

放射性食管炎发病相关因素的研究进展

陈小军¹ 综述, 何 侠² 审校

(1.扬州市江都人民医院, 江苏 扬州 225200;

2.南京医科大学附属肿瘤医院, 江苏 南京 210009)

摘要:放射治疗是胸部肿瘤的主要治疗手段之一,放射性食管炎是胸部肿瘤患者放疗时常见的不良反应,其发生及严重程度影响患者放射治疗的依从性及疗效。目前研究发现,放射性食管炎的发生与患者临床特征、放疗物理剂量学参数、基因分子标志物等有关。根据放射性食管炎发生相关因素,识别发生放射性食管炎的高危患者,对于制定合理的治疗策略、减少放射性食管炎的发生风险、提高治疗疗效至关重要。文章就放射性食管炎发病相关因素的研究进展作一综述。

主题词:胸部肿瘤;放射疗法;放射性食管炎;不良反应

中图分类号:R730.55 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2016)12-1056-06

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2016.12.B015

Advances in Pathogenesis of Radiation Esophagitis

CHEN Xiao-jun¹, HE Xia²

(1.Jiangdu People's Hospital of Yangzhou, Yangzhou 225200, China; 2.Nanjing Medical University Affiliated Jiangsu Cancer Hospital, Nanjing 210009, China)

Abstract:One of the challenges in thoracic radiotherapy is the development of severe dose-limiting side effects. Esophagus is one of the critical organs at risk (OAR) when radiotherapy is delivered to the thorax. Compared to radiotherapy alone, concurrent chemo-radiotherapy appears to lower esophageal radiation tolerance. Radiation esophagitis is a common radiation induced toxicity occurring in patients following the treatment. Studies about the predictors for the development of esophagitis indicate that clinical features, dosimetric and physical parameters, molecular biomarkers of the patients may be associated with the pathogenesis of esophagitis. Identifying patients who might be at increased risk for esophagitis is crucial for administering the optimal therapeutic strategies to mitigate risk and thus improve treatment efficacy. This review summarizes the advances in the pathogenesis of radiation esophagitis to provide some new evidence of prevention.

Subject words:thoracic neoplasms; radiotherapy; radiation esophagitis; toxicities

美国癌症协会 (American Cancer Association, ACS)统计显示,2014年美国初诊的胸部肿瘤患者总数超40万例^[1],其中,近50%~60%的患者需要接受放射治疗^[2]。食管是胸部肿瘤放射治疗中的主要危及器官(organs at risk, OAR)。放射性食管炎急性期表现为吞咽困难、吞咽疼痛、胸骨后疼痛等^[3],晚期表现食管溃疡、食管狭窄、气管食管瘘等。近年来,急性放射性食管炎的发生率明显增加^[4-6],严重影响患者治疗依从性以及临床疗效。目前急性放射性食管炎发病的高危因素和相关机制尚不明确,已有研究多集中于生物标志物、临床特征、肿瘤因素及放疗剂

量学参数等方面进行探讨,本文就放射性食管炎发病相关因素的研究进展作一综述。

1 患者临床特征与放射性食管炎

Yu等^[7]指出,胸部肿瘤患者的性别、年龄、放疗前胸部肿瘤手术情况均与放疗引起的放射性食管炎显著相关,作者认为女性患者更倾向于发生放射性食管炎^[8]。然而根据ACS统计结果,胸部肿瘤以肺癌和食管癌最常见,两种肿瘤又以男性患者多见,所以性别差异大,性别预测放射性食管炎的预测价值不明确。

年龄是另一个放射性食管炎可能的预测因子。有研究指出随着年龄的增长,放射性食管炎的发生

通讯作者:何侠,主任,主任医师,博士生导师,博士;南京医科大学附属肿瘤医院放疗科,江苏省南京市玄武区百子亭42号(210009);E-mail:hexia206@sina.com

