

原发性食管小细胞癌不同临床特征及治疗方案的疗效分析

李喆^{1,3,4} 邢言珂² 李宝生^{3,4}

¹济南大学 山东省医学科学院医学与生命科学学院 250022; ²山东省德州市人民医院放射治疗科,德州 253000; ³山东大学附属山东省肿瘤医院放疗科,济南 250117;

⁴山东省医学科学院,济南 250062

通信作者:李宝生,Email: baoshli1963@163.com

【摘要】 目的 分析原发性食管小细胞癌(PESC)患者不同临床特征及治疗方案的疗效,寻找影响预后的因素,为临床治疗决策提供参考。**方法** 回顾性入组 2008 年 1 月至 2017 年 5 月在山东大学附属山东省肿瘤医院经治的 PESC 患者,收集其临床特征,并通过随访确定其疾病进展时间和生存状态,随访截至 2017 年 10 月。应用 SPSS 25.0 软件进行数据分析,GraphPad Prism 7.0 作图。生存分析采用 Kaplan-Meier 法,log-rank 检验比较各组生存曲线差异。将单因素分析差异有统计学意义的因素纳入 Cox 多因素生存分析。ROC 曲线校验模型敏感性和特异性。**结果** 共有随访完整的 83 例 PESC 患者纳入研究,其中男性 68 例,女性 15 例。平均年龄 61.93 岁(41~82 岁)。全组患者中位无进展生存期(PFS)为 9.1 个月(1.0~60.0 个月),中位总生存期(OS)为 26.1 个月(1.8~60.0 个月)。Cox 多因素生存分析显示,是否接受放疗($HR=0.321,95\%CI$ 为 0.184~0.559, $P<0.001$)、化疗周期($HR=0.841,95\%CI$ 为 0.737~0.960, $P=0.010$)是 PESC 患者 PFS 的独立预后因素;退伍军人肺癌协会(VALSg)分期($HR=3.050,95\%CI$ 为 1.606~5.794, $P=0.001$)、是否接受放疗($HR=0.312,95\%CI$ 为 0.174~0.560, $P<0.001$)、化疗周期($HR=0.711,95\%CI$ 为 0.601~0.842, $P<0.001$)是 OS 的独立预测因素。ROC 曲线显示,PFS 预测模型敏感性为 78.26%,特异性为 73.33%,OS 预测模型敏感性为 80.00%,特异性为 58.49%。**结论** VALSg 分期是 PESC 患者生存的独立预测因素,以放化疗为基础的综合治疗可以提高疾病控制率、减少转移、改善生存。

【关键词】 治疗效果;预后;综合疗法;原发性食管小细胞癌

基金项目:国家自然科学基金(81874224、81530060);国家重点研发计划(2016YFC0105106);山东省重点研发计划(2017CXZC1206)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2019.03.001

Curative effect analysis of different clinical characteristics and treatment modalities for primary esophageal small cell carcinoma

Li Zhe^{1,3,4}, Xing Yanke², Li Baosheng^{3,4}

¹School of Medicine and Life Sciences, University of Jinan-Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250022, China; ²Department of Radiation Therapy, Dezhou People's Hospital, Dezhou 253000, China;

³Department of Radiation Therapy, Shandong Cancer Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250117, China; ⁴Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250062, China

Corresponding author: Li Baosheng, Email: baoshli1963@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the efficacy of different clinical characteristics and treatment modalities for patients with primary esophageal small cell carcinoma (PESC), and to find out the prognostic factors, and provide reference for clinical treatment decision. **Methods** Patients with PESC who were treated at Shandong Cancer Hospital Affiliated to Shandong University from January 2008 to May 2017 were retrospectively enrolled. The clinical features were collected. Their disease progression time and survival status were determined by follow-up, and the follow-up ended in October 2017. Data analysis was performed using SPSS 25.0 software, and GraphPad Prism 7.0 was used for mapping. Survival analysis was performed by Kaplan-Meier me-

