 0009-0007-5935-3926

0 引言

原发性食管小细胞癌（Primary esophageal small cell carcinoma, PESCC）是一种相对罕见、进展迅速及侵袭性强的恶性肿瘤，早期易发生远处转移，常见转移部位有肝、肺、骨等^[1]。近年来，PESCC相关研究逐渐增多，治疗策略主要参考食管癌和小细胞肺癌及其他神经内分泌癌的方案。但是由于其恶性程度高、术前确诊率低，容易误诊，患者生存期仍不容乐观。目前国内外报道的PESCC患者中位生存时间分别为14.5~45.0个月和8.0~28.5个月^[2]。其5年总生存率为6.7%~18%，其发病部位常发生于食管中段或下段，中国人以中段多见，西方国家最常见于下段^[3-4]。本研究通过回顾性分析2014年1月—2023年4月就诊于四川省肿瘤医院的PESCC患者临床资料和随访信息，探讨其临床特点及影响预后的因素，为临床诊疗与鉴别高危患者提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析2014年1月至2023年4月间就诊于四川省肿瘤医院的PESCC患者临床资料。随访时间截至2024年3月，采用病例资料查询及电话随访统计患者的生存状况及总生存时间。总生存期（Overall survival, OS）定义为首次病理学确诊日期至患者死亡日期或随访截止日期。

纳入标准：（1）病理学诊断为PESCC患者；（2）年龄>18岁；（3）临床资料完整；（4）在四川省肿瘤医院接受过相关治疗。排除标准：（1）合并其他病理类型恶性肿瘤，如腺癌、鳞癌等；（2）食管胃结合部小细胞神经内分泌癌；（3）合并其他部位的恶性肿瘤；（4）失访患者。

1.2 临床资料收集

收集食管小细胞癌患者的基线资料，包括（1）基本信息：患者性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史、肿瘤家族史；（2）临床特征：首发症状、病理诊断结果及时间、VALSG分期、免疫组织化学结果、病灶长度、是否远处转移、是否淋巴结转移、治疗方式等。首次治疗前1周内最近一次血常规结果，包括中性粒细胞、淋巴细胞、血小板、单核细胞计数、C反应蛋白值（C-reactive protein, CRP）及生化结果中血清总蛋白值（Total protein, TP）、血清白蛋白值（Serum albumin, ALB）。计算中性粒细胞与淋巴细胞比值（Neutrophil lymphocyte ratio, NLR）、血小板与淋巴细胞比值（Platelet lymphocyte ratio, PLR）、全身免疫炎症指数（Syst-

ematic immune-inflammation index, SII）、预后营养指数（Prognostic nutritional index, PNI）四个指标。NLR定义为嗜中性粒细胞绝对值/淋巴细胞绝对值、PLR定义为血小板绝对值/淋巴细胞绝对值、SII定义为NLR×血小板绝对值、PNI定义为血清白蛋白值+5×外周血淋巴细胞绝对值。

1.3 统计学方法

应用SPSS26.0软件进行统计分析，生存期以月为单位，采用卡方检验比较局限期（Limited-stage disease, LD）与广泛期（Extensive-stage disease, ED）患者基线资料。Kaplan-Meier方法绘制二者生存曲线，组间生存率比较采用Log-rank检验。采用单因素Cox比例风险回归模型分析影响患者OS的临床因素，以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。将单因素分析中 $P<0.05$ 的因素纳入多因素Cox比例风险回归模型进一步分析影响生存的独立预后因素。

2 结果

2.1 患者临床资料

共收集133例2014年1月至2023年4月期间就诊于四川省肿瘤医院的原发性食管小细胞癌患者临床资料。根据纳入和排除标准，剔除了食管胃结合部5例；临床资料不全10例；合并其他病理类型13例；合并其他部位恶性肿瘤10例；合并高级别鳞状上皮内病变5例；病理诊断为食管神经内分泌癌未明确小细胞类型1例；失访8例；无任何治疗记录9例。最终纳入72例患者，其中LD患者49例，ED患者23例。72例患者中位随访时间为66.032月，中位总生存时间为14.742月，其中15例存活，57例死亡。病例筛选流程见图1。

