

不同挽救治疗方式对根治性放疗后局部 复发食管鳞癌患者的生存影响^{*}

袁芳芸 乔慧 侯小明 代环宇

(兰州大学第一医院肿瘤科, 甘肃 兰州 730000)

【摘要】 目的 比较食管鳞癌根治性放疗后局部复发患者接受不同挽救治疗方式的生存结果。方法 收集 2012 年 6 月—2016 年 10 月在我院住院治疗并符合入组条件的局部复发食管鳞癌患者共 124 例, 根据患者接受挽救治疗方式的不同, 将患者分入挽救性手术组 63 例和挽救性放疗组 61 例, 分析患者接受不同挽救性治疗后的局部控制率、长期生存率和不良反应。结果 挽救性手术组与挽救性放疗组患者 1、3、5 年生存率分别是 57.1%、23.8%、9.5% 和 52.5%、14.8%、4.9%, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 1、3、5 年局部控制率分别是 46.0%、15.9%、4.8% 和 23.0%、8.2%、1.6%, 接受挽救性手术的患者有更好的局部控制率 ($P < 0.05$)。COX 回归分析显示复发间隔时间 ($RFS \leq 24$ 月, $RFS > 24$ 月) 是独立的预后因素。两组患者常见的不良反应均是消化道反应和血液学毒性, 多为 1~2 级, 挽救性放疗组的治疗相关严重毒性发生率比挽救性手术组低。结论 挽救放疗可为根治性放疗后局部复发食管鳞癌患者带来与挽救性手术相似的长期生存, 治疗相关严重毒性发生率比挽救性手术低。

【关键词】 食管鳞癌; 复发; 挽救性手术; 挽救性放疗

【中图分类号】 R735.1 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2023.09.014

Analysis of differential salvage treatments on the survival of local recurrent esophageal squamous cell carcinoma after definitive radiotherapy

YUAN Fangyun, QIAO Hui, HOU Xiaoming, DAI Huanyu

(Department of Oncology, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

【Abstract】 **Objective** To compare the survival outcomes of different salvage treatments for local recurrence esophageal squamous cell carcinoma after definitive radiotherapy. **Methods** From June 2012 to October 2016, 124 eligible esophageal squamous cell carcinoma patients were enrolled for the study. The patients were divided into salvage radiotherapy group (SR group comprised of 61 patients) that received salvage radiotherapy and salvage surgery group (SS group comprised of 63 patients) that received salvage surgery. **Results** The 1-, 3-, and 5-year survival rates of patients in the SS group and the SR group were 57.1%, 23.8%, 9.5% and 52.5%, 14.8% and 4.9%, respectively. The difference was not significant ($P > 0.05$). The 1-, 3-, and 5-year local control rates were 46.0%, 15.9%, 4.8% and 23.0%, 8.2% and 1.6%, respectively. Patients receiving salvage surgery had better local control rates ($P < 0.05$). Cox regression analysis showed that recurrence interval ($RFS \leq 24$ months, $RFS > 24$ months) was an independent prognostic factor. The common complications in both groups were gastrointestinal reaction and hematological toxicity, mostly grade 1-2. The incidence of death-related toxicity in the SR group was lower than that in the SS group. **Conclusion** The survival benefit of salvage radiotherapy is similar to salvage surgery. Given the high death-related toxicity after salvage surgery, salvage radiotherapy may be a better choice for patients with a high probability of developing serious treatment-related toxicity.

【Key words】 Esophageal squamous cell carcinoma; Recurrence; Salvage radiation therapy; Salvage surgery

基金项目: 中共甘肃省委组织部 2022 年陇源创新创业人才团队项目 (2022LQTD24)

通讯作者: 乔慧, E-mail: yjs2016nsmc@sina.com

引用本文: 袁芳芸, 乔慧. 不同挽救治疗方式对根治性放疗后局部复发食管鳞癌患者的生存影响[J]. 西部医学, 2023, 35(9): 1320-1324, 1330.

DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2023.09.014

受确诊时分期晚、高龄、肿瘤位置、基础疾病和患者意愿等因素影响,大部分食管鳞癌患者会选择根治性放化疗^[1]。然而,即使经过规范、标准的放化疗,食管鳞癌患者的生存预后仍不乐观,超过半数患者会在初始治疗后 2 年内出现治疗失败,而 5 年生存率仅约 30%^[2]。肿瘤局部区域复发是食管癌放疗失败的主要原因之一,是影响患者长期生存的重要因素^[3-4]。长期以来,提高放疗后局部区域复发食管鳞癌患者的生存率和降低治疗并发症是临床医生面临的严峻挑战。挽救性手术已被众多研究证实是可行且有效的,经历挽救性手术的局部复发食管鳞癌患者 5 年生存率可达 35%,但也面临着较高的手术并发症,影响生活质量,甚至危及生命^[5-6]。一项荟萃分析显示,接受挽救性放疗患者总生存率略低于接受挽救性手术者,但同时挽救性手术患者的生存优势可能是由于手术医生对患者的高选择性造成的^[7],这使得挽救性手术与挽救性放疗的优劣更加难以区分。鉴于此,本研究通过回顾性收集我院放疗后局部区域复发食管癌接受挽救性治疗的病例,再次分析接受挽救性放疗患者的生存获益是否与接受挽救性手术患者相当,并探索不同治疗模式下患者分布差异的原因。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准 回顾性收集 2012 年 6 月—2016 年 10 月在我院住院治疗的食管鳞癌患者,纳入排除标准:①初治诊断为食管鳞状细胞癌,并行根治性放疗或放化疗。②根治性放(化)疗结束后未再行其它形式的抗肿瘤治疗。③经病理学、影像学或胃镜检查证实为食管癌原发灶复发或不伴局部淋巴结转移复发,或仅为局部淋巴结转移复发(局部淋巴结仅指锁骨上窝、纵膈、食管旁、贲门旁淋巴结)。④复发间隔时间>6 个月。⑤美国东部肿瘤协作组体能状态(ECOG)评分 0~2 分,心、肝、肾、肺、骨髓造血功能良好。⑥有器官或远处组织转移者、合并其他肿瘤者、信息不全者被排除。总共 124 例根治性放化疗后局部复发食管鳞癌患者被纳入本研究。

1.2 初始治疗 初始治疗中,二维放疗、三维适形放疗(3-dimensional conformal radiation therapy, 3D-CRT)和调强放疗(Intensity-modulated radiation therapy, IMRT)作为一种根治性放疗方式被用于这 124 例患者,中位放疗剂量 56 Gy(50.4~66 Gy)。大多数患者(97/124)经历了顺铂联合紫杉醇或氟尿嘧啶在内的 1~6 周期同步或序贯化疗。27 例患者仅接受根治性放疗。治疗结束后,胃镜、食管钡餐造影、增强 CT 或超声内镜被用于评估疗效,所有患者在初始治疗后疗效评估均达到完全缓解或部分缓解。复发