thod, and log-rank test was used to compare the differences in survival curves of each group. Factors with significant differences in univariate analysis were included in the Cox multivariate survival analysis. ROC curve was used to verify the sensitivity and specificity of the model. **Results** A total of 83 PESC patients with a complete follow-up were included in the study, including 68 males and 15 females. The average age was 61.93 years old (41-82 years old). The median progression-free survival (PFS) was 9.1 months (1.0-60.0 months) and the median overall survival (OS) was 26.1 months (1.8-60.0 months). Cox multivariate survival analysis showed radiotherapy or not ($HR=0.321$, 95% CI : 0.184-0.559, $P<0.001$) and chemotherapy cycles ($HR=0.841$, 95% CI : 0.737-0.960, $P=0.010$) were independent prognostic factors for PFS. The Veterans Administration Lung Study Group (VALSG) staging ($HR=3.050$, 95% CI : 1.606-5.794, $P=0.001$), radiotherapy or not ($HR=0.312$, 95% CI : 0.174-0.560, $P<0.001$), and chemotherapy cycle ($HR=0.711$, 95% CI : 0.601-0.842, $P<0.001$) were independent predictors of OS. The ROC curve showed that the sensitivity and specificity of the PFS prediction model were 78.26% and 73.33%, and the sensitivity and the specificity of the OS prediction model were 80.00% and 58.49%. **Conclusion** VALSG staging is an independent predictor of PESC survival. Comprehensive therapy based on radiotherapy and chemotherapy can improve disease control, reduce metastasis, and improve survival.

[Key words] Treatment effectiveness; Prognosis; Comprehensive treatment; Primary esophageal small cell carcinoma

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81874224, 81530060); National Key Research and Development Program of China (2016YFC0105106); Key Research and Development Program of Shandong Province of China (2017CXZC1206)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2019.03.001

原发性食管小细胞癌(primary esophageal small cell carcinoma, PESC)是一种罕见的食管恶性肿瘤,其发生率约占食管恶性肿瘤的 0.05%~4%^[1]。PESC 恶性程度高,患者就诊时多已发生转移^[2],预后较差,5 年生存率仅为 5.6%~12.2%^[3-5]。因其发病率较低,缺乏大规模临床队列研究,目前尚没有标准的治疗方案^[6]。本研究回顾性收集了 2008 年 1 月至 2017 年 5 月山东大学附属山东省肿瘤医院收治的 83 例 PESC 患者,对比其临床特征和治疗方案对预后的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料与随访

回顾性纳入 2008 年 1 月至 2017 年 5 月在山东大学附属山东省肿瘤医院经治的 PESC 患者。收集患者基本信息(性别、年龄)、临床特征(首发症状、疾病分期、病灶位置、治疗模式及具体方案)。通过院内病历查阅及电话随访,核实治疗经过,确定其疾病进展时间和生存状态,随访截至 2017 年 10 月。本研究经山东大学附属山东省肿瘤医院伦理委员会审批通过,批号:SDTHEC201703054。

1.2 统计方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件分析各组间差异, GraphPad Prism 7.0 作图。生存分析采用 Kaplan-Meier 法, log-rank 检验比较各组生存曲线差异。将单因素生存分析结果差异有统计学意义的因素纳入

Cox 回归进行多因素分析。建立无进展生存期(progression free survival, PFS)、总生存期(overall survival, OS)预测模型,采用 ROC 曲线校验模型应用能力。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 临床资料特征

本研究共纳入 83 例 PESC 患者,其中男性 68 例,女性 15 例。平均年龄 61.93 岁(41~82 岁)。病变位于颈段及胸上段食管 10 例,胸中段食管 46 例,胸下段食管 27 例。TNM 分期 I、II、III、IV 期患者分别为 1 例、20 例、33 例、29 例。美国退伍军人肺癌协会(VALSG)分期中,局限期和广泛期分别为 54 例、29 例。从治疗方案来看,单纯手术 2 例,单纯化疗 23 例,单纯放疗 3 例,手术+化疗 13 例,手术+放化疗 6 例,放化疗 36 例。化疗为依托泊苷联合铂类,放疗为适形或调强放疗。中位随访时间 12.3 个月(0.8~60.0 个月)。至随访截止,83 例患者中,53 例死亡,30 例生存。所有患者临床特征见表 1。