2.2 患者基线资料比较

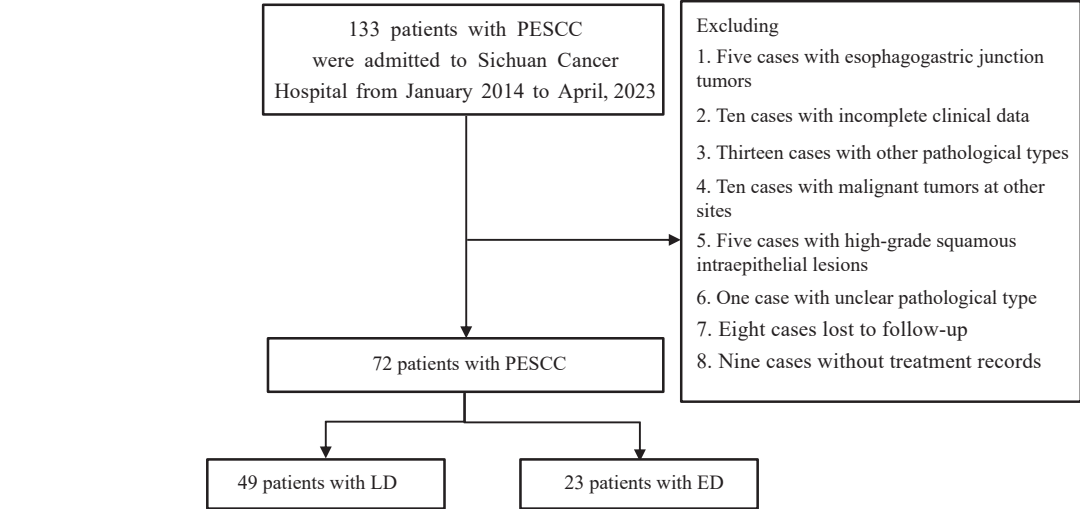
采用卡方检验比较LD与ED患者基线资料无统计学差异，两组间具有可比性，见表1。

2.3 患者一般连续性变量

72例原发性食管小细胞癌患者的年龄、BMI、病灶长度、血液学检测结果的连续性变量均值与标准差结果见表2。

2.4 LD与ED患者预后生存时间分析结果

采用Kaplan-Meier方法计算LD与ED患者中位生存期、平均生存期及绘制生存曲线，组间生存率比较采用Log-Rank检验。LD患者49例，中位生存期18.300月（95%CI: 12.953~23.647）；平均生存期35.913月（95%CI: 25.302~46.523）。ED患者23例，中位生存期10.903月（95%CI: 6.630~15.176）；平均生存期20.569月（95%CI: 10.256~30.882）。LD



PESCC: primary esophageal small cell carcinoma; LD: limited-stage disease; ED: extensive-stage disease.

图 1 纳入研究对象的筛选流程图

Figure 1 Diagram of screening for included subjects

表 1 LD与ED患者基线资料差异对比

Table 1 Comparison of baseline data between LD and ED patients

Variables	LD patients (n = 49)	ED patients (n = 23)	χ^2	P
Gender			0.421	0.421
Male	37	20		
Female	12	3		
Age(years)			2.500	0.114
<65	31	10		
≥65	18	13		
Smoking history			0.533	0.465
Yes	32	17		
No	17	6		
Drinking history			0.659	0.417
Yes	27	15		
No	22	8		
Family history			<0.001	0.992
Yes	8	3		
No	41	20		
BMI			0.827	0.363
<24	37	15		
≥24	12	8		
First symptom			0.125	0.723
Dysphagia	34	15		
Others	15	8		

Notes: BMI: body mass index; Others: hoarse, pain, neck mass, epigastric discomfort.

