

食管癌放射性食管炎相关因素的前瞻性研究

伍方财, 陈创珍, 陈志坚, 郭隆佳, 李东升, 李德锐

(汕头大学医学院附属肿瘤医院, 广东 汕头 515031)

摘要: [目的] 探讨食管癌三维适形放疗(3D-CRT)中放射性食管炎发生的相关危险因素。[方法] 前瞻性观察 2007 年 2 月至 2008 年 6 月收治的 37 例病理确诊食管癌患者, 全组患者接受根治性 3D-CRT, 其中 29 例接受同期化疗。每周记录食管炎 RTOG 分级至放疗结束后 4 周, 并计算出食管炎指数(EI)作为评价放射性食管炎程度的标准。采用单因素分析食管炎相关因素, 观察的因素包括患者年龄、性别、食管病灶部位、食管病灶长度、临床靶区(CTV)长度、食管受照射处方剂量、是否合并化疗和治疗前进食情况。[结果] 根据 RTOG 标准, 全组 37 例患者中发生 0、1、2、3、4 度食管炎分别为 7、13、15、1、1 例, 相应的 EI 为 0~18, 平均值为 7.6。单因素分析显示, EI 随食管病灶长度增长而增加, 其差异有统计学意义 ($P=0.027$); 合并化疗组 EI 也大于单纯放疗组, 其差异有统计学意义 ($P=0.017$)。未发现 EI 值和其他因素存在统计学关系。[结论] 食管病灶长度和合并化疗是导致食管癌放射性食管炎的危险因素。

关键词: 急性食管炎; 食管肿瘤; 三维适形放射治疗

中图分类号: R735.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2013)03-0202-04

A Prospective Study of Related Factors of Radiation-induced Acute Esophagitis in Patients with Esophageal Cancer

WU Fang-cai, CHEN Chuang-zhen, CHEN Zhi-jian, et al.

(Cancer Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515031, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the risk factors of radiation-induced acute esophagitis (AE) in esophageal cancer patients treated with 3-dimensional conformal radiotherapy(3D-CRT). [Methods] From February 2007 to June 2008, 37 patients with esophageal cancer pathologically proven were observed prospectively. All patients treated with 3D-CRT and 29 cases of them received concurrent chemotherapy (CCT). AE was graded every week for each patient according to the Radiation Therapy Oncology Group(RTOG) criteria from the first day of radiotherapy to 4 weeks after the end of radiotherapy. At the same time, we calculated esophagitis index (EI) to evaluate AE grade. The factors associated with AE including age and gender of patients, tumor position and length of the lesion, length of clinical target volume(CTV), prescription dose, whether combined with chemotherapy (CCT) and diet of patients before treatment, which were analyzed by univariate analysis. [Results] According to RTOG criteria, The number of patients with AE grade 0, 1, 2, 3, 4 happened in 7, 13, 15, 1 and 1 cases, respectively. EI scores for these 37 patients were 0~18, with an average value of 7.6. Univariate analyse showed that length of the lesion and CCT associated with EI, with significant difference ($P=0.027$, $P=0.017$). While other factors unrelated to radiation-induced acute esophagitis. [Conclusions] The length of esophageal lesion and CCT are risk predictors of AE in esophageal cancer patients treated with 3D-CRT.

Subject words: acute esophagitis; esophageal neoplasms; three-dimensional conformal radiotherapy

食管癌是广东地区的高发恶性肿瘤, 年发病率接近 100/10 万。大多数食管癌患者确诊时因病期较晚或因内科疾病失去了手术机会, 放射治疗或放疗综合治疗是食管癌非手术治疗的常用方法。放射性食管炎是食管癌放疗的主要剂量限制性毒性, 不但影响了患者的生存质量而且限制了治疗强度的提高, 防治放射性食管炎对进一步提高食管癌非手

术治疗的效果和患者治疗后的生活质量至关重要。本课题旨在研究引起食管癌患者放射性食管炎发生的相关因素, 并为建立相关预测模型打下基础。

1 资料与方法

1.1 临床资料

对汕头大学肿瘤医院放疗科 2007 年 2 月至 2008 年 6 月期间收治的符合以下条件的 37 例食管癌患者进行分析: 首程放疗; 病理确诊; Karnofsky 体

基金项目: 汕头市重点科技计划项目(汕府科[2009]85 号)
通讯作者: 陈创珍, 主任医师, 硕士; 汕头大学医学院附属肿瘤医院放疗科, 广东省汕头市金平区饶平路 7 号(515031); E-mail: stccz@139.com。