收稿日期:2016-04-18; **修回日期:**2016-07-19

率越来越下降^[8]。RTOG9410 也指出年轻患者较老年患者更容易发生严重的放射性食管炎。原因可能是老年患者的食管黏膜层对放射线的敏感度下降,更不容易发生放射性食管炎,但动物实验并不支持这一结论^[9]。有些研究者则没有发现年龄与放射性食管炎有关^[3]。目前还有很多未知因素可能影响年龄与放射性食管炎的相关性,这需要以后更多的研究进一步阐明。

体能评分对肿瘤患者的近期治疗疗效及长期生存均有重要作用,患者体能评分越好,往往治疗效果越好、生存时间越长。在放射治疗的不良反应方面,患者体能评分的影响作用不如对生存预后影响作用显著。很多研究发现胸部肿瘤患者的体能评分与患者放疗后引起放射性食管炎的关系并不显著^[10]。Cary 等^[8]研究发现患者体能评分越差,发生进行放射性食管炎的机会越大,但是该研究中只有 21% 的患者体能评分 PS $\geq$ 1 分,病例数少,说服力不足。患者体能评分是否与放射性食管炎的发生有关目前没有共识,有待进一步验证。

临床分期是评判肿瘤预后的一个重要指标。局部分期越晚(包括 T 分期, N 分期),则在放疗计划制定时,靶区食管长度,靶区食管的平均剂量则越高。2006 年 *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 杂志上一项回顾性研究^[11],多因素分析结果显示 N₂₋₃ 分期可作为 2 级以上急性放射性食管炎的预测因子之一,二者具有显著相关性,可能是由于纵隔淋巴结的受累程度影响了食管受照体积。T 分期与放射性食管炎的关系目前尚未明确,国内一项研究发现^[12],临床分期对 2 级以上急性放射性食管炎发生的影响差异无统计学意义,但该研究仅对 IIIa 期和 IIIb 期患者进行了分析,存在较大局限性,仍需更多的研究报道证实。

2 治疗因素与放射性食管炎

2.1 放疗技术、剂量、分割方式

随着三维适形放疗(3-dimensional conformal radiation therapy, 3DCRT)、调强放射治疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)、螺旋断层放射治疗(helical tomotherapy, HT)等精确放疗技术的临床普及应用,肿瘤周边正常组织能得到更好的保护,尤其是 IMRT 技术在不降低肿瘤照射剂量的情况下,

正常组织不良反应发生率较二维普通放疗年代明显下降。对纵隔淋巴结阳性患者的研究发现,获得同等的肿瘤局部控制率情况下,IMRT 引起的放射性食管炎发生率是 19%,而 3DCRT 引起的放射性食管炎发生率是 26%~28%。

分割方式及照射剂量也是放射性食管炎发生的影响因素。RTOG 的治疗经验证实单纯常规分割放疗引起的急性放射性食管炎仅 1.3%,常规分割放疗联合铂类为基础的同步化疗引起的急性放射性食管炎仅 6.0%;但是 RTOG 指出以铂类为基础的化疗方案联合超分割放疗引起的中重度急性放射性食管炎可达 34%^[13]。研究者比较了常规分割与超分割放疗引起放射性食管炎的时间间隔,其中超分割放疗组(3.2 个月)长于常规分割放疗组(1.8 个月)。此外,常规分割放疗总剂量提升或低分割照射,都会增加晚期放射性食管炎发生率^[14,15],食管狭窄需要定期扩张处理^[14],晚期放射性食管炎导致的相关性死亡,如气管食管瘘、食管穿孔等原因导致的死亡,仅仅有 0.4%~1% 的比例的报道。

近年胸部肿瘤应用立体定向放疗技术越来越多。Abelson 等发现 SBRT 联合化疗更容易发生严重的放射性食管炎。放疗开始后出现放射性食管炎的中位时间为 4.1 个月(0.6~6.1 个月)。大剂量低分割放疗与严重的放射性食管炎发生有关,所以为了保护食管,建议在施行 SBRT 治疗计划前,特别是放疗前接受过化疗的患者,需重视食管的受照剂量参数,进而保护食管组织^[16]。