患者的中位生存期与平均生存期均明显长于ED患者 ($\chi^2=4.745$, $P=0.029$), 见图2。

2.5 影响LD与ED患者OS的Cox单因素生存分析

Cox单因素生存分析结果显示, 预后营养指数、总蛋白、化疗周期是影响LD患者OS的不良因素 ($P<0.05$); NLR、PLR、SII、CRP是影响ED患者OS的不良因素 ($P<0.05$), 见表3。

表 2 PESCC患者一般连续性变量统计描述

Table 2 Statistical description of general continuity variables in patients with PESCC

Variables	Mean value	Standard deviation
Age	64.39	7.734
BMI	22.74	3.234
Focal length	6.39	2.778
NEUT [#]	4.00	1.205
LYMPH [#]	1.59	0.657
PLT	193.74	61.699
Mono [#]	0.42	0.168
NLR	2.87	1.428
PLR	136.90	61.24
SII	557.75	372.882
PNI	45.744	9.366
CRP	7.24	13.497
TP	65.34	4.745
ALB	39.44	3.151

Notes: NEUT#: neutrophil count; LYMPH#: lymphocyte count; PLT: platelet count; MONO#: monocyte count; TP: total protein; ALB: serum albumin.

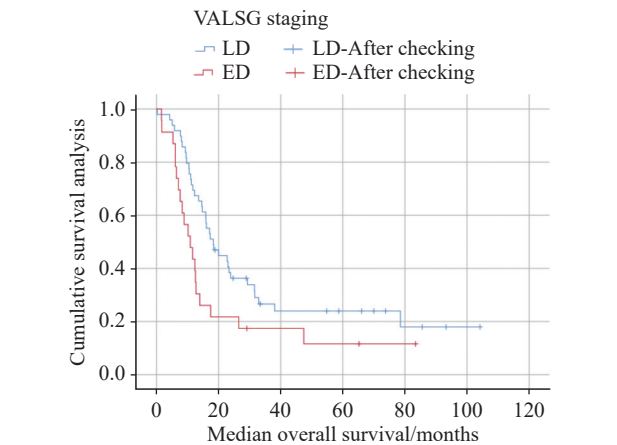


图 2 LD与ED患者生存曲线

Figure 2 Survival curves of LD and ED patients

表 3 LD与ED患者总生存期的Cox单因素生存分析
Table 3 Cox univariate survival analysis of overall survival of patients with LD and ED

Variables	LD patients			ED patients		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
Gender	1.160	0.527-2.551	0.713	0.840	0.240-2.935	0.785
Age	1.034	0.983-1.087	0.195	1.040	0.967-1.118	0.287
Smoking history	1.269	0.624-2.580	0.511	0.771	0.288-2.063	0.605
Drinking history	1.085	0.560-2.100	0.809	0.539	0.211-1.376	0.196
Family history	0.503	0.194-1.302	0.157	0.721	0.164-3.157	0.664
BMI	0.591	0.268-1.302	0.192	0.880	0.759-1.019	0.088
Focal length	1.039	0.927-1.165	0.509	0.954	0.830-1.097	0.507
NEUT [#]	0.899	0.663-1.219	0.494	1.469	0.875-2.464	0.146
LYMPH [#]	0.785	0.474-1.300	0.346	0.521	0.217-1.247	0.143
PLT	0.997	0.990-1.003	0.328	1.001	0.993-1.009	0.809
Mono [#]	0.871	0.129-5.897	0.888	1.115	0.040-30.957	0.949
NLR	1.016	0.815-1.266	0.887	1.819	1.216-2.719	0.004
PLR	1.001	0.995-1.006	0.853	1.011	1.003-1.019	0.009
SII	1.000	0.999-1.001	0.741	1.002	1.001-1.004	0.003
PNI	0.950	0.921-0.979	0.001	0.941	0.857-1.034	0.207
TP	0.915	0.849-0.987	0.022	1.029	0.926-1.142	0.597
ALB	0.937	0.847-1.037	0.209	0.942	0.794-1.119	0.497
CRP	1.020	0.974-1.068	0.395	1.059	1.009-1.112	0.021
Treatment mode*	0.934	0.490-1.782	0.836	-	-	-
Treatment mode**	0.503	0.247-1.024	0.058	0.800	0.331-1.033	0.620
Chemotherapy cycle	0.454	0.230-0.897	0.023	1.324	0.538-3.260	0.542