2.2 单因素生存分析

全组患者中位 PFS 为 9.1 个月(1.0~60.0 个月),中位 OS 为 26.1 个月(1.8~60.0 个月)。1、3、5 年无进展生存率分别为 38.14%、14.66%、7.33%, 1、3、5 年生存率分别为 84.71%、33.80%、11.27%。

log-rank 检验显示,不同年龄($\chi^2=0.063$, $P=0.802$)、性别($\chi^2=0.059$, $P=0.808$)、首发症状($\chi^2=$

表 1 83 例原发性食管小细胞癌患者基本信息

项目	例数	百分比(%)
年龄(岁)		
≤60	38	45.78
>60	45	54.22
性别		
男	68	81.93
女	15	18.07
首发症状		
吞咽困难	61	73.49
声音嘶哑	6	7.23
胸背部疼痛	13	15.66
其他	3	3.61
分段		
颈段及胸上段	10	12.05
胸中段	46	55.42
胸下段	27	32.53
TNM 分期		
I、II	21	25.30
III	33	39.76
IV	29	34.94
VALSG 分期		
局限期	54	65.06
广泛期	29	34.94
治疗方案		
手术	2	2.41
化疗	23	27.71
放疗	3	3.61
手术+化疗	13	15.66
手术+放疗	6	7.23
放化疗	36	43.37
化疗周期		
1~2	18	23.08
3~4	27	34.62
>4	33	42.31
放疗剂量(Gy)		
<60	25	55.56
≥60	20	44.44

注:VALSG 为退伍军人肺癌协会

3.315, $P = 0.069$)。就治疗方案而言,不同治疗方案的患者间 PFS 差异具有统计学意义($\chi^2 = 22.588, P < 0.001$)。将治疗方案细分再次进行分析发现,采用联合治疗的患者 PFS 明显优于单一治疗($\chi^2 = 14.866, P < 0.001$,图 1),经过放疗的患者 PFS 明显优于未经过放疗的患者($\chi^2 = 17.404, P < 0.001$,图 2),对于接受化疗的患者而言,化疗周期多的患者 PFS 明显优于化疗周期少的患者($\chi^2 = 8.010, P = 0.018$,图 3);而是否接受手术治疗($\chi^2 = 0.255, P = 0.614$)、放疗剂量是否大于 60 Gy($\chi^2 = 2.449, P = 0.118$)的患者 PFS 差异无统计学意义。

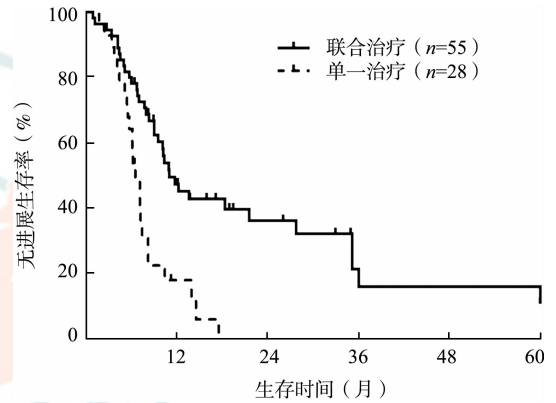


图 1 83 例原发性食管小细胞癌患者单一治疗组与联合治疗组无进展生存期比较

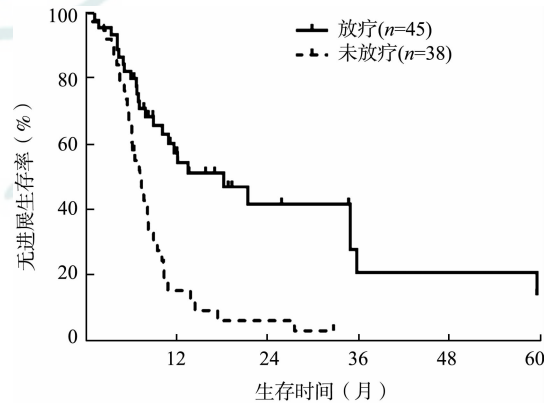


图 2 83 例原发性食管小细胞癌患者放疗组与未放疗组无进展生存期比较

0.157, $P = 0.984$)、分段($\chi^2 = 4.041, P = 0.133$)及 TNM 分期($\chi^2 = 3.449, P = 0.178$)的患者 PFS 差异无统计学意义。而对于 VALSG 分期,虽然可以观察到局限期 PFS 优于广泛期,但差异无统计学意义($\chi^2 =$