间隔时间(Recurrence-free survival, RFS)定义为从初始治疗结束后第一次疗效评估为完全缓解或部分缓解开始到确诊为局部复发之间的时间。

1.3 复发后治疗和随访 挽救性放疗采用 3D-CRT 或 IMRT,放疗分割方式为 1.8~2.0 Gy/次,5 次/周,再程放疗剂量为 45~60 Gy(中位放疗剂量 56 Gy)。CT 可见肿瘤病灶勾画为 GTV(大体肿瘤体积),GTV 各方向外扩 1.0~2.0 cm 设为 CTV(计划靶体积),CTV 各方向外扩 0.5 cm 设为 PTV,未预防性照射淋巴引流区。正常组织或器官的剂量限制:双肺 $V_{20} \leq 25\%$,脊髓 $D_{max} < 20$ Gy,心脏平均受辐射剂量 ≤ 30 Gy。挽救性手术采用 Ivor-Lewis 手术或 Mckeown 手术。化疗方案包括含铂类、紫杉类或氟尿嘧啶类在内的单药或双药方案。诊疗方案均详细告知患者,所有患者均签署了知情同意书。挽救性治疗结束后的前 2 年,每 3~4 个月进行一次评估,治疗结束 2 年后每年进行 1~2 次评估,评估手段包括内窥镜、肿瘤标记物、食管钡餐、增强 CT 或超声内镜。从挽救性治疗开始的第一天到患者死亡或最后一次随访计算总生存时间(Overall survival, OS),从挽救性治疗开始的第一天至患者再次出现疾病局部进展计算局部控制时间。参照实体瘤疗效评价标准(Response evaluation criteria in solid tumors, RECIST 1.1)进行疗效评估,参照不良事件通用术语标准(Common terminology criteria for adverse events, CTCAE v4.0)对患者的治疗毒性进行分级。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。偏态分布的计量资料用中位数(四分位间距)描述,计数资料以频数(n)和百分比(%)描述。利用非参数检验(Mann-Whitney U 检验)或卡方检验对两个治疗组中的连续资料或分类资料进行比较。采用 Kaplan-Meier 法计算生存率,并用 Log-rank 法计算生存曲线的差异。采用 Cox 回归模型进行单变量和多变量分析,并评估风险比(Hazard ratios, HR)和 95%置信区间(95% confidence interval, 95% CI),将单变量分析有意义的因素纳入多变量分析。设定双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料 根据接受挽救性治疗方式的不同,61 例患者被分入挽救性放疗组(Salvage radiotherapy group, SR group),其中 11 例患者在初治时仅行放疗,63 例患者被分入挽救性手术组(Salvage surgery group, SS group),其中 16 例患者在初治时仅行放疗。挽救性手术组,53 例为 R0 切除,10 例为 R1 切除。挽救性放疗组有 12 例患者仅出现局部淋巴结

转移复发。高龄患者(>65 岁)和 RFS>12 月的患者在挽救性放疗组中所占比例较高。整个队列中位随访时间为 17 个月(1~92 个月),截至随访结束,挽救性手术组有 3 名患者存活,挽救性放疗组有两例患者存活。见表 1。

表 1 两组患者的一般临床资料分布[n(×10⁻²)]

Table 1 Distribution of general clinical information of patients

| 变量 | 挽救性手术组 (n=63) | 挽救性放疗组 (n=61) | χ ² /U | P |
|------------|------------------|------------------|-------------------|--------|
| 性别 | | | 0.559 | 0.455 |
| 男 | 51(81.0) | 46(75.4) | | |
| 女 | 12(19.0) | 15(24.6) | | |
| 年龄(岁) | | | 19.003 | <0.001 |
| ≤65 | 40(63.5) | 15(24.6) | | |
| >65 | 23(36.5) | 46(75.4) | | |
| ECOG 评分(分) | | | 0.322 | 0.571 |
| 0~1 | 54(85.7) | 50(82.0) | | |
| 2 | 9(14.3) | 11(18.0) | | |
| 复发肿瘤位置 | | | 13.876 | <0.001 |
| 胸上段 | 6(9.5) | 19(31.1) | | |
| 胸中段 | 43(68.3) | 21(34.4) | | |
| 胸下段 | 14(22.2) | 9(14.8) | | |
| 淋巴结转移 | | | 0.0 | 0.988 |
| 否 | 34(54.0) | 33(54.1) | | |
| 是 | 29(46.0) | 28(45.9) | | |
| 初次放疗剂量(Gy) | 56(56~60) | 60(56~60) | 1749.0 | 0.352 |
| RFS(月) | | | 6.815 | 0.009 |
| ≤12 | 32(50.8) | 17(27.9) | | |
| >12 | 31(49.2) | 44(72.1) | | |
| RFS(月) | | | 2.618 | 0.106 |
| ≤24 | 43(68.3) | 33(54.1) | | |
| >24 | 20(31.7) | 28(45.9) | | |
| 复发后联合化疗 | | | 0.512 | 0.474 |
| 是 | 34(54.0) | 29(47.5) | | |
| 否 | 29(46.0) | 32(52.3) | | |

2.2 生存情况 挽救性手术组和挽救性放疗组的 1、3、5 年生存率分别是 57.1%、23.8%、9.5% 和 52.5%、14.8%、4.9%,中位总生存时间分别是 15 个月(95% CI:8.334~21.666 月)和 13 个月(95% CI:9.178~16.822 月),差异无统计学意义(P=0.121),见图 1A。两组患者的 1、3、5 年局部控制率分别是 46.0%、15.9%、4.8%(挽救性手术组)和 23.0%、8.2%、1.6%(挽救性放疗组),挽救性手术组患者有更好的局部控制率(P=0.027),见图 1B。挽救性手术组有 10 例患者为非 R0 切除,其预后远差于 R0 切除者,见图 2。

