

• 慢病专题:癌症 •

# 肺癌 ALK(Ventana/D5F3)非特异性表达 5 例及其临床特征分析

黄运<sup>1</sup>, 陆典科<sup>2</sup>, 钟丽君<sup>1</sup>, 陈晓童<sup>1</sup>, 吴迎辉<sup>1△</sup>

(1. 玉林市第一人民医院病理科, 广西 玉林 537000; 2. 玉林市红十字会医院全科医学科, 广西 玉林 537000)

**[摘要]** **目的** 探讨间变性淋巴瘤激酶(ALK, Ventana/D5F3)在 5 例非腺性肺癌中的表达情况, 并分析其相关临床病理特征。**方法** 收集 2023 年 12 月至 2024 年 12 月玉林市第一人民医院病理科检查的 5 例非腺性肺癌患者标本, 其中小细胞癌 3 例, 鳞状细胞癌、鳞状细胞癌治疗后小细胞癌转化各 1 例, 应用免疫组织化学(免疫组化)技术进行 ALK 蛋白检测, 同时, 通过荧光原位杂交(FISH)检测进行验证。**结果** 5 例肺癌患者男 4 例, 女 1 例; 年龄 52~82 岁, 中位 67 岁。鳞状细胞癌肿瘤细胞呈圆形或卵圆形, 细胞核浆比增大, 细胞质丰富、淡染, 核分裂象可见。小细胞癌显微镜观察见肿瘤细胞为不规则形, 细胞核呈椒盐样, 细胞质稀少, 部分细胞核挤压变形, 核分裂象易见。ALK(Ventana/D5F3)免疫组化检测结果均为细胞质强阳性表达(阳性比例 5%~40%), 而 FISH 检测均未检测到 ALK 融合基因。**结论** ALK(Ventana/D5F3)主要在肺非小细胞癌中表达, 以腺癌为主, 但在其他类型肿瘤中可能存在非特异性表达。

**[关键词]** 肺肿瘤; 间变性淋巴瘤激酶; 免疫组织化学; 荧光原位杂交

**DOI:** 10.3969/j.issn.1009-5519.2026.03.005 **中图法分类号:** R734.2

**文章编号:** 1009-5519(2026)03-0503-05

**文献标识码:** A

## Analysis of 5 cases of nonspecific expression of ALK(Ventana/D5F3) in non-adenocarcinoma lung cancer and their clinical features

HUANG Yun<sup>1</sup>, LU Dianke<sup>2</sup>, ZHONG Lijun<sup>1</sup>, CHEN Xiaotong<sup>1</sup>, WU Yinghui<sup>1△</sup>

(1. Department of Pathology, The First People's Hospital of Yulin, Yulin, Guangxi 537000, China; 2. Department of General Practice, Yulin Red Cross Hospital, Yulin, Guangxi 537000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the expression of anaplastic lymphoma kinase (ALK, Ventana/D5F3) in five cases of non-adenocarcinoma lung cancer and analyze their related clinicopathological features. **Methods** A total of five specimens from patients with non-adenocarcinoma lung cancer who were examined and diagnosed in the Department of Pathology of The First People's Hospital of Yulin from December 2023 to December 2024 were collected. Among them, there were three cases of small cell carcinoma, one case of squamous cell carcinoma, and one case of small cell carcinoma transformation after squamous cell carcinoma treatment. Immunohistochemistry was performed to detect ALK protein, and fluorescence in situ hybridization (FISH) was used for verification. **Results** Among the five lung cancer patients, four were male and one was female, aged from 52 to 82 years with a median age of 67 years. Squamous cell carcinoma tumor cells were round or oval, with an increased nuclear-cytoplasmic ratio, abundant and lightly stained cytoplasm, and visible mitotic figures. Microscopic observation of small cell carcinoma showed that the tumor cells were irregular, with salt-and-pepper nuclei, scarce cytoplasm, some nuclei were deformed by compression, and mitotic figures were easily seen. The results of ALK (Ventana/D5F3) immunohistochemistry showed strong positive expression in the cytoplasm (the positive proportion ranging from 5% to 40%), while no ALK fusion gene was detected by FISH. **Conclusion** ALK (Ventana/D5F3) is predominantly expressed in pulmonary non-small cell lung cancer, mainly adenocarcinoma, but may have nonspecific expression in other types of tumors.