Notes: *: surgical vs. nonsurgical treatment; **: combination therapy vs. monotherapy; -: not applicable.

2.6 影响LD与ED患者OS的Cox多因素生存分析

Cox多因素回归分析结果显示，总蛋白值（ $HR=0.890$ ， $95\%CI: 0.805\sim0.983$ ， $P=0.022$ ）及化疗周期（ $HR=0.388$ ， $95\%CI: 0.187\sim0.807$ ， $P=0.011$ ）是影响LD患者OS的独立预后因素。其中总蛋白值与化疗周期是保护因素，总蛋白值越高，死亡的风险越小；化疗周期大于等于4的死亡风险是小于4周期的38.8%；SII（ $HR=1.002$ ， $95\%CI: 1.000\sim1.004$ ， $P=0.007$ ），CRP（ $HR=1.065$ ， $95\%CI: 1.021\sim1.111$ ， $P=0.004$ ）是影响ED患者OS的独立预后因素。其中SII与CRP是危险因素，SII与CRP值越高，死亡风险越大，见表4。

3 讨论

PESCC是食管神经内分泌癌中最常见的类型，在所有恶性肿瘤中占比小于1%，食管恶性肿瘤中

占0.6%~2.8%^[5]。目前大多数学者支持PESCC起源于内胚层的多能干细胞^[6]。PESCC诊断主要依靠病理，嗜铬粒蛋白A（Chromogranin A, CgA）、神经细胞黏附分子56（Neuronal cell adhesion molecules 56, CD56）、突触素（Synaptophysin, Syn）作为食管神经内分泌癌的必查项目，其中Syn最为敏感^[7]。PESCC分期参考国际TNM分期（AJCC第八版）与退伍军人管理局肺研究组分期系统（Veterans Administration Lung Study Group, VALSG）。根据VALSG分期，LD指病变局限于食管或周围组织的肿瘤，伴或不伴淋巴受累；ED为病变扩散到局部区域边界之外时。结合AJCC和VALSG分期系统，根据是否有淋巴结转移，LD可进一步分为局部疾病和区域疾病，前者指局限于食管的肿瘤，无淋巴结转移（T1-4aN0M0）；后者指直接侵犯周围器官/组织或有区域淋巴结转移（T4b/N+M0）^[4]。本病

表 4 影响LD与ED患者总生存期的Cox多因素生存分析
Table 4 Cox multifactor survival analysis of overall survival of patients with LD and ED

	Variables	B	SE	Wald	DF	P	HR	95%CI
LD	TP	-0.117	0.051	5.226	1	0.022	0.890	0.805-0.983
	Chemotherapy cycle	-0.946	0.373	6.427	1	0.011	0.388	0.187-0.807
ED	SII	0.002	0.001	7.362	1	0.007	1.002	1.000-1.004
	CRP	0.063	0.022	8.511	1	0.004	1.065	1.021-1.111

具有高度侵袭性,复发和远处转移率高、预后差及总生存期低的特点,男性发病率高于女性,多见于60岁以上的老年男性患者。本研究中纳入的72例患者中位总生存时间14.742月,LD与ED患者中位总生存时间分别为18.300月、10.903月,此结果与既往研究大致符合^[8]。统计学分析结果表明LD患者生存期的独立预后因素为总蛋白值与化疗周期;ED患者则为SII与CRP。