对于 OS 而言,log-rank 检验显示,不同 VALSG 分期($\chi^2 = 4.034, P = 0.045$,图 4)、治疗方案($\chi^2 = 23.396, P < 0.001$)的患者差异具有统计学意义。具体而言,接受联合治疗的患者 OS 优于单一治疗($\chi^2 = 16.644, P < 0.001$,图 5),接受放疗的患者 OS 优于未经过放疗者($\chi^2 = 12.032, P = 0.001$,图 6),接受化疗的患者 OS 优于未化疗者($\chi^2 = 6.072, P = 0.014$,图 7),化疗周期多者 OS 优于化疗周期少者

($\chi^2 = 12.782, P = 0.002$, 图 8)。而不同性别($\chi^2 = 0.072, P = 0.788$)、年龄($\chi^2 < 0.001, P = 0.999$)、首发症状($\chi^2 = 2.471, P = 0.481$)、分段($\chi^2 = 1.094, P = 0.579$)、TNM 分期($\chi^2 = 4.134, P = 0.127$)的患者及是否接受手术($\chi^2 = 0.291, P = 0.589$)、放疗剂量是否大于 60 Gy($\chi^2 = 2.292, P = 0.130$)的患者间 OS 差异无统计学意义。

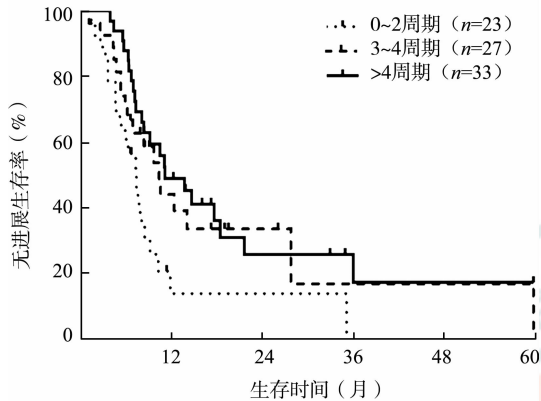
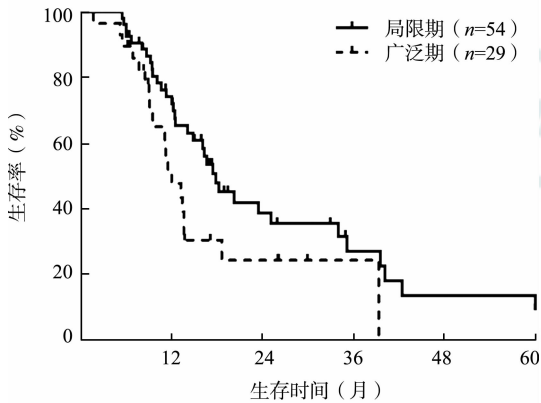