**[Key words]** Lung neoplasms; Anaplastic lymphoma kinase; Immunohistochemistry; Fluorescence in situ hybridization

近年来,肺癌发病率及病死率一直居高不下,截至 2022 年全世界范围内的数据统计,其发病率及死亡率更是一度居于榜首<sup>[1]</sup>。精准的靶向治疗仍是目前肺癌的主要治疗手段之一。间变性淋巴瘤激酶(ALK)是肺癌的驱动基因之一,ALK 阳性患者可从酪氨酸激酶抑制剂(TKI)中获益<sup>[2-3]</sup>。ALK 蛋白是受体酪氨酸激酶胰岛素受体超家族的成员。现今检测 ALK 融合基因的方法主要有 3 种,即荧光原位杂交(FISH)、反转录聚合酶链反应(RT-PCR)和免疫组织化学(免疫组化),但每种方法均有其优缺点。免疫组化方法因其操作简单、价格经济实惠,适用于 ALK 阳性非小细胞肺癌(NSCLC)的筛查<sup>[4]</sup>。ALK(Ventana/D5F3)主要在 NSCLC 中表达,病理类型主要为腺癌。但在神经内分泌肿瘤或鳞状细胞癌中也偶有表达,其具体原因未明。本研究探讨了 ALK(Ventana/D5F3)在小细胞癌或鳞状细胞癌中的表达情况,尝试分析其可能存在的原因,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

**1.1.1 一般资料** 收集 2023 年 12 月至 2024 年 12 月玉林市第一人民医院病理科检查的 5 例非腺性肺癌患者标本,其中小细胞癌 3 例,鳞状细胞癌、鳞状细胞癌治疗后小细胞癌转化各 1 例;男 4 例,女 1 例;年龄 52~82 岁,中位 67 岁。本研究已通过玉林市第一人民医院伦理委员会审核(YLSY-IRB-SR-2025011)。

### 1.1.2 病例介绍

**1.1.2.1 病例 1** 患者,女,52 岁,反复咳嗽 2 个月余。CT 检查提示右肺下叶占位性病变。术前穿刺活检病理检查提示大细胞神经内分泌癌,未能完全排除低分化腺癌伴神经内分泌分化的可能。术后病理检查结果为小细胞癌。免疫组化:CKP(核旁点状阳性)、CD56(+)、CgA(+)、NSE(部分+)、TTF-1(+)、CK7(-)、NapsinA(-)、p40(-)、p53(-,无义突变)、ALK(+,40%细胞胞质颗粒状强阳性表达)、Ki-67(+,90%)。ALK 基因 FISH 检测结果为阴性。病理分期 T2bN0M0 II A 期。术后以依托泊苷联合顺铂(EP)方案化疗 4 个周期,预防性全脑放疗。目前仍继续规律治疗。

**1.1.2.2 病例 2** 患者,男,75 岁,面部水肿 2 周。CT 检查提示直肠癌并肝转移,侵犯直肠周围系膜及系膜内脉管;腹膜后淋巴结转移;右肺门肺癌并右肺内及纵隔淋巴结、左锁骨上窝多发淋巴结转移,上腔静脉癌栓形成,并上腔静脉阻塞综合征。胰腺及双肾多发转移瘤。肺肿物穿刺活检病理检查结果为小细胞癌。免疫组化:CK7(核旁点状阳性)、TTF-1(+)、CD56(+)、NapsinA(-)、CK5/6(-)、p40(-)、CK20(-)、CDX-2(-)、EGFR(局灶弱+)、ALK(+,5%细胞胞质颗粒状强阳性表达)、p53(+,突变型)、Ki-67(+,

90%)。直肠活检为腺癌。ALK 基因 FISH 检测结果为阴性。病理分期 T4N3M1c IV B 期。术后针对右肺及上腔静脉癌栓行放疗 10 次,信迪利单抗注射液免疫治疗联合奥沙利铂+卡培他滨化疗 4 个周期。肿物未见明显缩小,发现脑部多发转移瘤。后行全脑放疗。患者要求终止治疗,目前失访。