PESCC尚无标准治疗方案。对于LD患者,改善预后主要采取手术切除为主的综合治疗;化疗联合放疗是ED患者重要的治疗选择^[9-11]。本研究中手术与非手术的LD患者生存时间上差异不明显($HR=0.934$, $95\%CI$: $0.490\sim1.782$, $P=0.836$),结果与既往研究存在差异,可能是纳入的研究样本量少造成,也可能与PESCC患者生存期短相关。研究表明放疗是影响非手术患者的独立预后因素^[12],化疗则是LD患者的独立预后影响因素,推荐化疗周期至少为4周期^[13-14]。我们的结果中化疗周期数与预后的关系与既往研究一致($HR=0.454$, $95\%CI$: $0.230\sim0.897$, $P=0.023$),LD患者接受化疗周期的次数与生存之间有明确的关系,至少在4个化疗周期后会有最佳结果^[15]。总之,不论是局限期还是广泛期,综合治疗均能显著改善PESCC患者预后^[16-17]。

反映全身炎症微环境与营养状况的指标对肿瘤预后评价具有重要意义。PNI在膀胱、胃肠道、胸腺瘤、恶性淋巴瘤及肺部肿瘤中对患者生存预后具有良好的评估作用^[18-20]。PNI反映机体营养状态与免疫功能,当PNI值降低时,营养状态差,防御功能弱,为肿瘤细胞增殖及分化提供有利条件^[21]。口腔癌、前列腺癌的研究中提出了治疗前的SII、PNI与患者生存期关系,较高的SII及较低的PNI与较差的OS、PFS相关^[22-23]。本研究中营养指标血清总蛋白值是LD患者预后的独立影响因素。结直肠癌研究中揭示了血清总蛋白与辅助性T细胞1/辅助性T细胞2(T helper cell 1/T helper cell 2, Th1/Th2)免疫平衡的关联,营养差的患者Th1/Th2免疫平衡偏向Th2,调节性T细胞(Regulatory T cell, Treg)与辅助性T细胞17(T helper cell 17, Th17)升高,分泌相关炎症因子产生长期炎症反应刺激,导致抗肿瘤免疫减弱^[24]。由此可见机体免疫力、营养状况及炎症反应环境失衡与肿瘤发生进展密切相关。淋巴细胞通过释放肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor, TNF)等抑制癌细胞的生长,它的减少削弱机体抗肿瘤的免疫功能,增加肿瘤逃逸。中性粒细胞在抗肿瘤与促肿瘤过程中是一把双刃剑,作用

方向取决于免疫微环境中中性粒细胞免疫表型^[25]。而血小板的增多引起机体高凝状态,为肿瘤细胞附着血管提供有利条件,还与肿瘤细胞形成复合体免受免疫攻击相关^[26]。本研究结果表明SII是ED患者预后的影响因素,它的升高与预后不良相关,与既往研究一致^[27]。此外,NLR、PLR在胃癌、肺癌、肝癌与胰腺癌等多种肿瘤中被认为是识别高危患者的标志物^[28]。NLR、PLR升高与OS较短相关,其中NLR升高是食管小细胞癌患者OS的独立不良预后因素^[29]。本研究中NLR、PLR与ED患者预后相关,尽管不是独立的预后影响因素,但仍可以为识别高危患者提供支持信息。CRP作为炎症反应、损伤及肿瘤发生的监测指标,与多种实体瘤预后相关,如结直肠癌、乳腺癌、卵巢癌等,是预后不良的独立影响因素^[30-31]。LD与ED患者的独立预后影响因素存在差异,进一步探索造成这种差异的原因可对不同分期患者早期识别高危因素及预后判断提供新的见解。