图 3 83 例不同化疗周期原发性食管小细胞癌患者间无进展生存期比较



注:VALSG 为退伍军人肺癌协会

图 4 83 例不同 VALSG 分期原发性食管小细胞癌患者生存期比较

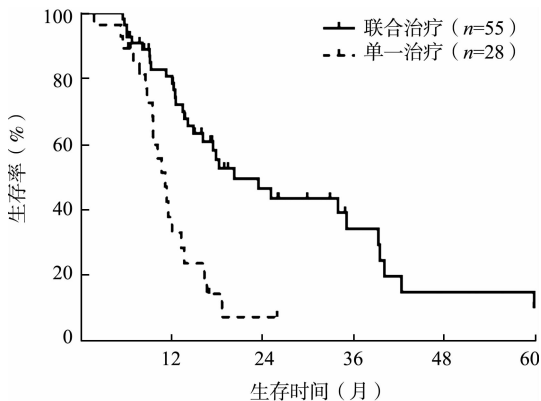


图 5 83 例原发性食管小细胞癌患者单一治疗组与联合治疗组生存期比较

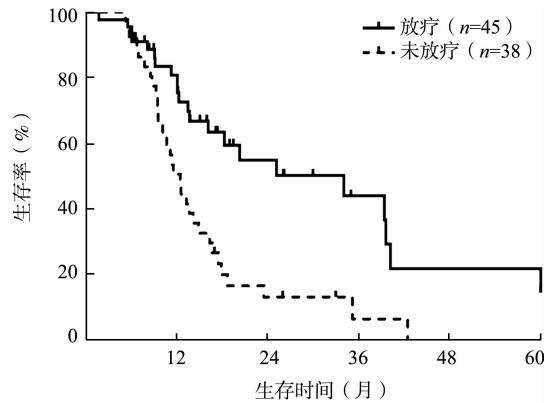


图 6 83 例原发性食管小细胞癌患者放疗组与未放疗组生存期比较

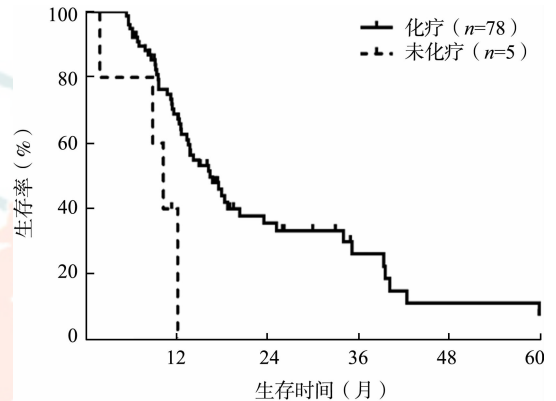


图 7 83 例原发性食管小细胞癌患者化疗组与未化疗组生存期比较

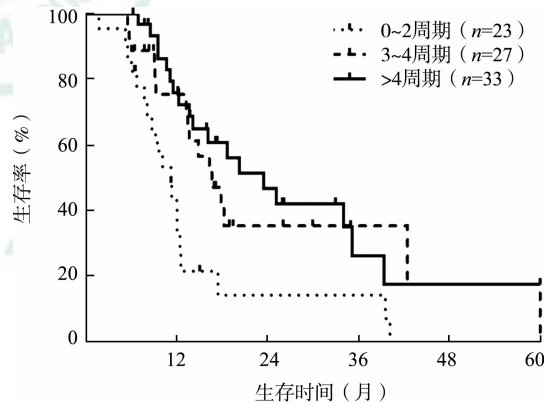


图 8 83 例不同化疗周期原发性食管小细胞癌患者生存期比较

2.3 多因素生存分析

将单因素分析中有意义的因素纳入多因素生存分析。Cox 回归显示,是否接受放疗($P < 0.001$)、化疗周期($P = 0.010$)是 PESC 患者 PFS 的独立预后因素,且未接受放疗($HR = 0.321, 95\% CI$ 为 $0.184 \sim 0.559$)、化疗周期数少或未化疗($HR = 0.841, 95\% CI$ 为 $0.737 \sim 0.960$)的患者复发转移概率较高。对于 OS 而言,VALSG 分期($P = 0.001$)、是否接受放疗($P < 0.001$)、化疗周期($P < 0.001$)是其独立预测因素,广泛期($HR = 3.050, 95\% CI$ 为 $1.606 \sim 5.794$)、

未经过放疗 ($HR = 0.312$, $95\% CI$ 为 $0.174 \sim 0.560$)、化疗周期数少或未化疗 ($HR = 0.711$, $95\% CI$ 为 $0.601 \sim 0.842$) 的患者 OS 较短。