**1.1.2.3 病例 3** 患者,男,82 岁,反复咳嗽、咳痰、咯血 1 个月余。肺 CT 检查提示左肺中央型肺癌并纵隔淋巴结转移,双侧胸腔积液。支气管镜检查提示左主支气管开口肿物。活检病理结果为肺小细胞癌,免疫组化:CKP(核旁点状阳性)、TTF-1(部分+)、CD56(灶+)、Syn(+)、CgA(灶+)、NapsinA(-)、p40(-)、p53(+,突变型)、ALK(+,30%细胞胞质颗粒状强阳性表达)、Ki-67(+,95%)。ALK 基因 FISH 检测结果为阴性。病理分期 T2N3M0 III B 期。3 年前有前列腺腺癌伴淋巴结转移病史,规律使用醋酸戈舍瑞林缓释植入剂、比卡鲁胺片治疗。给予依托泊苷化疗后出现骨髓抑制。按上述方案规律治疗至今。

**1.1.2.4 病例 4** 患者,男,76 岁,阵发性咳嗽数月伴咳黄色黏痰,痰中带血 5 个月余。肺 CT 检查提示左肺中央型肺癌并纵隔多发淋巴结转移,左肺胸腔积液。左肺活检病理检查结果为鳞状细胞癌,免疫组化:CK7(局灶+)、CK5/6(+)、p40(+)、TTF1(-)、NapsinA(-)、ALK(+,20%细胞胞质颗粒状强阳性表达)、Ki-67(+,40%)。ALK 基因 FISH 检测结果为阴性,外院基因检测提示 p53 突变,PD-L1 表达阳性。病理分期 T2N3MX III B 期。目前已多次给予卡瑞利珠单抗注射液 200 mg 免疫治疗。

**1.1.2.5 病例 5** 患者,男,60 岁,咳嗽、胸痛半个月余。肺 CT 检查考虑右肺中央型肺癌并右肺子灶形成,纵隔淋巴结转移,第二胸椎、右侧第三肋及左侧股骨头骨转移,右侧肾上腺转移,右侧胸腔积液。穿刺活检病理检查结果为鳞状细胞癌。免疫组化:CK7(局灶+)、CK5/6(+)、p40(+)、TTF1(-)、NapsinA(-)、CD56(-)、ALK(-)、Ki-67(+,40%)。先给予口服伏美替尼靶向治疗,后因肿瘤进展同时联合紫杉醇、卡铂化疗,顺铂胸腔注入化疗。再次送胸腔积液细胞学病理检查结果符合神经内分泌癌。免疫组化:CKP(核旁点状阳性)、TTF-1(+)、CD56(+)、Syn(+)、CgA(-)、p40(-)、p53(+,突变型)、ALK(+,20%细胞胞质颗粒状强阳性表达)、Ki-67(+,90%)。ALK 基因 FISH 检测结果为阴性,在外院基因检测提示 EGFR、p53 突变。故临床修正诊断为复合型神经内分泌癌,病理分期 T4N3M1 IV 期。改行 EP 方案化疗及胸腔灌注化疗,联合给予安罗替尼靶向治疗。目前失访。