目前免疫抑制剂在肿瘤治疗中的兴起为患者带来了希望。本研究中使用免疫抑制剂患者仅9例,样本量少,难以进行免疫相关治疗统计研究。但是有文献表明PD-L1和HLA-I表达状态及其相关免疫类药物在食管小细胞癌中具有治疗意义,相信不久的将来免疫治疗将广泛应用于食管小细胞癌,为患者带来新的曙光^[32]。本研究是一项小型的回顾性研究,仅纳入72例患者,样本量相对较小,统计分析过程中可能会发生误差,还需要大型的前瞻性随机对照试验,进一步验证影响LD与ED患者预后的因素,针对结果差异,分别制定预防和治疗的相关措施,为PESCC患者带来生存获益。

利益冲突声明:

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] 蔡高科,陈永顺.原发性食管小细胞癌的治疗进展[J].微循环学杂志,2022,32(4):75-79,84. [Cai GK, Chen YS. The Research Progress of Treatment on Primary Small Cell Carcinoma of the Esophagus[J]. Wei Xun Huan Xue Za Zhi, 2022, 32(4): 75-79, 84.]
- [2] 郭小川,邓汉字.可切除食管小细胞癌的临床特点及外科治疗预后分析[J].中国胸心血管外科临床杂志,2019,26(10):992-997. [Guo XC, Deng HY. Clinical characteristics and prognosis of resectable esophagus small cell carcinoma after surgical resection[J]. Zhongguo Xiong Xin Xue Guan Wai Ke Lin Chuang Za Zhi, 2019, 26(10): 992-997.]
- [3] Xiao Q, Xiao H, Ouyang S, et al. Primary small cell carcinoma of the esophagus: Comparison between a Chinese cohort and

- Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(3): 1074-1085.
- [4] Ji A, Jin R, Zhang R, *et al*. Primary small cell carcinoma of the esophagus: progression in the last decade[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(7): 502.
- [5] Giannetta E, Guarnotta V, Rota F, *et al*. A rare rarity: Neuroendocrine tumor of the esophagus[J]. *Cri Rev Oncol Hematol*, 2019, 137: 92-107.
- [6] Xu L, Li Y, Liu X, *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.
- [7] 张惠娟, 周胜理, 赵兰芳, 等. 食管原发性小细胞神经内分泌癌22例临床病理分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(16): 1200-1207. [Zhang HJ, Zhou SL, Zhao LF, *et al*. Clinical analysis of 22 cases with esophageal primary small cell neuroendocrine carcinoma[J]. *Zhonghua Zhong Liu Fang Zhi Za Zhi*, 2019, 26(16): 1200-1207.]
- [8] Zhu Y, Qiu B, Liu H, *et al*. Primary small cell carcinoma of the esophagus: review of 64 cases from a single institution[J]. *Dis Esophagus*, 2014, 27(2): 152-158.
- [9] 周琳, 焦笑笑, 刘璐, 等. 中美249例原发性食管小细胞癌的临床病理特征对比、治疗方式及预后分析[J]. 郑州大学学报(医学版), 2020, 55(5): 598-602. [Zhou L, Jiao XX, Liu L, *et al*. Comparison of clinicopathological features, treatment modalities and prognosis of 249 primary small cell carcinoma of esophagus cases between China and the United States[J]. *Zhengzhou Da Xue Xue Bao (Yi Xue Ban)*, 2020, 55(5): 598-602.]
- [10] Honma Y, Nagashima K, Hirano H, *et al*. Clinical outcomes of locally advanced esophageal neuroendocrine carcinoma treated with chemoradiotherapy[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(2): 595-604.
- [11] 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. [Yibulayin XYMED, Song P, Gao SG. Treatment and prognostic analysis of patients with primary esophageal small-cell carcinoma[J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2020, 42(8): 670-675.]
- [12] 张伟, 袁婕, 王捷忠. 51例食管小细胞癌非手术治疗患者的预后生存分析[J]. 中外医疗, 2023, 42(11): 34-38. [Zhang W, Yuan J, Wang JZ. Prognosis and survival analysis of 51 patients with esophageal small cell carcinoma treated without operation[J]. *Zhong Wai Yi Liao*, 2023, 42(11): 34-38.]
- [13] 王玉栋, 焦文鹏, 王军, 等. 老年局限期食管小细胞癌临床病理特征及预后分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(18): 1254-1259. [Wang YD, Jiao WP, Wang J, *et al*. Clinicopathological characteristics and prognosis analysis in the elderly patients with primary esophageal small cell carcinoma in limited stage[J]. *Zhonghua Zhong Liu Fang Zhi Za Zhi*, 2016, 23(18): 1254-1259.]
- [14] 王军, 焦文鹏, 曹峰, 等. 121例局限期食管小细胞癌治疗模式探讨[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2016, 25(7): 699-702. [Wang J, Jiao WP, Cao F, *et al*. Treatment modalities for limited-stage small-cell esophageal cancer: an analysis of 121 patients[J]. *Zhonghua Fang She Zhong Liu Xue Za Zhi*, 2016, 25(7): 699-702.]
- [15] 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.
- [16] 侯宏霖, 聂彩云, 王茂勋, 等. 原发性食管小细胞癌82例临床特点分析[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2020, 12(3): 72-77. [Hou HL, Nie CY, Wang MX, *et al*. Analysis of clinical features of 82 cases of primary esophageal small cell carcinoma[J]. *Zhongguo Yi Xue Qian Yan Za Zhi (Dian Zi Ban)*, 2020, 12(3): 72-77.]
- [17] 孙亚星, 李建生, 吕笑娟, 等. 食管原发性小细胞神经内分泌癌78例临床特点及预后分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2018, 27(5): 539-542. [Sun YX, Li JS, Lu XJ, *et al*. Clinical features and prognosis analysis of 78 patients with esophageal primary small cell neuroendocrine carcinoma[J]. *Wei Chang Bing Xue He Gan Bing Xue Za Zhi*, 2018, 27(5): 539-542.]
- [18] 唐文超, 李远伟, 陈佳, 等. 术前预后营养指数及中性粒-淋巴细胞比值在非肌层浸润性膀胱癌患者复发中的预测价值[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(12): 2218-2223. [Tang WC, Li YW, Chen J, *et al*. The predictive value of preoperative PNI and NLR for recurrence of non-muscular invasive bladder cancer[J]. *Xian Dai Zhong Liu Yi Xue*, 2022, 30(12): 2218-2223.]
- [19] 何杰, 王莉, 徐卫. 预后营养指数在恶性淋巴瘤患者中的预后价值[J]. 中国实验血液学杂志, 2022, 30(2): 641-644. [He J, Wang L, Xu W. The Prognostic Value of Prognostic Nutritional Index in Patients with Lymphoma—Review[J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2022, 30(2): 641-644.]
- [20] 毛文杰, 尹泚, 李斌, 等. 术前炎症免疫及营养指标对胸腺瘤患者预后的预测价值[J]. 解放军医学杂志, 2021, 46(11): 1104-1111. [Mao WJ, Ying C, Li B, *et al*. Predictive value of preoperative inflammatory immune and nutritional indicators for the prognosis of patients with thymoma[J]. *Jie Fang Jun Yi Xue Za Zhi*, 2021, 46(11): 1104-1111.]
- [21] 俞璐莎, 高丽渊, 黄应亮. 基于系统免疫炎症指数和预后营养指数预测喉癌患者预后[J]. 疾病监测, 2024, 39(1): 108-114. [Yu LS, Gao LY, Huang YL. Study of relationship between systemic immune inflammatory index, prognostic nutritional index and prognosis of patients with laryngeal cancer[J]. *Ji Bing Jian Ce*, 2024, 39(1): 108-114.]
- [22] Kubota K, Ito R, Narita N, *et al*. Utility of prognostic nutritional index and systemic immune-inflammation index in oral cancer treatment[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 368.
- [23] Meng L, Yang Y, Hu X, *et al*. Prognostic value of the pretreatment systemic immune-inflammation index in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 79.
- [24] 马海燕, 冯海红, 郭飞, 等. 结直肠癌患者血清总蛋白、白蛋白、血红蛋白与Th1/Th2免疫平衡及调节性T细胞、辅助性T细胞17相关性分析[J]. 中国医药导报, 2023, 20(11): 106-110, 122. [Ma HY, Feng HH, Guo F, *et al*. Correlation analysis of serum total protein, albumin and hemoglobin with T cell immune