2.2 食管照射长度

有研究指出病灶长度、同步放化疗与放射性食管炎相关^[17]。但是 Werner-Wasik 等^[18]早期研究的单、多因素均表明,不能手术的肺癌患者接受放化疗后引起的严重放射性食管炎的预测因子主要为同步放化疗或者超分割,未发现与食管的受照长度有关。

2.3 同步放化疗

同步放化疗较序贯放化疗能提高胸部肿瘤患者的局部控制率及总生存率^[19],但是副作用也明显增加^[4-6]。同步放化疗或者超分割放疗可导致 5%~25% 的患者出现 $\geq$ 3 级的急性放射性食管炎^[20]。肺癌患者接受 3DCRT 同步联合化疗引起的 $\geq$ 3 级急性放射性食管炎可高达 22%~45%^[20]。不联合同步放化疗,仅接受胸部常规分割放疗引起放射性食管炎较

少。一项荟萃分析示局部晚期非小细胞肺癌患者接受同步放化疗方案导致的急性放射性食管炎发生率约是序贯放化疗方案的 5 倍^[21]。应该注意到,同步放化疗主要影响急性放射性食管炎,对晚期放射性食管炎影响不大。一项Ⅲ期随机临床试验比较了不能手术的非小细胞肺癌同步放化疗与序贯放化疗的疗效及不良反应,结果显示两组治疗诱导晚期放射性食管炎的发生率相似,序贯放化疗为 3%,同步放化疗为 4%^[22]。

2.4 化疗方案

不同的化疗方案对放射性肺炎的影响确切,但是对放射性食管炎的影响不明确。一项随机临床试验,比较了 3 种均以顺铂为基础药物的化疗方案(顺铂+吉西他滨、顺铂+紫杉醇、顺铂+诺维本),其中顺铂+吉西他滨方案引起的急性放射性食管炎最严重(53%)、顺铂+紫杉醇组次之(39%),顺铂+诺维本引起放射性食管炎最少(25%)^[23]。但是该研究中患者放疗靶区不统一,特别是纵隔靶区勾画差异大。众所周知,放疗靶区范围直接影响放疗不良反应的发生,靶区越大,3~4 级的急性放射性食管炎发生率就越高。并且上述随机试验中,吉西他滨的剂量是 600mg/m²,明显高于临床常规使用剂量。也有研究指出不同的化疗方案同步联合放疗,对放射性食管炎的影响不大,主要影响放射性肺炎的发生率^[24]。

3 物理剂量学参数

众多研究者对放疗剂量参数与放射性食管炎的关系进行了探讨,放疗引起放射性食管炎的有关参数包括食管受照的平均剂量、最大剂量、V₁₅、V₃₅、V₅₀、V₆₅、V₈₀^[5,25,26]。食管 V₅₅、V₆₀、同步放化疗均与急性放射性食管炎的发生密切相关^[10]。从研究结果来看,剂量参数被证实与放射性食管炎发病有关。但是由于各研究单位之间,食管勾画存在较大个体差异,结论很难达成共识。Kong 等^[27]推荐,放射治疗胸部肿瘤勾画正常器官时,食管勾画应在 CT 纵隔窗下,范围从环状软骨到胃贲门部,包括了胃食管交界处。Timothy 等^[28]认为胸部肿瘤扫描时,推荐使用食管增强剂,可以更加清晰地显示食管的解剖情况,食管的大剂量受照体积可明显缩小。