**1.1.3 主要试剂** ALK(Ventana/D5F3)抗体及其他试剂均购自罗氏诊断产品(上海)有限公司,ALK FISH 探针及其辅助用品均购于广州安必平医药科技有限公司。

## 1.2 方法

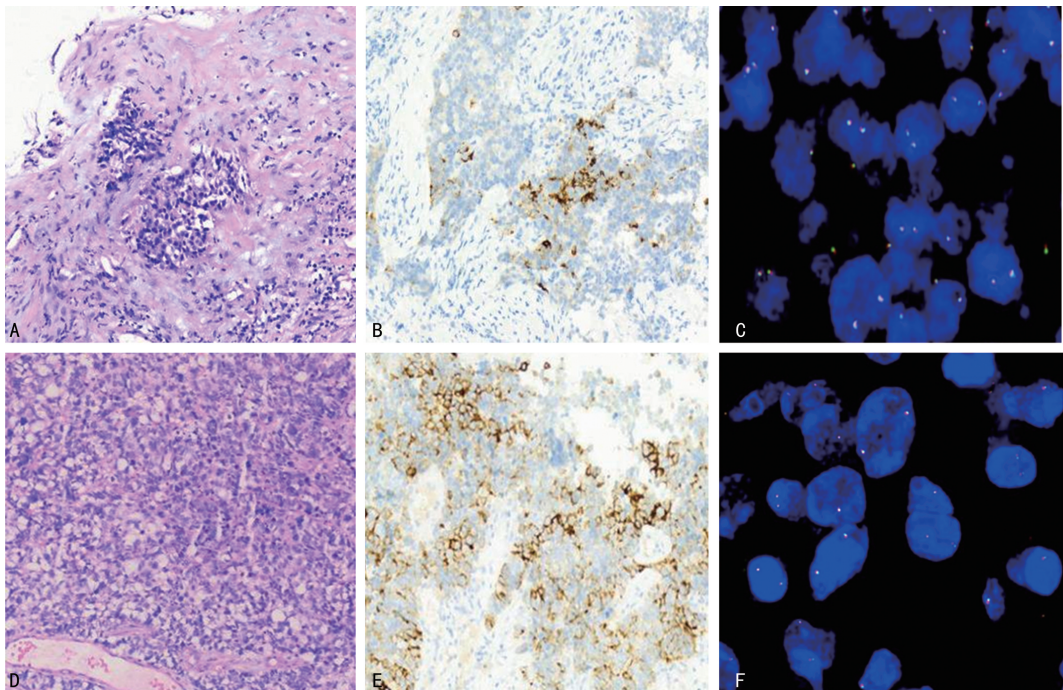
**1.2.1 ALK(Ventana/D5F3)免疫组化检测** 病理标本均常规处理后制成组织蜡块,切片厚度为 3 μm,烤片后采用 VENTANA BenchMark XT 全自动免疫组化仪进行免疫组化染色。经 2 名高年资病理医师共同判读免疫组化检测结果。判读标准为任意比例的肿瘤细胞的细胞质内存在颗粒状强染色即为阳性,反之则为阴性。

**1.2.2 ALK FISH 检测** 病理标本均常规处理后制成组织蜡块,切片厚度为 3 μm,烤片后脱蜡,超纯水高压锅中高温修复喷气 3 min,胃蛋白酶 37 °C 消化 13 min,超纯水洗涤终止消化并干燥玻片,滴加 ALK 探针、加盖玻片、骨水泥封边,杂交仪 88 °C 变性 5 min、37 °C 杂交 22 h,SSC 洗涤 2 次,干燥玻片并滴加 4',6-二脒基-2-苯基吡啶(DAPI)、加盖玻片封片,

在荧光显微镜下观察。制片完成后由 2 名高年资病理医师在荧光显微镜油镜下独立观察 FISH 检测结果。判定标准为至少观察 50 个肿瘤细胞,要求肿瘤细胞核轮廓及信号清晰,每个细胞核内至少有一组红、绿信号。如 50 个肿瘤细胞中有 25 个(>50%)存在分离信号(距离大于或等于 2 个信号点直径)则直接判读阳性;如 50 个细胞分离信号细胞为 5~25 个细胞则重新计数 50 个肿瘤细胞,累加 100 个肿瘤细胞中超过 15 个存在分离信号则为 FISH 阳性<sup>[4]</sup>。

## 2 结果

鳞状细胞癌显微镜观察见肿瘤细胞呈圆形或卵圆形,细胞核浆比增大,细胞质丰富、淡染,核分裂象可见。小细胞癌显微镜观察见肿瘤细胞为不规则形,细胞核呈椒盐样,细胞质稀少,部分细胞核挤压变形,核分裂象易见。见图 1、表 1。



注:A. 鳞状细胞癌形态[苏木精-伊红(HE),20×];B. 鳞状细胞癌 ALK(Ventana/D5F3,20×);C. 鳞状细胞癌 FISH 检测阴性;D. 小细胞癌形态(HE,20×);E. 小细胞癌 ALK(Ventana/D5F3,20×);F. 小细胞癌 FISH 检测阴性。

图 1 肺鳞状细胞癌及小细胞癌 HE 形态、ALK(Ventana/D5F3 表达)和 FISH 检测情况

表 1 ALK 免疫组化、FISH 检测结果

项目	病例 1	病例 2	病例 3	病例 4	病例 5
病理诊断	小细胞癌	小细胞癌	小细胞癌	鳞状细胞癌	鳞状细胞癌转化为小细胞癌
性别	女	男	男	男	男
年龄(岁)	52	75	82	76	60
ALK(Ventana/D5F3)表达情况	40%细胞胞质颗粒状强阳性表达	5%细胞胞质颗粒状强阳性表达	30%细胞胞质颗粒状强阳性表达	20%细胞胞质颗粒状强阳性表达	小细胞癌成分 20%肿瘤细胞胞质颗粒状强阳性表达
FISH 检测结果	阴性	阴性	阴性	阴性	阴性
外院基因检测	未检测	未检测	未检测	p53 突变,PD-L1 阳性	EGFR,p53 突变
TNM 分期	T2bN0M0IIA 期	T4N3M1cIVB 期	T2N3M0IIIB 期	T2N3MXIIIB 期	T4N3M1IIV 期