2.3 COX 回归分析 COX 回归单因素分析显示复发 N 分期、复发间隔时间(RFS ≤ 24 月, RFS > 24 月)是影响患者生存的因素。多因素分析显示复发间隔

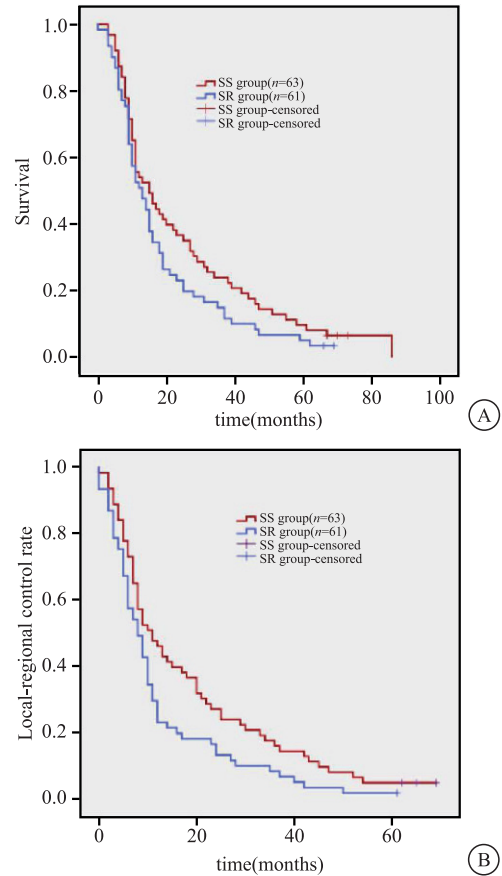


图 1 两组患者的生存曲线(A)和局部控制率曲线(B)

Figure 1 Survival curves (A) and locoregional control rates (B) for patients of SS group and SR group

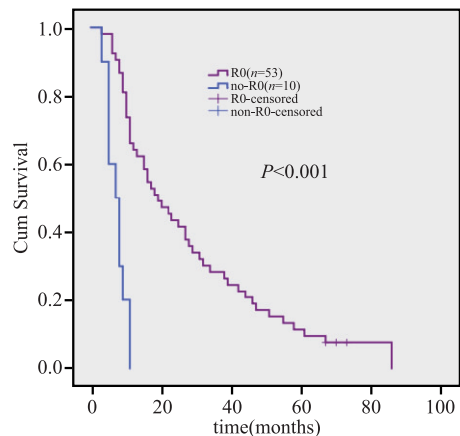


图 2 挽救性手术组 R0 切除与非 R0 切除患者生存曲线

Figure 2 Survival curve of patients with or without R0 resection in SS group

时间(RFS ≤ 24 月, RFS > 24 月)是影响患者预后的独立危险因素。见表 2。

2.4 不良反应 两组患者均常见的并发症是消化道反应和血液学毒性,挽救性手术组可能是因化疗药物毒性导致,挽救性放疗组可能是因放疗和化疗共同所致。消化道反应包括恶心、呕吐、食欲不振、便秘、腹

表 2 局部复发食管鳞癌患者挽救性治疗后的 COX 回归分析

Table 2 Cox model analysis for locally recurrence esophageal squamous cell carcinoma patients