- balance, regulatory cell and T helper cell 17 in patients with colorectal cancer[J]. *Zhongguo Yi Yao Dao Bao*, 2023, 20(11): 106-110, 122.]
- [25] Xiong T, He P, Zhou M, *et al.* Glutamate blunts cell-killing effects of neutrophils in tumor microenvironment[J]. *Cancer Science*, 2022, 113(6): 1955-1967.
- [26] 罗苏亚, 蒋欣. 血小板计数及纤维蛋白原水平与卵巢上皮性癌临床病理因素的相关性及其对预后的影响[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(9): 1866-1873. [Luo SY, Jiang X. Prevalence and prognostic value of platelets and fibrinogen in preoperative patients with epithelial ovarian cancer[J]. *Lin Chuang Yu Bing Li Za Zhi*, 2017, 37(9): 1866-1873.]
- [27] 苏比努尔·依孜哈尔, 达尼亚尔·努尔德别克, 玛依努尔·艾力. 炎症及营养指标与食管癌患者预后相关性分析[J]. *中国临床医生杂志*, 2024, 52(1): 39-43. [Yizihaer SBNE, Nuerdebieke DNYE, Aili MYNE. Analysis of the correlation between inflammation and nutrition indexes and prognosis of patients with esophageal cancer[J]. *Zhongguo Lin Chuang Yi Sheng Za Zhi*, 2024, 52(1): 39-43.]
- [28] Wang N, Li X, Luo H, *et al.* Prognostic value of pretreatment inflammatory biomarkers in primary small cell carcinoma of the esophagus[J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10(10): 1913-1918.
- [29] 胡小秀, 何义富, 罗会芹, 等. 外周血NLR、PLR与食管小细胞癌临床预后的关系[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2019, 24(6): 543-547. [Hu XX, He YF, Luo HQ, *et al.* The relationship between peripheral blood NLR, PLR and clinical prognosis of small cell esophageal cancer[J]. *Lin Chuang Zhong Liu Xue Za Zhi*, 2019, 24(6): 543-547.]
- [30] 郁文恺, 陈健琳, 王建芳, 等. 实验室检查指标与晚期癌症患者生存情况的关系研究[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(21): 2691-2695. [Yu WK, Chen JL, Wang JF, *et al.* Laboratory Test Indices and Survival Status in Patients with Advanced Cancer[J]. *Zhongguo Quan Ke Yi Xue*, 2021, 24(21): 2691-2695.]
- [31] 施毓婷, 王凯, 赵江南, 等. C反应蛋白与白蛋白相关免疫营养参数在肺癌中的研究进展[J]. *国际呼吸杂志*, 2022, 42(17): 1350-1355. [Shi YT, Wang K, Zhao JN, *et al.* Research progress of C-reactive protein and albumin related immune-nutrition parameters in lung cancer[J]. *Guo Ji Hu Xi Za Zhi*, 2022, 42(17): 1350-1355.]
- [32] Yamashita S, Abe H, Yamashita H, *et al.* PD-L1 and HLA-class I expression status and their therapeutic implication in oesophageal small-cell carcinoma[J]. *Histopathology*, 2023, 83(2): 264-275.

[编辑: 安凤; 校对: 尤婷婷]

作者贡献:

全 敏: 试验设计、数据收集、文章撰写

唐嘉源: 数据整理、文献检索

陈 红: 选题、研究方法设计、文章审阅