### 3 讨 论

ALK (Ventana/D5F3) 抗体的免疫原为人类 ALK 蛋白的羧基端。可检测野生型和融合型 ALK 蛋白。正常肺泡上皮细胞不表达 ALK 蛋白,肺癌细胞中 ALK 蛋白弥漫阳性与异常的 ALK 融合蛋白表达相关<sup>[5]</sup>。ALK 蛋白主要在部分肺腺癌中表达,较少在鳞状细胞癌或小细胞癌中表达。本研究中 3 例小细胞癌标本中均存在阳性表达(分别为 5%、30%、40% 肿瘤细胞胞质强阳性表达),FISH 检测见少量细胞(<5 个肿瘤细胞)出现 ALK 融合信号,但参考判读标准均不符合 ALK 融合阳性。可能与人类神经起源的细胞表达野生型 ALK 蛋白与神经外胚层分化相关。与郭益辰等<sup>[6]</sup>和 NAKAMU 等<sup>[7]</sup>的研究结果相似。

本研究中 1 例鳞状细胞癌患者经外院基因检测存在 EGFR、p53 共突变,1 例鳞状细胞癌患者也存在 p53 突变,ALK 免疫组化检测结果均为阳性、FISH 检测结果均为阴性,可能是 EGFR 突变引起这 2 种酶蛋白的互相作用,最终导致 ALK 蛋白的表达,在肺癌细胞系中 ALK 与 EGFR 的同时激活有关<sup>[8]</sup>。

p53 是一种抑癌基因,参与 DNA 复制及诱导细胞凋亡的过程,能促进癌症的发生。p53 为点突变及错义突变,导致基因监视功能丧失,促进肿瘤的发生、发展<sup>[9]</sup>。p53 突变是抑癌基因向癌基因转化的过程,同时,存在 EGFR、p53 基因突变,部分患者经抗肿瘤治疗后可导致肿瘤向小细胞癌转化的风险明显增高<sup>[10-13]</sup>。本研究中 1 例鳞状细胞癌经治疗后发生小细胞癌转化患者后经基因检测证实存在 EGFR、p53 共突变,且 ALK 蛋白主要表达于转化后的胸腔积液病理检查的神经内分泌癌细胞中。贺佳子等<sup>[14]</sup>认为,多基因突变常在晚期 NSCLC 患者中被检测出来,可能是因为多基因合并突变导致肿瘤高负荷,从而使肿瘤的增长、扩散更易发生。

ALK(D5F3)免疫组化试剂盒里包含扩增试剂盒,可局部增强或放大免疫组化染色强度,故 ALK (D5F3)在肿瘤细胞内任何强度的细胞质颗粒状阳性均视为 ALK 阳性。据《中国间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性非小细胞肺癌诊断专家共识(2013 版)》<sup>[4]</sup>,ALK (Ventana/D5F3)判读标准采用二分类系统,即仅为阳性和阴性 2 种结果,阳性结果即可诊断 ALK 阳性 NSCLC。该类患者通常可从 ALK-TKI 治疗中获益。但颜黎栩等<sup>[15]</sup>研究表明,部分非小细胞癌可存在 ALK 蛋白表达,经 FISH、高通量测序(NGS)检测验证均为阴性,故认为现行 Ventana ALK 评分解释指南关于“任何百分比的肿瘤细胞质中存在强颗粒状染色被定义为 ALK 阳性”的判读解释不妥。同时,《非小细胞肺癌分子病理检测临床实践指南(2024 版)》<sup>[16]</sup>提出,ALK 免疫组化检测方法二元结果判读

标准仅适用于肺腺癌,该检测在用于鳞癌、神经内分泌癌等其他类型肺癌标本时应谨慎,疑似阳性标本需使用其他方法进行验证。故推荐 FISH 方法是检测 ALK 重排的“金标准”<sup>[16]</sup>。