ROC 曲线显示,应用是否接受放疗、化疗周期的联合模型预测 PESC 患者的复发转移风险,敏感性为 78.26% ,特异性为 73.33% ,能达到一定的预测效果,曲线下面积 (area under the curve, AUC) 为 0.751 , $95\% CI$ 为 $0.612 \sim 0.858$ (图 9)。应用 VALSG 分期、是否接受放疗、化疗周期联合模型预测 PESC 患者的生存情况,敏感性为 80.00% ,特异性为 58.49% ,能达到一定的预测效果, AUC 为 0.721 , $95\% CI$ 为 $0.606 \sim 0.837$ (图 10)。

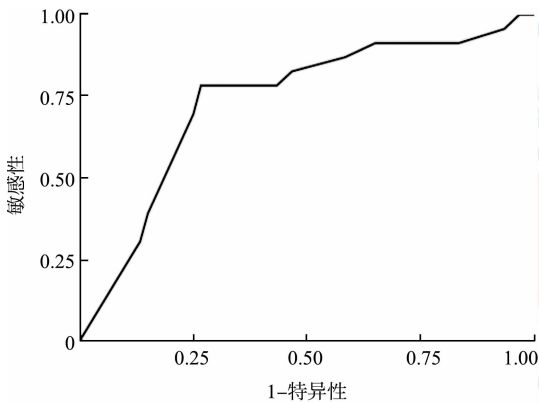
咽困难, 15.66% 为胸背部疼痛, 7.23% 为声音嘶哑。PESC 临床症状及体征缺乏特异性,确诊仍需要依靠病理及免疫组织化学。

分期方面,尚无 PESC 标准分期,临床应用多参照 TNM 分期或美国荣军医院的 VALSG 分期。本研究表明,VALSG 分期与 PESC 患者 OS 显著相关 ($P = 0.045$),广泛期的患者 OS 较短。这与 Zhu 等^[10]、Al Mansoor 等^[11] 研究得出的分期是 PESC 患者的重要预后因素相一致。

目前在 PESC 的组织来源方面仍有较大争议^[9,12-14],治疗上多参照小细胞肺癌治疗模式,较多专家认为,无论是广泛期还是局限期,化疗都应该是 PESC 治疗的重要基础^[15-16]。但在 PESC 治疗中,手术、放疗、化疗应该如何结合,仍存在争议。王淮等^[17] 回顾性分析了 743 例 PESC 患者发现,采取单一手术、放疗、化疗的办法并不能得到很好的远期生存,有计划的综合性治疗获益较大。本研究也证实了这一结论。李辉等^[18] 分析了接受手术治疗的 47 例 PESC 患者发现,单纯手术组的中位 OS (8.2 个月) 明显短于术后化疗组 (14.4 个月) 和术后放化疗组 (10.7 个月)。Verma 等^[19] 分析了 323 例非转移性 PESC 发现,接受局部治疗的患者 OS 要优于单纯化疗者 ($P < 0.001$)。Meng 等^[20] 对接受手术 + 化疗或放疗 + 化疗的 127 例 PESC 患者进行荟萃分析发现,接受放化疗的患者中位 OS (33.0 个月) 明显优于手术 + 化疗组 (17.5 个月)。Kazushige 等^[21] 报道了 11 例接受放化疗的 PESC 患者,1 年和 3 年总生存率分别为 63% 和 24% ,1 年和 3 年无进展生存率分别为 45% 和 14% ,他认为放化疗联合治疗可以提高局部控制率、减少复发转移,是 PESC 患者的重要治疗选择。本研究也表明,接受化疗周期数是 PESC 患者的独立预后因素,化疗周期少或未接受化疗的患者预后较差。并且,接受放疗的 PESC 患者 PFS 和 OS 都明显优于未接受放疗者。这都说明了放化疗在 PESC 治疗中的重要性,放疗联合化疗能够使患者获得较好的疾病控制和生存。