多数研究表明,食管平均剂量是放射性食管炎

的独立预测因子,食管最大剂量仅在部分研究中认为有预测意义^[5]。Ozgen 等对 72 例接受同步放化疗的肺癌患者进行前瞻性研究发现,食管平均剂量与≥2 级急性放射性食管炎的发生及持续时间呈强正相关关系。他们观察到同步放化疗的肺癌患者在放疗过程中,食管平均剂量≥28Gy 更容易发生≥2 级急性放射性食管炎(60.7%),而食管平均剂量<28Gy 时几乎不发生≥2 级急性放射性食管炎,ROC 曲线分析显示食管平均剂量≥28Gy 对预测≥2 级急性放射性食管炎具有很高的敏感性和特异性^[29]。同步化疗联合 3DCRT 中食管最大剂量≥60Gy 的放疗剂量与 3~5 级放射性食管损伤有关^[14]。Werner-Wasik 等^[6]指出,食管小体积高剂量照射是发生急性放射性食管炎的高危因素,食管 V₁₅~V₂₀、V₇₀~V₈₀、平均剂量、最大剂量均与急性放射性食管炎发生有关^[6,25]。

食管 V₇₀>20%、V₅₀>40%、V₃₅>50%时,发生中高级急性食管炎的概率超过 30%^[6]。但是也有研究认为,食管一定体积的受照剂量与≥3 级急性放射性食管炎没有相关性^[15],原因可能与该研究接受同步放化疗的患者比例较低有关。也有部分研究指出,食管低剂量区与放射性食管炎的发生相关性更强^[30,31]。109 例接受同步放化疗的非小细胞肺癌有 25%的患者发生≥3 级的急性放射性食管炎,5.5%患者发生后期放射性食管炎反应。单因素、多因素分析发现 V₅₅<50%是急性放射性食管炎的影响因子^[32]。一项荟萃分析^[30]收集了 1082 例接受同步放化疗的非小细胞肺癌患者数据,患者来自欧洲、北美、亚洲、澳大利亚,放疗中位剂量为 65Gy,中位随访时间 2.1 年,其中 91%的患者接受了以顺铂为基础的同时放化疗方案治疗。研究结果显示分别有 32.3%、17.1%、0.9%的患者出现 2 级、3 级、4 级放射性食管炎。多因素分析显示食管 V₆₀ 是出现≥2 级放射性食管炎的最好的独立预测因子。当食管 V₆₀<0.07%时很少出现放射性食管炎,当 V₆₀≥17%时,放射性食管炎的发生率显著增加。2012 年 Kwint 等前瞻性地探讨了 139 例非小细胞肺癌患者接受同步化疗联合 IM-RT 引起的放射性食管炎与放疗剂量的关系。纳入分析指标包括食管放射剂量参数 V₅~V₇₀,食管平均剂量、食管最大剂量。2 级、3 级急性放射性食管炎发生率分别是 38%和 22%,V₅₀ 是 IMRT 联合同步放化疗诱导≥3 级急性放射性食管炎的更为精确的预测因

子($P=0.012$)^[25]。

应当关注,3级急性放射性食管炎临床往往可以治愈,而晚期放射性食管炎则被认为更加严重,严重者可危及患者生命。晚期放射性食管炎的预测因子包括食管平均剂量(D_{mean})、食管 V_{50} ^[5]、食管 V_{45-60} ^[32]等。