既往朱宇凝等<sup>[17]</sup>研究提出,ALK 免疫组化检测结果受多种因素影响,其中人为因素影响较大,故为确保实验的准确性,进行 ALK 免疫组化检测的每例标本均应设置以阑尾中的神经节组织为阳性对照。免疫组化可检测 ALK 蛋白表达,但其基因变异和融合伴侣情况无法识别。FISH 检测方法时间短,相对标准化,可检测到 ALK 基因的缺失或断裂,但罕见复杂的基因重排和融合伴侣仍无法分辨出来。免疫组化、FISH 检测结果判定均存在一定的主观性,不同判读者之间的结果可能会有较大区别。经验丰富的病理医师阅片时常更加小心谨慎,细致入微,判读结果自然更加准确。

有研究表明,存在 ALK 基因融合的肺癌患者多为年轻女性,非吸烟者,组织学类型多为黏液型腺癌、实性型腺癌和印戒细胞样腺癌<sup>[18]</sup>。本研究 5 例患者中老年男性 4 例,均有长期吸烟史,临床特征均不符合 ALK 基因重排特征,故更有理由认为免疫组化检测的蛋白表达并非真正存在 ALK 基因重排。本研究仅有 5 例病例,样本量较少,具有一定的局限性。故 ALK 融合基因是否存在于肺鳞状细胞癌或小细胞癌中仍需更多研究支持及考究。

综上所述,ALK (Ventana/D5F3)主要在肺腺癌中表达,但其也可在其他类型肺肿瘤中表达。当出现非特异性表达时,尤其是显微镜观察到肿瘤组织分化较差或组织形态不典型时需综合分析患者临床特征及病理组织形态,同时,采取其他检测手段(FISH、PT-PCR 或 NGS)验证是否存在 ALK 基因融合,以期给临床医生提供更为精准的用药指导。

### 参考文献

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] MITHOOWANI H, FEBBRARO M. Non-small-cell lung cancer in 2022: a review for general practitioners in oncology[J]. Curr Oncol, 2022, 29(3): 1828-1839.
- [3] SVATON M. Targeted therapy of non-small cell lung cancer[J]. Klin Onkol, 2021, 34(1 Suppl): S48-52.
- [4] 张绪超, 陆舜, 张力, 等. 中国间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性非小细胞肺癌诊断专家共识(2013 版)[J]. 中华病理学杂志, 2013, 42(6): 402-406.
- [5] TAKAMOCHI K Z A, TAKEUCHI K, HAYASHI T K, et al. A rational diagnostic algorithm for the identification of ALK rearrangement in lung cancer: a comprehensive

- study of surgically treated Japanese patients[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e69794.
- [6] 郭益辰, 杨瑞婷, 马迎春, 等. ALK 异常表达的肺神经内分泌癌 1 例[J]. *诊断病理学杂志*, 2023, 30(9): 926-927.
- [7] NAKAMURA H, TSUTA K, YOSHIDA A, et al. Aberrant anaplastic lymphoma kinase expression in high-grade pulmonary neuroendocrine carcinoma[J]. *J Clin Pathol*, 2013, 66(8): 705-707.
- [8] 倪瑾瑶, 陈晓湖, 缪成锋, 等. 肺腺癌中 ALK 基因重排的检测[J]. *中国应用生理学杂志*, 2019, 35(2): 113-116.
- [9] 王晓阳, 梁恭博, 叶丹丽, 等. TTF-1 和 P40 共表达的非小细胞肺癌 2 例并文献复习[J]. *临床与病理杂志*, 2024, 44(6): 915-921.
- [10] OFFIN M, CHAN J M, TENET M, et al. Concurrent RB1 and TP53 alterations define a subset of EGFR-mutant lung cancers at risk for histologic transformation and inferior clinical outcomes[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(10): 1784-1793.
- [11] LEE J K, LEE J, KIM S, et al. Clonal history and genetic predictors of transformation into small-cell carcinomas from lung adenocarcinomas[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(26): 3065-3074.
- [12] MARCOUX N, GETTINGER S N, O'KANE G, et al. EGFR-mutant adenocarcinomas that transform to small-
- cell lung cancer and other neuroendocrine carcinomas: clinical outcomes[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(4): 278-285.
- [13] HAYASHI L, TAKAMOCHI K, KOHSAKA S, et al. Transformation from EGFWPTEN comutated lung adenocarcinoma to small cell carcinoma in lymph node metastasis[J]. *Pathol Int*, 2020, 70(5): 295-299.
- [14] 贺佳子, 黄清洁, 李莉, 等. 396 例非小细胞肺癌 EGFR、KRAS、ALK 和 BRAF 基因突变状态及其临床病理特征[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(9): 2252-2258.
- [15] 颜黎树, 崔倩, 罗东兰, 等. 非小细胞肺癌中 Ventana ALK 免疫组化异质性分析[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2019, 35(12): 1391-1394.
- [16] 国家病理质控中心, 中华医学会病理学分会, 中华医学会肿瘤学分会肺癌学组, 等. 非小细胞肺癌分子病理检测临床实践指南(2024 版)[J]. *中华病理学杂志*, 2024, 53(10): 981-995.
- [17] 朱宇凝, 屈顺林, 曹晓卉, 等. IHC、FISH、qRT-PCR 检测 NSCLC ALK 融合基因的对比分析[J]. *中南医学科学杂志*, 2024, 52(1): 64-67.
- [18] 丁会珍, 金贻铎, 王宏伟. 2091 例非小细胞肺癌 ALK D5F3 表达及其与临床病理特征的关系[J]. *实用肿瘤杂志*, 2023, 38(4): 366-370.