收稿日期: 2012-12-31; **修回日期:** 2013-02-14

能评分 ≥ 70 分;接受根治性三维适形放疗(3D-CRT)。其中男性 27 例,女性 10 例。年龄 43~75 岁,平均年龄 58.2 岁。病变部位在颈段 2 例、胸上段 10 例、胸中段 22 例、胸下段 3 例、分别占 5.4%、27.0%、59.5%、8.1%。

1.2 治疗方法

全部病例采用三维适形放疗,大体肿瘤区(gross tumor volume, GTV)包括 CT 影像上所见的食管病灶及纵隔阳性淋巴结, GTV 上下界限的确定还参考食管钡剂造影和纤维食管镜检查所见。临床靶区(clinical tumor volume, CTV)为 GTV 宽度外扩 5~8mm, 食管纵轴上下扩大 20mm; 计划靶区(planning target volume, PTV)为 CTV 外扩 5~10mm。采用 6MV X 线适形等中心照射, 100%等剂量线包括 GTV, 90%等剂量线包括 PTV, 常规分割, 2Gy/次, 每周 5 次, 44~60Gy, 平均剂量 57Gy。29 例患者合并化疗。

1.3 放射性食管炎评价标准

采用 RTOG 食管急性放射性毒性分级标准作为放射性食管炎原始评价标准。再根据 RTOG 分级结果计算出相应的食管炎指数(EI)(Figure 1)^[1]。

1.4 列入分析的相关因素

将年龄、性别、食管病灶部位、食管病灶长度、CTV 长度、食管受照射剂量、是否合并化疗、治疗前的进食情况作为潜在的危险因素和食管炎程度(EI 值)进行单因素分析。

1.5 统计学处理

各相关因素不同级别间 EI 值的差异采用非参数检验, 采用 SPSS13.0 软件包进行统计分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

根据 RTOG 标准, 0、1、2、3、4 度食管炎分别为 7、13、15、1、1 例。根据 RTOG 标准计算出相应的食管炎指数 EI 为 0~18, 平均值为 7.6。

EI 随食管病灶长度增长而增加, 其差异有统计学意义; 合并化疗组 EI 也大于单纯放疗组, 其差异有统计学意义。而根据年龄、性别、食管病灶部位、CTV 长度、放疗剂量及治疗前进食情况进行分组比较, 差异均无统计学意义(Table 1)。

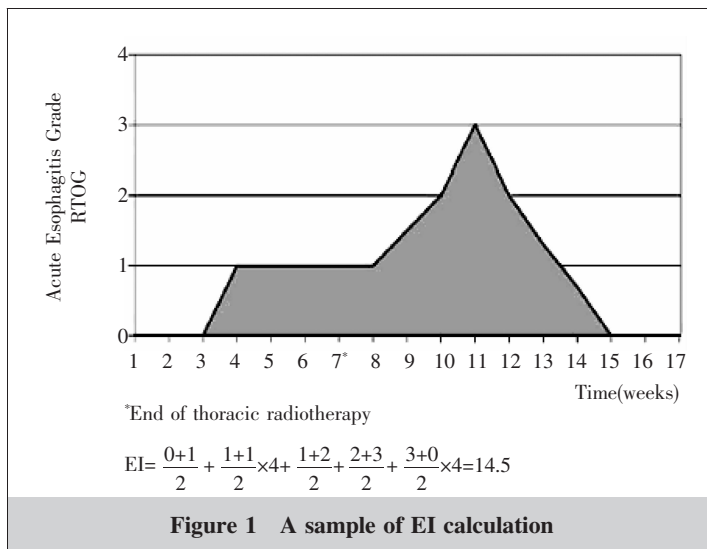


Table 1 Univariate analysis of factors associated with EI

Factors	n	EI	Z/ χ^2	P
Age (years)				
<60	21	21.19	-1.418	0.156
≥ 60	16	16.13		
Sex				
Male	27	20.07	-0.997	0.319
Female	10	16.10		
Position				
Neck	2	5.80	3.276	0.351
Upper Thorax	10	22.80		
Middle Thorax	22	18.45		
Lower Thorax	3	17.33		
Length (cm)				
<5	14	13.64	7.241	0.027
5~9	16	20.34		
>9	7	26.64		
CTV length (cm)				
<10	9	13.72	3.375	0.185
10~12	13	22.27		
>12	15	19.33		
Dose (Gy)				
<60	10	19.45	-0.155	0.877
≥ 60	27	18.83		
CCT				
Yes	29	21.22	-2.392	0.017
No	8	10.94		
Food type before treatment				
Fluid	8	20.00	0.135	0.935
Semi-fluid	26	18.58		
Normal	3	20.00		