| 变量 | n | 单因素分析 | | 多因素分析 | |
|------------|-----|--------------------|--------|--------------------|--------|
| | | HR (95% CI) | P | HR (95% CI) | P |
| 性别 | | 0.619(0.387~0.987) | 0.054 | — | — |
| 男 | 97 | | | | |
| 女 | 27 | | | | |
| 年龄(岁) | | 0.991(0.684~1.436) | 0.963 | — | — |
| ≤65 | 55 | | | | |
| >65 | 69 | | | | |
| ECOG 评分(分) | | 1.505(0.922~2.455) | 0.102 | — | — |
| 0-1 | 104 | | | | |
| 2 | 20 | | | | |
| 复发 T 分期 | | 1.075(0.912~1.267) | 0.388 | — | — |
| rTx | 14 | | | | |
| rT1 | 9 | | | | |
| rT2 | 24 | | | | |
| rT3 | 50 | | | | |
| rT4 | 27 | | | | |
| 复发 N 分期 | | 1.729(1.327~2.253) | <0.001 | 1.100(0.505~2.395) | 0.811 |
| rN0 | 67 | | | | |
| rN1 | 45 | | | | |
| rN2 | 12 | | | | |
| 复发肿瘤位置 | | 1.001(0.725~1.383) | 0.994 | — | — |
| 胸上段 | 26 | | | | |
| 胸中段 | 62 | | | | |
| 胸下段 | 24 | | | | |
| RFS(月) | | 0.695(0.474~1.021) | 0.064 | — | — |
| ≤12 | 49 | | | | |
| >12 | 75 | | | | |
| RFS(月) | | 0.559(0.379~0.823) | 0.003 | 0.477(0.315~0.722) | <0.001 |
| ≤24 | 76 | | | | |
| >24 | 48 | | | | |
| 复发后联合化疗 | | 0.765(0.530~1.104) | 0.153 | — | — |
| 是 | 63 | | | | |
| 否 | 61 | | | | |

泻,挽救性手术组和挽救性放疗组的发生率分别是 31.7%,54.1%;血液学毒性包括白细胞、血小板或/和血红蛋白降低,挽救性手术组和挽救性放疗组的发生率分别是 39.7%和 88.5%。放射性食管炎是挽救性放疗组次常见并发症,发生率为 80.3%。整个队列中出现的与死亡相关严重毒性包括吸入性肺炎、吻合口瘘、食管气管瘘/食管瘘/穿孔、出血,挽救性手术组和挽救性放疗组分别有 18 例、7 例。挽救性手术组 2 例在术后 2 月、4 月因出现吸入性肺炎而死亡,吻合口瘘、食管气管瘘和出血的发生率分别 14.3%、6.3%、4.8%。挽救性放疗组的严重毒性包括食管瘘/穿孔、食管狭窄和出血,发生率分别为 8.2%、6.6%和 3.3%,其中食管狭窄行经口介入球囊扩张术后可获得明显缓解。见表 3。

表 3 局部复发食管鳞癌患者接受不同挽救性治疗后的毒性分布[n(×10⁻²)]

Table 3 Distribution of toxicity for locally recurrence esophageal squamous cell carcinoma patients after different salvage treatments

| 并发症 | 挽救性手术组(n=63) | 挽救性放疗组(n=61) |
|--------|--------------|--------------|
| 消化道反应 | | |
| 1~2 级 | 18(28.6) | 20(32.8) |
| 3~4 级 | 2(3.2) | 13(21.3) |
| 血液学毒性 | | |
| 1~2 级 | 20(31.7) | 39(63.9) |
| 3~4 级 | 5(7.9) | 15(24.6) |
| 放射性肺炎 | | |
| 1~2 级 | — | 5(8.2) |
| 3~4 级 | — | — |
| 放射性食管炎 | | |
| 1~2 级 | — | 45(73.8) |
| 3~4 级 | — | 4(6.6) |
| 吸入性肺炎 | 2(3.2) | — |
| 吻合口瘘 | 9(14.3) | — |
| 食管气管瘘 | 4(6.3) | — |
| 出血 | 3(4.8) | 2(3.3) |
| 食管瘘/穿孔 | — | 5(8.2) |
| 食管狭窄 | — | 4(6.6) |

3 讨论

原发灶复发与局部区域淋巴结转移是最常见的食管癌治疗失败原因^[8-9]。一旦出现局部失败,患者的预后十分不乐观,若未行积极挽救性治疗,多数患者会在一年内病逝^[10-11]。本研究中,76 例(61.3%)患者在初始治疗结束后 2 年内出现局部区域失败,整个队列中位 RFS 是 17.5 月(7~201 个月),与既往研究一致^[12-13]。挽救性手术相比挽救性放疗能提供更好的局部控制率,但在患者的长期生存方面,两者疗效并无差异。复发间隔时间(RFS≤24 月,RFS>24 月)是影响局部复发食管鳞癌患者接受挽救性治疗的独立预后因素。

