

预测食管癌患者放疗后放射性食管炎风险 列线图模型的建立

常 远, 洪 梅

(南京脑科医院, 江苏 南京 210029)

摘 要: [目的] 构建个体化预测食管癌患者放疗后放射性食管炎的风险列线图模型, 并对模型的预测效能进行验证。[方法] 选取 2018 年 9 月至 2020 年 10 月期间在南京脑科医院胸科进行放疗治疗的 176 例食管癌患者作为研究对象, 采用 Lasso 回归分析和 Logistic 回归分析筛选食管癌患者放疗后发生放射性食管炎的独立危险因素, 并构建列线图预测模型。[结果] 176 例食管癌患者中有 54 例放疗后发生放射性食管炎, 其发生率为 30.68% (54/176)。Logistic 回归分析结果表明: 糖尿病 (OR=3.436, 95%CI: 1.498~7.883)、高血压 (OR=3.993, 95%CI: 1.724~9.248)、同步化疗 (OR=2.33, 95%CI: 1.047~5.184)、分割方式为超分割 (OR=2.903, 95%CI: 1.313~6.419)、照射剂量 ≥ 30 Gy (OR=4.267, 95%CI: 1.871~9.732)、食管 $V_{30} \geq 40\%$ (OR=2.505, 95%CI: 1.132~5.542) 是食管癌患者放疗后发生放射性食管炎的独立预测因素 ($P < 0.05$)。基于 6 项危险因素建立预测食管癌患者放疗后发生放射性食管炎的列线图模型, 并对该模型进行验证。C-index 为 0.834 (95%CI: 0.803~0.866), 模型校正曲线与理想曲线接近, ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.818 (95%CI: 0.791~0.845); 决策曲线显示阈值概率在 5%~80% 范围内时, 具有较高的净获益值, 表明该模型具有良好的预测精准度。[结论] 糖尿病、高血压、同步化疗、超分割、照射剂量 ≥ 30 Gy、食管 $V_{30} \geq 40\%$ 是食管癌患者放疗后放射性食管炎的独立预测因素。基于独立预测因素建立的列线图模型具有较好的预测效能, 有助于临床及早筛查高风险患者和进一步改进治疗计划。

关键词: 食管癌; 放射性食管炎; 危险因素; 预测; 列线图模型

中图分类号: R735.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X (2022) 03-0212-07

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.03.B009

Establishment of Prediction Model for Risk of Radiation Esophagitis in Patients with Esophageal Cancer After Radiotherapy

CHANG Yuan, HONG Mei

(Nanjing Brain Hospital, Nanjing 210029, China)

Abstract: [Objective] To construct and verify a prediction model for the risk of radiation esophagitis in patients with esophageal cancer after radiotherapy. [Methods] The clinical data of 176 patients with esophageal cancer who underwent radiotherapy in the Thoracic Department of Nanjing Brain Hospital from September 2018 to October 2020 were retrospectively analyzed. The independent risk factors for radiation esophagitis in patients with esophageal cancer after radiotherapy were determined with Lasso analysis and Logistic regression analysis, and a Nomogram prediction model was constructed and verified. [Results] Of 176 patients with esophageal cancer, 54 cases developed radiation esophagitis after radiotherapy with an incidence of 30.68% (54/176). Logistic regression analysis showed that diabetes (OR=3.436, 95% CI: 1.498~7.883), hypertension (OR=3.993, 95% CI: 1.724~9.248), concurrent chemotherapy (OR=2.33, 95% CI: 1.047~5.184), hyper segmentation (OR=2.903, 95% CI: 1.313~6.419), radiation dose ≥ 30 Gy (OR=4.267, 95% CI: 1.871~9.732), esophageal $V_{30} \geq 40\%$ (OR=2.505, 95% CI: 1.132~5.542) were independent predictors of radiation esophagitis after radiotherapy in patients with esophageal cancer ($P < 0.05$). Based on risk factors, a Nomogram model was established to predict radiation esophagitis in patients with esophageal cancer after radiotherapy, and the model was validated. The results showed that the C-index was 0.834 (95% CI: 0.803~0.866), the model calibration curve was close to the ideal curve, the area under the ROC curve (AUC) was 0.818 (95% CI: 0.791~0.845), and the decision curve showed that the threshold probability was in the range of 5% to 80%, it had a higher net benefit value. All of the above indicated that the model had good prediction accuracy. [Conclusion] Diabetes, hypertension, concurrent chemotherapy, hyper segmentation, radiation dose ≥ 30 Gy, and esophagus $V_{30} \geq 40\%$ are independent predictors of radiation esophagitis after radiotherapy in patients with esophageal cancer. The Nomogram model established in the study has the good predictive performance, which is helpful for early clinical screening of high-risk patients and further improvement of treatment plans.