(收稿日期: 2025-06-20 修回日期: 2025-11-25)

(上接第 502 页)

- ognostic factors for 495 nonoperative esophageal squamous cancer patients receiving IMRT plus chemotherapy: a retrospective analysis[J]. *Cancer Radiother*, 2022, 26(8): 1002-1007.
- [12] 欧瑶, 周希法, 陆忠华, 等. 老年局部晚期食管癌患者调强放疗效果及预后分析[J]. *肿瘤研究与临床*, 2022, 34(4): 276-280.
- [13] 孙运通, 朱正秋, 张斌斌, 等. 不同部位食管癌放疗患者近远期疗效、血清 TSP1、VEGF 水平及生存率分析[J]. *临床和实验医学杂志*, 2020, 19(21): 2286-2289.
- [14] 闫可, 魏菀怡, 邓文钊, 等. 颈胸上段食管鳞癌根治性同步放化疗远期预后分析及影响因素研究[J]. *中国全科医学*, 2023, 26(30): 3785-3790.
- [15] 田静, 赵静, 杨关丽, 等. ALDH2 基因多态性与局部晚期食管鳞癌患者放化疗预后的关系分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2023, 30(9): 538-545.
- [16] 李曙光, 李幼梅, 赵小涵, 等. 不同放疗模式对食管鳞癌患者预后影响的倾向评分匹配分析结果[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2024, 44(12): 1006-1012.
- [17] CHEN Y M, HUANG Q Y, CHEN J Q, et al. Primary gross tumor volume is prognostic and suggests treatment in upper esophageal cancer[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 1130.
- [18] 刘佳, 崔珍, 孙巧玉, 等. 放疗剂量对颈段食管鳞癌根治性同步放化疗预后的影响[J]. *中华全科医学*, 2024, 22(10): 1671-1674.
- [19] HAN W M, LI C, DENG W, et al. Radiation dose-effect relation in patients with esophageal squamous cell carcinoma: a national cancer center data and literature-based analysis[J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 2438270.
- [20] 徐裕金, 朱卫国. 同步放化疗 60 Gy 对比 50 Gy 剂量治疗不可手术食管鳞状细胞癌的多中心随机对照研究[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(23): 1783-1788.
- [21] 刘雪伟, 李鲲鹏, 宋君宇, 等. Apelin 和 IRS-2 蛋白与胃癌患者预后的关系[J]. *检验医学*, 2024, 39(5): 438-442.
- [22] 柳叶, 蒋超, 程洪英, 等. 食管鳞癌中 Apelin 表达的临床意义及其对肿瘤侵袭和迁移的影响[J]. *肿瘤学杂志*, 2025, 31(2): 134-143.
- [23] 郭朝晖, 戴玉容, 谢宁, 等. 甲状腺癌组织中 Apelin 及 Snail 蛋白的表达水平及临床意义[J]. *广西医科大学学报*, 2020, 37(9): 1666-1671.
- [24] 郭信伟, 叶宏勋, 孙红娟, 等. 治疗前 Naples 预后评分对胸段食管鳞癌患者放化疗疗效及预后的影响[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2022, 42(1): 18-24.
- [25] 付神波, 金龙, 邵帅, 等. Naples 预后评分对食管鳞癌患者根治性放疗预后的预测价值[J]. *实用肿瘤杂志*, 2024, 39(5): 442-450.

(收稿日期: 2025-05-26 修回日期: 2025-10-12)