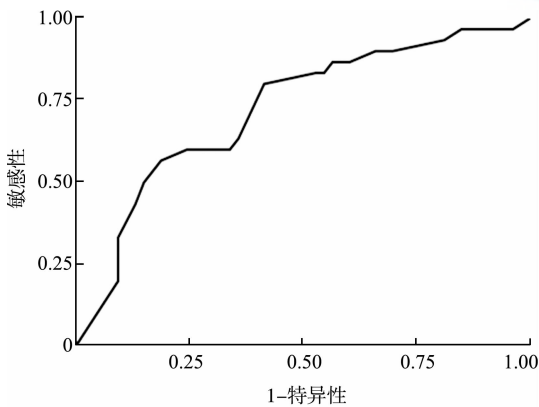
本研究中纳入的 83 例 PESC 患者 1、3、5 年无进展生存率分别为 38.14% 、 14.66% 、 7.33% ,1、3、5 年生存率分别为 84.71% 、 33.80% 、 11.27% 。这与国内外既往报道吻合^[5]。

在预后预测方面,Zhu 等^[10] 分析了中山大学肿瘤防治中心的 64 例 PESC 患者,发现美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 评分、T 分期、VALSG 分期、治疗模式是预后的独立预测因素。Al Mansoor 等^[11] 的研究发现年龄和分期是 OS 的独立预测因素。Yan 等^[22] 分



注:PFS 为无进展生存期

图 9 83 例原发性食管小细胞癌患者 PFS 预测模型的 ROC 曲线



注:OS 为总生存期

图 10 83 例原发性食管小细胞癌患者 OS 预测模型的 ROC 曲线

3 讨论

PESC 发病以老年人居多,发病年龄高于食管鳞状细胞癌^[7],且男性多于女性^[8]。病变部位以食管中下段较为常见,胸上段及颈段报道较少^[9]。本组 83 例 PESC 患者中,平均年龄 61.93 岁,男性 68 例,女性 15 例,男女比例为 $4.533 : 1$ 。病变位于胸中、下段食管的占 87.95% , 73.49% 的患者首发症状为吞

析了 82 例 PESC 患者的血清神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 水平发现, 低 NSE 水平的患者生存较好。Zhang 等^[23]分析了 73 例 PESC 患者石蜡组织免疫组织化学染色情况与预后的关系发现, 突触素 (Syn)、嗜铬粒蛋白 A (CgA)、NSE 以及甲状腺转录因子-1 (TTF-1) 阳性的患者预后较好。本研究通过对 PESC 患者临床因素的单、多因素分析, 筛选参数、建立预后预测模型, 经 ROC 曲线验证, 模型具有一定的预测效能。