3 讨论

放射性食管炎是食管癌放射治疗中的主要治疗毒性,虽然放射性食管炎在临床中很常见,尤其是采用加速超分割放疗或化疗合并放疗时发生率更高,重度的食管炎可达 30%^[2-5],但国内并未对其防治进行系统研究。国外对放射性食管炎的大量研究表明,放射治疗剂量、放射治疗方案、食管受照射范围、是否合并化疗、黏膜保护剂的使用等均有可能影响放射性食管炎的发生率和严重程度^[1],然而这些研究都是针对肺癌而非食管癌。对于食管癌,病灶的坏死、继发感染以及梗阻所致的食物滞留可能也对放射性食管炎的发生和转归造成影响,且有别于肺癌的情况。对此国内外均未独立研究。

目前对放射性食管炎程度的评价标准有 RTOG 和 CTCAE 分级标准。以上两个标准共同之处是只考虑到食管炎的轻重,未考虑到食管炎持续的时间。近年来有学者采用“食管炎指数”更为全面地评价放疗引起的食管炎程度,在 RTOG98-01 临床研究中就采用了食管炎指数对放化疗后的食管炎进行评价^[6]。因此本研究采用由 RTOG 分级标准计算出的 EI 值作为评价放射性食管炎程度的标准。

近些年对放射性食管炎相关因素的研究中,十分关注同步放化疗的临床因素方面。RTOG9204^[7]的研究发现,同步放化疗组放射性食管炎发生率显著高于新辅助化疗组。Werner-Wasik 等^[8]报道 105 例患者接受同步放化疗的分析结果显示,同步放化疗与单纯放疗相比明显降低了食管对放疗的耐受性。本研究从单因素分析结果发现合并化疗组的食管炎指数明显高于单纯放疗组,反映出化疗使食管炎加重或持续时间延长,结果和肺癌治疗中的情况相同^[1],也和以上的诸多研究基本相符。

在关注放射性食管炎临床相关因素的同时,对于物理相关因素的研究也有所增加^[9]。Singh 等^[10]的研究中,当食管受照射最大剂量超过 58Gy 时,3 级以上的食管炎会明显提高($P=0.001$)。Bradley 等^[11]对 166 例患者行放疗和同步放化疗发现, A55、V60 和同步化疗对食管炎的预测价值最大。Kim 等^[12]分析 124 例行 3D-CRT 的肺癌患者,结果认为 V60 是预测 3 级以上食管炎反应的重要参数。Ozgen 等^[13]对 72 例接受同步放化疗的肺癌患者进行分析发现,食

管受照射平均剂量与 2 级以上食管炎的发生最具相关性。裘国勤等^[14]观察 28 例食管鳞癌同期加量调强放疗的不良反应,共观察到 5 例 3~4 度食管炎均与同步化放疗相关。张薛榜等^[15]通过对 82 例老年食管癌患者同步放化疗耐受性的分析后认为,老年治疗耐受性差,3~5 级的放射性食管炎与血液学毒性高达 53.6%。而张延可等^[16]分析 195 例适形放疗晚期肺癌放射性食管炎的相关因素,得出预测 AE 最有价值的指标为同时化放疗和 V55。本研究选择食管病灶长度、CTV 长度、食管受照射剂量等因素与 EI 值结合分析相关性,结果提示食管病灶长度可能是预测食管炎有价值的剂量学指标,食管病灶长度间接反映了食管受高剂量照射的区域,此结论与国内文献报道相似,也和肺癌治疗中的情况一致^[1]。

对食管癌放射性食管炎的预测和控制指标一直有争议,本研究结果显示,同步放化疗和食管病灶长度可能是两个有价值的预测指标,这提示在今后的临床工作中,对食管病灶较长患者的同步放化疗需谨慎选择,并重视食管受高剂量照射长度在制定适形放疗计划中的预测作用。另外,在本研究基础上继续扩大样本例数,将有希望在单因素分析的基础上进行多因素分析并建立食管炎预测模型。

参考文献:

- [1] Werner-Wasik M. Treatment-related esophagitis [J]. *Semin Oncol*, 2005, 32(2 Suppl 3):S60-S66.
- [2] Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group [J]. *JAMA*, 1999, 281(17):1623-1627.
- [3] Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(5):1167-1174.
- [4] Zhu SC, Li R, Wang YX, et al. Prognostic factors of locally advanced esophageal carcinoma treated by radiotherapy alone [J]. *Chinese Journal of Radiation Oncology*, 2005, 14(4):253-258. [祝淑钗, 李任, 王玉祥, 等. 500 例中晚期食管癌单纯放疗的多因素分析 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2005, 14(4):253-258.]
- [5] Wang Y, Shi XH, Yao WQ, et al. Continuous accelerated hyperfractionated and late-course accelerated hyperfrac-

- tionated radiotherapy for esophageal carcinoma[J].Chinese Journal of Radiation Oncology,2000,9(3):152-155. [汪洋,施学辉,姚伟强,等.连续加速超分割与后程加速超分割治疗食管癌[J].中华放射肿瘤学杂志,2000,9(3):152-155.]
- [6] Movsas B,Scott C,Langer C,et al. Randomized trial of amifostine in locally advanced non-small-cell lung cancer patients receiving chemotherapy and hyperfractionated radiation: radiation therapy oncology group trial 98-01[J].J Clin Oncol,2005,23(10):2145-2154.
- [7] Komaki R,Seiferheld W,Ettinger D,et al. Randomized phase II chemotherapy and radiotherapy trial for patients with locally advanced inoperable non-small-cell lung cancer: long-term follow-up of RTOG 92-04[J].Int J Radiat Oncol Biol Phys,2002,53(3):548-557.
- [8] Werner-Wasik M,Pequignot E,Leeper D,et al. Predictors of severe esophagitis include use of concurrent chemotherapy, but not the length of the irradiated esophagus: a multivariate analysis of patients with lung cancer treated with nonoperative therapy[J].Int J Radiat Oncol Biol Phys,2000,48(3):689-696.
- [9] Werner-Wasik M,Yorke E,Deasy J,et al. Radiation dose-volume effects in the esophagus[J].Int J Radiat Oncol Biol Phys,2010,76(3 Suppl):S86-S93.
- [10] Singh AK,Lockett MA,Bradley JD. Predictors of radiation-induced esophageal toxicity in patients with non-small-cell lung cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy[J].Int J Radiat Oncol Biol Phys,2003,55(2):337-341.
- [11] Bradley J,Deasy JO,Bentzen S,et al. Dosimetric correlates for acute esophagitis in patients treated with radiotherapy for lung carcinoma[J].Int J Radiat Oncol Biol Phys,2004,58(4):1106-1113.
- [12] Kim TH,Cho KH,Pyo HR,et al. Dose-volumetric parameters of acute esophageal toxicity in patients with lung cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy[J].Int J Radiat Oncol Biol Phys,2005,62(4):995-1002.
- [13] Ozgen A,Hayran M,Kahraman F. Mean esophageal radiation dose is predictive of the grade of acute esophagitis in lung cancer patients treated with concurrent radiotherapy and chemotherapy[J].J Radiat Res,2012,53(6):916-922.
- [14] Qiu GQ,Du XH,Zheng YD,et al. The short-term effect and toxicity of simultaneous boost intensity-modulated radiotherapy for 28 patients with cervical or thoracic upper or middle esophageal squamous cell carcinoma[J].Journal of Oncology,2010,16(1):30-34. [裴国勤,杜向慧,郑远达,等. 28例颈、胸上中段食管鳞癌同期加量调强放疗的近期疗效及毒副反应[J]. 肿瘤学杂志,2010,16(1):30-34.]
- [15] Zhang XB,Li G,Wu SX. Tolerance of concurrent chemoradiotherapy in the treatment for 82 elderly patients with esophageal cancer[J].Journal of Oncology,2011,17(6):441-443. [张薛榜,李刚,吴式琇. 82例老年食管癌患者同步放化疗耐受性分析[J]. 肿瘤学杂志,2011,17(6):441-443.]
- [16] Zhang YK,Li BS,Yang MR,et al. Analysis of factors predicting radiation esophagitis in the treatment of advanced lung cancer with three-dimensional conformal radiotherapy[J].Chinese Journal of Clinical Oncology and Rehabilitation,2011,18(3):252-255. [张延可,李宝生,杨曼茹,等. 适形放疗晚期肺癌放射性食管炎相关因素分析[J]. 中国肿瘤临床与康复,2011,18(3):252-255.]