4 基因分子标志物

4.1 基因水平

放射性损伤属于一种炎症反应,有研究已经发现转化生长因子- $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)在放射性损伤中的出现基因突变,正常组织暴露于放射线时,通过上调 TGF- $\beta 1$ 基因表达水平从而参与后期放射性损伤^[33,34]。Michelle 等^[35]通过分析 37 种炎症相关基因的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP),寻找与放疗引起急性放射性食管炎相关的炎症因子。他们分析所有核苷酸多肽发现以下 9 种突变基因型明显增加了放射性食管炎的发生风险:白介素-6 (Interleukin-6, IL-6):rs1800795, IL-16:rs11556218, 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF):rs1799724, 前列腺素内过氧化物酶 2(prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2):rs20417, PTGS2:rs5275, PTGS2:rs689470, IL4R:rs180127, IL-10:rs1800872, IL-10RA:rs3135932)。如果患者出现上述 4 种不利的基因型,发生放射性食管炎的风险是只伴有 0~3 个不利基因型患者的 3.71 倍;如果患者伴有 ≥ 5 个不利基因型,风险进一步上升至 8.85 倍。并且患者伴有这些不利基因型种类及数量越多,那么其出现放射性食管炎的时间越早,例如伴有 ≥ 5 个不利基因型的患者,出现严重的放射性食管炎的中位时间仅需要 1.1 个月,而伴有 ≤ 3 个不利基因型的患者可能 12 个月后才出现放射性食管炎($P<0.001$)。美国 M.D. Anderson 肿瘤中心对 11 930 个 SNP 与胸部肿瘤放射性损伤的关系进行了研究,结果显示 10 个 SNP 被验证证实与放射性食管炎密切相关,其中相关度最高的是位于人制瘤素 M 受体 (OSMR) 基因 3'UTR 区域的 rs1239344。他们首次提出蛋白激酶 C 家族成员 (protein kinase C epsilon, PRKCE) 和 TNFSF7 在放射性食管炎的发生及食管的放射敏感性上发挥非常

重要的作用^[36]。相关炎症因子的突变基因型对放射性食管炎的具体调节机制目前尚不清楚,需要今后进一步的研究探讨。

4.2 生物标志物

发生放射性损伤时不仅仅出现局部炎症反应,也会发生全身系统性的急性应激炎症反应,例如出现白细胞增多、血小板集聚、血红蛋白下降等^[30,37-39]。Tang 等^[40]回顾性分析了 285 例接受放疗的非小细胞肺癌患者,单、多因素均发现治疗前血小板聚集、血红蛋白低的患者在放疗后更加容易发生 ≥ 2 级放射性食管炎。由于该研究为回顾性研究,并且不是所有患者均接受同步放化疗,存在偏差,研究结果需今后前瞻临床试验进行验证。

5 放射性食管炎预测模型

在肿瘤预测模型官方网站上 (www.predict-cancer.org)可检索到一个放射性食管炎预测模型^[8],该模型纳入的因素有患者年龄、性别、体能评分、食管平均剂量、食管最大剂量、总治疗时间。采用该模型可以筛选出放射治疗后可能出现放射性食管炎的高危及低危患者。但是该模型的建立仅仅基于小细胞肺癌和非小细胞肺癌患者,并且大部分患者也没有接受同步放化疗,因此该模型对于接受同步放化疗的胸部肿瘤患者发生放射性食管炎的预测价值有一定局限性。美国华盛顿大学曾对接受放疗的非小细胞肺癌患者进行分析,试图建立发生严重急性放射性食管炎的预测模型。统计的模型主要建立在放疗剂量参数(最高剂量热点的平均体积、冷点的平均体积)及临床参数(患者年龄、性别、体重下降指数、放疗前是否化疗、是否同步放化疗、放疗剂量分割方式)。研究发现预测 ≥ 2 级急性放射性食管炎的最显著的参数是平均食管剂量、 V_{30} 、同步放化疗,剂量分割方式在单因素分析中有影响,但是在多因素分析中未发现统计学意义^[40]。可见目前放射性食管炎的模型仍不成熟,对于放射性食管炎的发病机制仍然需要继续探索。

6 前景与展望

随着放疗新技术、化疗药物的进展及综合治疗

模式的更新,胸部肿瘤患者的生存得到改善,但放射性食管炎的发生影响了患者的生活质量甚至疗效。深入探讨放射性食管炎的发生机制,从中寻找治疗干预的突破点,并进一步建立有效科学的预测模型,对于放射性食管炎高危人群的筛选、药物研发及综合治疗的合理选择,具有重要的临床意义,是未来胸部肿瘤放射治疗的研究方向之一。

参考文献:

- [1] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014[J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(1):9-29.
- [2] Tyldesley S, Delaney G, Foroudi F, et al. Estimating the need for radiotherapy for patients with prostate, breast, and lung cancers: verification of model estimates of need with radiotherapy utilization data from British Columbia[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 79(5):1507-1515.
- [3] Zehentmayr F, Söhn M, Exeli AK, et al. Normal tissue complication models for clinically relevant acute esophagitis ($\geq$ grade 2) in patients treated with dose differentiated accelerated radiotherapy (DART-bid)[J]. *Radiat Oncol*, 2015, 10:121.
- [4] Mehmood Q, Sun A, Becker N, et al. Predicting radiation esophagitis using 18F-FDG PET during chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(2):213-221.
- [5] Tang C, Liao Z, Zhuang Y, et al. Acute phase response before treatment predicts radiation esophagitis in non-small cell lung cancer[J]. 2014, 110(3):493-498.
- [6] Akthar AS, Golden DW, Nanda R, et al. Early and severe radiation esophagitis associated with concurrent sirolimus [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(9):e73-e75.
- [7] Yu Y, Guan H, Dong Y, et al. Advances in dosimetry and biological predictors of radiation-induced esophagitis [J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9:597-603.
- [8] Dehing-Oberije C, De Ruysscher D, Petit S, et al. Development, external validation and clinical usefulness of a practical prediction model for radiation-induced dysphagia in lung cancer patients [J]. *Radiother Oncol*, 2010, 97(3):455-461.
- [9] Landuyt W, van der Schueren E. Effect of age on the radiation-induced repopulation in mouse lip mucosa [J]. *Strahlenther Onkol*, 1991, 167(1):41-45.
- [10] Everitt S, Duffy M, Bressel M, et al. Association of oesophageal radiation dose volume metrics, neutropenia and acute radiation oesophagitis in patients receiving chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer [J]. *Radiat Oncol*, 2016, 11:20.
- [11] Ahn S, Kahn D, Zhou S, et al. Dosimetric and clinical predictors for radiation-induced esophageal injury [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 61(2):335-347.
- [12] Wang FG, Fan LN, Zhang YT, et al. Related factors of acute radiation esophagitis in local advanced non-small cell lung cancer after three-dimensional conformal radiotherapy[J]. *Hainan Med J*, 2016, 27(3):395-397. [王锋刚, 樊丽妮, 张永彤, 等. 局部晚期非小细胞肺癌三维适形放疗所致急性放射性食管炎的相关因素分析 [J]. *海南医学*, 2016, 27(3):395-397.]
- [13] Tétreault MP, Weinblatt D, Ciolino JD, et al. Acute esophagitis and late lung toxicity in concurrent chemoradiotherapy trials in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: analysis of the radiation therapy oncology group (RTOG) database [J]. *Clin Lung Cancer*, 2011, 12(4):245-251.
- [14] Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(30):4833-4839.
- [15] Billiet C, Peeters S, De Ruysscher D. Focus on treatment complications and optimal management: radiation oncology [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2014, 3(3):187-191.
- [16] Pollom EL, Deng L, Pai RK, et al. Gastrointestinal toxicities with combined antiangiogenic and stereotactic body radiation therapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 92(3):568-576.
- [17] Wu FC, Chen CZ, Chen ZJ, et al. A prospective study of related factors of radiation-induced acute esophagitis in patients with esophageal cancer [J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2013, 19(3):202-205. [伍方财, 陈创珍, 陈志坚, 等. 食管癌放射性食管炎相关因素的前瞻性研究[J]. *肿瘤学杂志*, 2013, 19(3):202-205.]
- [18] Werner-Wasik M, Pequignot E, Leeper D, et al. Predictors of severe esophagitis include use of concurrent chemotherapy, but not the length of 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.
- [19] Palmer J, Yang J, Pan T, et al. Motion of the esophagus due to cardiac motion[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2):e89126.
- [20] Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell

- lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410 [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(19): 1452–1460.
- [21] Law S, Derry S, Moore RA, et al. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, 6: D2140.
- [22] Belderbos J, Uitterhoeve L, van Zandwijk N, et al. Randomised trial of sequential versus concurrent chemo-radiotherapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer (EORTC 08972–22973)[J]. *Eur J Cancer*, 2007, 43(1): 114–121.
- [23] Vokes EE, Herndon JE 2nd, Crawford J, et al. Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage III B non-small-cell lung cancer: cancer and leukemia group B study 9431 [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(20): 4191–4198.
- [24] Palma DA, Senan S, Tsujino K, et al. Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: an international individual patient data meta-analysis [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 85(2): 444–450.
- [25] Kwint M, Uyterlinde W, Nijkamp J, et al. Acute esophagus toxicity in lung cancer patients after intensity modulated radiation therapy and concurrent chemotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 84(2): e223–e228.
- [26] Everitt S, Duffy M, Bressel M, et al. Dosimetric correlations of acute esophagitis in lung cancer patients treated with radiotherapy [J]. *Radiat Oncol*, 2016, 11: 20.
- [27] Kong FM, Ritter T, Quint DJ, et al. Consideration of dose limits for organs at risk of thoracic radiotherapy: atlas for lung, proximal bronchial tree, esophagus, spinal cord, ribs, and brachial plexus [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81(5): 1442–1457.
- [28] Zagar T, Marks L. Esophageal delineation: in regard to Kong et al "Consideration of dose limits for organs at risk of thoracic radiotherapy: atlas for lung, proximal bronchial tree, esophagus, spinal cord, ribs, and brachial plexus" (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011, 81: 1442–1457.) [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83(2): 484–485.
- [29] 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.
- [30] Palma DA, Senan S, Oberije C, et al. Predicting esophagitis after chemoradiation therapy for non-small cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 87(4): 690–696.
- [31] Niedzielski JS, Yang J, Stingo F, et al. Objectively quantifying radiation esophagitis with novel computed tomography-based metrics [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 94(2): 385–393.
- [32] Caglar HB, Othus M, Allen AM. Esophagus in-field: a new predictor for esophagitis [J]. *Radiother Oncol*, 2010, 97(1): 48–53.
- [33] Guerra JL, Gomez D, Wei Q, et al. Association between single nucleotide polymorphisms of the transforming growth factor beta1 gene and the risk of severe radiation esophagitis in patients with lung cancer [J]. *Radiother Oncol*, 2012, 105(3): 299–304.
- [34] Scaife JE, Barnett GC, Noble DJ, et al. Exploiting biological and physical determinants of radiotherapy toxicity to individualize treatment [J]. *Br J Radiol*, 2015, 88(1051): 20150172.
- [35] Hildebrandt MA, Komaki R, Liao Z, et al. Genetic variants in inflammation-related genes are associated with radiation-induced toxicity following treatment for non-small cell lung cancer [J]. *PLoS One*, 2010, 5(8): e12402.
- [36] Pu X, Wang L, Chang JY, et al. Inflammation-related genetic variants predict toxicity following definitive radiotherapy for lung cancer [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2014, 96(5): 609–615.
- [37] Morgan GW, Breit SN. Radiation and the lung: a reevaluation of the mechanisms mediating pulmonary injury [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 31(2): 361–369.
- [38] Roberts CM, Foulcher E, Zaunders JJ, et al. Radiation pneumonitis: a possible lymphocyte-mediated hypersensitivity reaction [J]. *Ann Intern Med*, 1993, 118(9): 696–700.
- [39] Tang C, Liao Z, Zhuang Y, et al. Acute phase response before treatment predicts radiation esophagitis in non-small cell lung cancer [J]. *Radiother Oncol*, 2014, 110(3): 493–498.
- [40] Huang EX, Bradley JD, El Naqa I, et al. Modeling the risk of radiation-induced acute esophagitis for combined Washington University and RTOG trial 93–11 lung cancer patients [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(5): 1674–1679.