在本研究中, 通过分析 83 例 PESC 患者发现, VALSG 分期是其生存的独立预测因素, 以放化疗为基础的综合治疗可以提高局部控制率、减少转移、改善生存。但由于本研究为回顾性单中心数据分析, 数据量较少且可能存在一定的偏倚, 期待有更加完善的前瞻性随机对照研究来指导临床工作。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Kukar M, Groman A, Malhotra U, et al. Small cell carcinoma of the esophagus; a SEER database analysis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(13): 4239-4244. DOI: 10.1245/s10434-013-3167-3.
- [2] Isolauri J, Mattila J, Kallioniemi OP. Primary undifferentiated small cell carcinoma of the esophagus: clinicopathological and flow cytometric evaluation of eight cases[J]. *J Surg Oncol*, 1991, 46(3): 174-177. DOI: 10.1002/jso.2930460310.
- [3] 吕纪马, 梁军, 王金万, 等. 126 例小细胞食管癌的临床分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2009, 31(2): 121-125. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2009.02.010.
- [4] 郭杨, 王瑞, 姚计方, 等. 原发性食管小细胞癌 89 例临床分析[J]. *中国综合临床*, 2005, 21(10): 905-907. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6315.2005.10.020.
- [5] 宋岩, 王绿化, 赫捷, 等. 151 例食管小细胞癌的治疗与预后分析[J]. *癌症*, 2009, 28(3): 303-307. DOI: 10.3321/j.issn:1000-467X.2009.03.014.
- [6] 焦文鹏, 曹峰, 王军. 食管小细胞癌研究现状[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2015, 22(4): 315-319. DOI: 10.16073/j.cnki.cjept.2015.04.016.
- [7] Richardson RL, Weiland LH. Undifferentiated small cell carcinomas in extrapulmonary sites[J]. *Semin Oncol*, 1982, 9(4): 484-496. DOI: 10.1002/mpo.2950100608.
- [8] Walenkamp AM, Sonke GS, Sleijfer DT. Clinical and therapeutic aspects of extrapulmonary small cell carcinoma[J]. *Cancer Treat Rev*, 2009, 35(3): 228-236. DOI: 10.1016/j.ctrv.2008.10.007.
- [9] Frazier SR, Kaplan PA, Loy TS. The pathology of extrapulmonary small cell carcinoma[J]. *Semin Oncol*, 2007, 34(1): 30-38. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2006.11.017.
- [10] 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. DOI: 10.1111/dote.12069.
- [11] Al Mansoor S, Ziske C, Schmidt-Wolf IG. Primary small cell carcinoma of the esophagus: patient data metaanalysis and review of the literature[J]. *Ger Med Sci*, 2013, 11: Doc12. DOI: 10.3205/000180.
- [12] Ho KJ, Herrera GA, Jones JM, et al. Small cell carcinoma of the esophagus: evidence for a unified histogenesis[J]. *Hum Pathol*, 1984, 15(5): 460-468. DOI: 10.1016/s0046-8177(84)80081-7.
- [13] Markogiannakis H, Theodorou D, Toutouzas KG, et al. Small cell carcinoma arising in Barrett's esophagus: a case report and review of the literature[J]. *J Med Case Rep*, 2008, 2: 15. DOI: 10.1186/1752-1947-2-15.
- [14] Ishida H, Kasajima A, Kamei T, et al. SOX2 and Rb1 in esophageal small-cell carcinoma: their possible involvement in pathogenesis[J]. *Mod Pathol*, 2017, 30(5): 660-671. DOI: 10.1038/modpathol.2016.222.
- [15] Kenji N, Heng-Jiang Z, Takumi G, et al. Radiation therapy for limited-stage small-cell esophageal cancer[J]. *Am J Clin Oncol*, 2002, 25(4): 404-407. DOI: 10.1097/00000421-200208000-00017.
- [16] Hosokawa A, Shimada Y, Matsumura Y, et al. Small cell carcinoma of the esophagus. Analysis of 14 cases and literature review[J]. *Hepatogastroenterology*, 2005, 52(66): 1738-1741. DOI: 10.1136/gut.2005.064824.
- [17] 王准, 封巍, 郑晓, 等. 食管小细胞癌的临床分析[J]. *中国癌症杂志*, 2006, 16(6): 508-510. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3639.2006.06.022.
- [18] 李辉, 刘曙光, 刘希斌, 等. 原发性食管小细胞癌 47 例预后分析[J]. *肿瘤*, 2009, 29(2): 180-183. DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2009.02.018.
- [19] Verma V, Sleightholm RL, Fang P, et al. National Cancer Database report of nonmetastatic esophageal small cell carcinoma[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(12): 6365-6373. DOI: 10.1002/cam4.1712.
- [20] Meng MB, Zaorsky NG, Chao J, et al. Radiotherapy and chemotherapy are associated with improved outcomes over surgery and chemotherapy in the management of limited-stage small cell esophageal carcinoma[J]. *Radiother Oncol*, 2013, 106(3): 317-322. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.01.008.
- [21] Kazushige A, Yoshiyuki S, Satoshi N, et al. Chemoradiation for small cell esophageal carcinoma: report of 11 cases from multi-institution experience[J]. *J Radiat Res*, 2010, 51(1): 15-20. DOI: 10.1269/jrr.09074.
- [22] Yan H, Wang R, Jiang S, et al. NSE can predict the sensitivity to definitive chemoradiotherapy of small cell carcinoma of esophagus[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(1): 796. DOI: 10.1007/s12032-013-0796-0.
- [23] Zhang Y, Li C, Chen M. Prognostic value of immunohistochemical factors in esophageal small cell carcinoma (ESCC): analysis of clinicopathologic features of 73 patients[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(7): 4023-4031. DOI: 10.21037/jtd.2018.06.26.

(收稿日期:2019-01-10 修回日期:2019-02-10)

(本文编辑:孙娜)