Subject words: esophageal cancer; radiation esophagitis; risk factors; prediction; Nomogram model

基金项目: 2017 年度南京市医学科技发展项目 (ZKX17110)

通信作者: 常远, E-mail: 1223121455@qq.com

收稿日期: 2021-09-13; **修回日期:** 2021-10-27

随着医疗技术和医学影像学领域的持续发展,放疗精度也在不断改善,但放射性食管炎仍是食管癌患者主要的并发症和剂量限制因素,如何进行有效地预测和防控放射性食管炎发生一直是临床放疗关注的焦点^[1],并就此展开了大量研究^[2],但大多研究局限于食管癌发生放射性食管炎的治疗与危险因素分析,未能进一步构建有效的预测模型。列线图具备使用方便、预测效果好等优势,正逐渐在医学领域中广泛应用^[3]。基于此,本研究拟建立预测食管癌患者放疗后放射性食管炎发生的风险列线图模型,旨在为临床治疗提供科学参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性选取 2018 年 9 月至 2020 年 10 月期间在南京脑科医院胸科进行放射治疗的 176 例食管癌患者作为研究对象。纳入标准:①符合《食管癌规范化诊疗指南》中关于食管癌诊断标准^[4];②经影像学、病理学或细胞学确诊为食管癌;③首次接受放疗;④年龄 ≥ 18 岁;⑤临床资料完整。排除标准:①智力低下或患有精神疾病;②预期生存时间 < 6 个月;③放疗期间中断 > 1 周;④合并严重心脑血管肝肾等功能损害或其他恶性肿瘤疾病;⑤随访过程中失访。本研究通过医院伦理委员会批准,患者及其家属均知情同意,并对患者隐私给予保护。

1.2 治疗方法

取仰卧位,在体模固定后行 CT 模拟机扫描定位,根据 CT 结果勾画靶区和危及器官位置。患者均采用西门子 Primus 直线加速器 6 MV-X 线照射进行调强适形放射治疗(intensity-modulated radiotherapy, IMRT)照射,2.0~3.0 Gy/F,5 次/周,并不断优化治疗方案。

1.3 评估标准

通过随访资料和医院信息系统收集参数资料,具体包括性别、年龄、体质指数(body mass index, BMI)、饮酒、吸烟、合并基础疾病(糖尿病、高血压)、TNM 分期、放疗技术、同步化疗、化疗方案、分割方式、食管照射长度、肿瘤直径、黏膜保护剂、照射剂量、接受超过某剂量照射的食管体积占全食管总体积的百分比(V_{35} 、 V_{50} 、 V_{70})、营养不良以及不良情绪等指标。

在放疗结束后第 1 个月及其之后每 3 个月进行规律随访,根据相关检查及美国放射肿瘤学协作组(Radiation Therapy Organization Group, RTOG)^[5]制定的放射反应(损伤)划分标准评估是否发生放射性食管炎。以发生放射性食管炎为随访结局事件,末次随访时间为 2021 年 1 月。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计软件对数据进行分析,计数资料采用卡方检验,应用 Lasso 回归分析筛选非零系数的预测因素,采用 Logistic 回归方程筛选危险因素, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。采用 R (R3.5.3)软件包和 RMS 程序包制作列线图模型,同时应用 CARET 程序包进行 Bootstrap 法做内部验证,模型的预测能力采用一致性指数(C-index)、校正曲线、ROC 曲线以及决策曲线评估。