原发肿瘤的良好控制对提高食管鳞癌的治疗效果十分重要^[13-14]。本研究中,相比于挽救性放疗组,挽救性手术组有更好的 1、3、5 年局部控制率,但 OS 并无差异。分析其原因,一方面可能与挽救性手术组术后有更高的致死性严重并发症有关,导致较高的局部控制率无法转化为 OS 获益,既往研究同样指出接受挽救性手术者有较高术后并发症及手术相关死亡率^[6,15-16]。另一方面可能与当前研究中挽救性放疗组接受较高的再程放疗剂量有关,Wu 等^[17]的研究指出,局部复发食管鳞癌接受较高的再程放疗剂量(55~60 Gy)更有利于患者获得长期生存。有报道接受挽救性手术治疗的局部区域复发食管鳞癌患者 1、3、5 年生存率约 48%、20%、7%,中位生存期为 11.5 个月^[18],低于本研究挽救性手术组的结果,其原

因可能与手术患者的筛选或围手术期中操作、术后护理有关。既往文献与本研究均显示,未达 R₀ 切除患者的生存预后十分不乐观^[18-20]。当前研究中,年龄 ≤65 岁和 RFS ≤24 月的患者在挽救性手术组较多,这可能与高龄患者心肺功能和体质较差,不能耐受手术,以及复发间隔时间较短者,危及器官剂量限制更严格导致不能行再程放疗有关。鉴于此,对于体力状况佳、复发间隔时间较短者,挽救性手术可能较好,但要十分谨慎选择手术患者,避免出现非 R₀ 切除,并注意预防手术相关严重并发症的发生。

近期一项荟萃分析显示,接受挽救性放疗的食管鳞癌患者 1、3、5 年生存率分别约 52.3%~67.7%、15.0%~28.2%和 6.7%~18.1%^[21],稍高于本研究的结果,这可能与本研究联合化疗患者所占比例较低有关。Jingu 等^[22]报道了 29 例(29/33, 87.9%)局部复发食管癌患者接受挽救性同步放化疗后,3 年局部复发控制率达 21%,显著高于当前研究结果。虽然本研究多因素分析并未显示联合化疗是患者的预后影响因素,但多篇文献均报道联合化疗有助于消灭肿瘤微转移灶和提高癌细胞放射敏感性,增加患者生存获益,尤其是当挽救性放疗剂量低于 55 Gy 时^[17, 23]。因此,对于能耐受化疗的患者,推荐再程放疗联合化疗。近期一项研究显示,接受挽救性手术的局部复发食管鳞癌患者,复发间隔时间超过 1 年者较不足 1 年者有更好的预后^[24]。当前研究中,整个队列的 COX 多因素分析显示复发间隔时间(RFS ≤24 月, RFS >24 月)是独立的预后因素, RFS >24 月的患者在接受积极的挽救性治疗后有更好的 OS。对于复发间隔时间较长者,尤其是超过两年者,可根据患者情况选择行挽救性手术或放化疗。

本研究中,挽救性手术组治疗相关严重毒性,如食管瘘、吻合口瘘、出血等,发生率高于挽救性放疗组,与既往文献报道相似^[7, 25]。两组患者均常见的不良反应是消化道反应和血液学毒性,挽救性放疗组的发生率高于手术组,考虑为放疗与化疗药物的毒性叠加所致。挽救性放疗组另一个常见的不良反应是放射性食管炎,发生率为 80.3%,高于既往文献报道的 32.3%~68.7%发生率^[7, 17],其原因考虑与当前研究中患者接受了较高的再程放疗剂量有关。上述常见不良反应均以 1~2 级多见,经积极对症治疗后症状可得到明显缓解。从上述不良反应发生情况来看,挽救性放疗不仅具有更低的治疗相关严重毒性,常见不良反应也更易于管理。

4 结论

对于根治性放化疗后局部区域复发食管鳞癌患

者而言,无论接受挽救性手术还是挽救性放疗,患者均能从中获得相似的长期生存,尤其是复发间隔时间 >24 月的患者,联合化疗或给予较高的再程放疗剂量(不超过 60 Gy),可能会增加患者生存获益。鉴于挽救性手术有较高的治疗相关严重毒性以及非 R₀ 切除患者预后极差,手术患者需经仔细筛选。

【参考文献】

- [1] 李润霄, 沈文斌, 曹彦坤, 等. 根治性放疗获临床完全缓解食管鳞癌患者 10 年生存分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2022, 31(6): 525-531.
- [2] ZENG H, CHEN W, ZHENG R, *et al.* Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries[J]. *Lancet Glob Health*, 2018, 6(5): e555-e567.
- [3] TAKEDA K, MATSUSHITA H, UMEZAWA R, *et al.* Hyperfractionated radiotherapy for re-irradiation of recurrent esophageal cancer[J]. *Radiat Oncol J*, 2021, 39(4): 265-269.
- [4] 尤振兵, 嵇建, 徐达夫, 等. 根治性放疗后复发食管癌行手术和再放疗的回顾性研究[J]. 西部医学, 2012, 24(2): 343-345.
- [5] EGO M, ABE S, NAKATANI Y, *et al.* Long-term outcomes of patients with recurrent squamous cell carcinoma of the esophagus undergoing salvage endoscopic resection after definitive chemoradiotherapy[J]. *Surg Endosc*, 2021, 35(4): 1766-1776.
- [6] FAIZ Z, DIJKSTERHUIS W P M, BURGERHOF J G M, *et al.* A meta-analysis on salvage surgery as a potentially curative procedure in patients with isolated local recurrent or persistent esophageal cancer after chemoradiotherapy[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2019, 45(6): 931-940.
- [7] 于汶卉, 张萍, 甄婵军, 等. 食管癌放化疗后复发再程放疗的 Meta 分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2021, 30(9): 892-897.
- [8] SUDO K, KATO K, KUWABARA H, *et al.* Patterns of relapse after definitive chemoradiotherapy in stage II/III (Non-T4) esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Oncology*, 2018, 94(1): 47-54.
- [9] 宋媛妹, 李光明, 吴敬波, 等. 放射治疗食管癌术后纵隔淋巴结转移的疗效分析[J]. 西部医学, 2018, 30(4): 514-517.
- [10] XU X, WANG Z, JIANG S, *et al.* Evaluating the optimal re-irradiation dose for locally recurrent esophageal squamous cell carcinoma after definitive radiotherapy[J]. *Radiat Oncol*, 2019, 14(1): 191.
- [11] LI J, ZHAO Z, DU G, *et al.* Safety and efficacy of pulsed low-dose rate radiotherapy for local recurrent esophageal squamous cell carcinoma after radiotherapy: Study protocol for a prospective multi-center phase II trial[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(26): e16176.
- [12] ZHOU Y Q, DING N X, WANG L J, *et al.* Salvage radiochemotherapy for lymph node recurrence after radical surgery of esophageal cancer [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(5): e9777.

- KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update[J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 76(3 Suppl 1): S1-S107.
- [19] JEAN G, SOUBERBIELLE J C, CHAZOT C. Vitamin D in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients[J]. *Nutrients*, 2017, 9(4): 328.
- [20] CACCAMO D, RICCA S, CURRÒ M, *et al.* Health Risks of Hypovitaminosis D: A Review of New Molecular Insights[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3): 892.
- [21] FRANCA GOIS P H, WOLLEY M, RANGANATHAN D, *et al.* Vitamin D Deficiency in Chronic Kidney Disease: Recent Evidence and Controversies[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15(8): 1773.
- [22] LAI S, COPPOLA B, DIMKO M, *et al.* Vitamin D deficiency, insulin resistance, and ventricular hypertrophy in the early stages of chronic kidney disease[J]. *Ren Fail*, 2014, 36(1): 58-64.
- [23] FUSARO M, GALLIENI M, REBORA P, *et al.* Atrial fibrillation and low vitamin D levels are associated with severe vascular calcifications in hemodialysis patients[J]. *J Nephrol*, 2016, 29(3): 419-426.
- [24] LONDON G M, GUÉRIN A P, VERBEKE F H, *et al.* Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(2): 613-620.
- [25] 王菊, 王海燕, 张桂霞, 等. 慢性肾脏病 3-5 期患者血清 25-羟维生素 D3 水平与心脏瓣膜钙化的相关性[J]. *中华肾脏病杂志*, 2016, 32(8): 573-577.
- [26] 田雪, 董捷. 血清维生素 D 与肌肉体积和肌力的关系[J]. *中华肾脏病杂志*, 2016, 32(9): 717-720.
- [27] 张晓华, 房婧. 维持性血液透析病人血清 25-羟维生素 D 水平与营养状况、血脂水平和炎性因子水平的相关性分析[J]. *安徽医药*, 2019, 23(3): 498-501.
- [28] SAH S K, ADHIKARY L P. Association Between Dyslipidemia and Serum Level of 25-Hydroxyvitamin-D in Early Chronic Kidney Disease, Not on Dialysis: An Observational Cross-Sectional Study from the Himalayan Country[J]. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2020, 13: 211-218.
- [29] 黎国强, 黄国飞. 尿毒症患者透析后舞蹈样并发症二例分析及文献复习[J]. *中华神经医学杂志*, 2006(6): 634-636.
- [30] ANDREUCCI V E, FISSELL R B, BRAGG-GRESHAM J L, *et al.* Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) data on medications in hemodialysis patients[J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 44(5 Suppl 2): 61-67.

(收稿日期: 2022-07-26; 修回日期: 2023-05-25; 编辑: 张翰林)

(上接第 1324 页)

- [13] 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.
- [14] KIM H W, KIM J H, LEE I J, *et al.* Local control may be the key in improving treatment outcomes of esophageal squamous cell carcinoma undergoing concurrent chemoradiation[J]. *Digestion*, 2014, 90(4): 254-260.
- [15] MARKAR S, GRONNIER C, DUHAMEL A, *et al.* Salvage surgery after chemoradiotherapy in the management of esophageal cancer: is it a viable therapeutic option? [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(33): 3866-3873.
- [16] TACHIMORI Y, KANAMORI N, UEMURA N, *et al.* Salvage esophagectomy after high-dose chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 137(1): 49-54.
- [17] WU X, HU X, CHEN J, *et al.* A re-irradiation dose of 55-60 Gy improves the survival rate of patients with local recurrent esophageal squamous cell carcinoma after radiotherapy[J]. *Radiat Oncol*, 2021, 16(1): 100.
- [18] 陈永顺, 程欣宇, 宋海侠, 等. 食管癌根治性放疗后局部复发挽救治疗研究[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2019, 28(11): 826-829.
- [19] CHEN Y, LU Y, WANG Y, *et al.* Comparison of salvage chemoradiation versus salvage surgery for recurrent esophageal squamous cell carcinoma after definitive radiochemotherapy or radiotherapy alone[J]. *Dis Esophagus*, 2014, 27(2): 134-140.
- [20] SUGIMURA K, MIYATA H, SHINNO N, *et al.* Prognostic Impact of Postoperative Complications following Salvage Esophagectomy for Esophageal Cancer after Definitive Chemoradiotherapy[J]. *Oncology*, 2020, 98(5): 280-288.
- [21] LAN K, CHEN J. 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): 61.
- [22] JINGU K, NIIBE Y, YAMASHITA H, *et al.* Re-irradiation for oligo-recurrence from esophageal cancer with radiotherapy history: a multi-institutional study[J]. *Radiat oncol*, 2017, 12(1): 146.
- [23] 刘畅, 阎英. 食管癌根治性放疗后复发再程放疗 Meta 分析[J]. *临床军医杂志*, 2020, 48(4): 393-396, 399.
- [24] MIYATA H, SUGIMURA K, KANEMURA T, *et al.* Salvage surgery for recurrent disease after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2022, 29(9): 5657-5665.
- [25] WANG X, HU B, CHEN J, *et al.* Risk factors of esophageal fistula induced by re-radiotherapy for recurrent esophageal cancer with local primary site[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 207.

(收稿日期: 2022-08-14; 修回日期: 2022-12-12; 编辑: 张翰林)