2 结果

2.1 食管癌放疗后放射性食管炎的影响因素分析

176 例食管癌放疗患者发生放射性食管炎共 54 例,发生率为 30.68%(54/176)。将患者分为发生组($n=54$)和未发生组($n=122$),对比分析两组临床病理参数资料,结果显示,性别、BMI、饮酒、吸烟、TNM 分期、放疗技术、化疗方案、食管照射长度、肿瘤直径、黏膜保护剂、食管 V_{35} 、食管 V_{70} 、营养不良以及不良情绪等指标均无统计学差异($P > 0.05$);而年龄、糖尿病、高血压、同步化疗、分割方式、照射剂量、食管 V_{50} 差异有统计学意义($P < 0.05$)(Table 1)。

2.2 食管癌放疗后放射性食管炎的预测因素筛选

基于 176 例食管癌患者的临床病理参数资料进行 Lasso 回归分析,结果显示,年龄、糖尿病、高血压、同步化疗、分割方式、照射剂量和食管 V_{50} 是系数不为零的预测因素(Figure 1)。

2.3 食管癌患者放疗后放射性食管炎预测因素的多因素 Logistic 回归分析

将 Lasso 回归分析筛选的重要预测因素(年龄、糖尿病、高血压、同步化疗、分割方式、照射剂量、食管 V_{50})为自变量,以食管癌患者放疗后是否发生放射性食管炎为因变量,多因素 Logistic 回归分析结果显示,糖尿病、高血压、同步化疗、分割方式为超分割、照射剂量 ≥ 30 Gy 和食管 $V_{50} \geq 40\%$ 是食管癌患

Table 1 Analysis of influencing factors of radiation esophagitis in patients with esophageal cancer after radiotherapy

Variable		Radiation esophagitis group (n=54)	Non-esophagitis group (n=122)	χ^2	P
Gender	Male	32	76	0.146	0.703
	Female	22	46		
Age (years old)	≥ 50	30	87	4.170	0.041
	< 50	24	35		
BMI (kg/m ²)	≥ 24	15	32	0.046	0.830
	< 24	39	90		
Drinking	Yes	11	19	0.609	0.435
	No	43	103		
Smoking	Yes	7	14	0.079	0.779
	No	47	108		
Diabetes	Yes	31	37	11.578	0.001
	No	23	85		
Hypertension	Yes	29	32	12.476	<0.001
	No	25	90		
TNM staging	$\geq$ III	21	34	2.116	0.146
	$<$ III	33	88		
Radiotherapy technology	3DCRT	22	31	4.199	0.123
	IMRT	15	44		
	HT	17	47		
Concurrent chemotherapy	Yes	34	45	10.290	0.001
	No	20	77		
Chemotherapy	Cisplatin+Gemcitabine	23	36	4.997	0.082
	Cisplatin+Paclitaxel	19	39		
	Cisplatin+Novibin	12	47		
Split method	Hyper segmentation	33	40	12.371	<0.001
	Regular segmentation	21	82		
Length of esophagus irradiation (cm)	≥ 10	16	25	1.749	0.186
	< 10	38	97		
Tumor diameter (cm)	≥ 5	28	59	0.183	0.669
	< 5	26	63		
Mucosal protective agent	Yes	41	102	1.449	0.229
	No	13	20		
Radiation dose (Gy)	≥ 30	35	44	12.506	<0.001
	< 30	19	78		
Esophagus V ₃₅ (%)	≥ 50	21	42	0.324	0.569
	< 50	33	80		
Esophagus V ₅₀ (%)	≥ 40	36	47	11.896	0.001
	< 40	18	75		
Esophagus V ₇₀ (%)	≥ 20	29	51	2.138	0.144
	< 20	25	71		
Malnutrition	Yes	39	78	1.154	0.283
	No	15	44		
Bad mood	Yes	42	97	0.068	0.795
	No	12	25		

者放疗后放射性食管炎的独立预测因素 (Table 2~3)。

2.4 预测食管癌患者放疗后放射性食管炎的风险列线图模型的建立与验证

风险列线图模型的建立: 基于 6 项独立预测因素建立预测食管癌患者放疗后放射性食管炎的风

险列线图模型 (Figure 2), 各条评分线左侧端点均对应为 0 分, 右侧端点自糖尿病指标起依次为 82、98、59、75、100、63 分, 总分为 477 分。

风险列线图模型的验证: 模型验证结果显示: C-index 为 0.834 (95%CI: 0.803~0.866), 表明该列线图

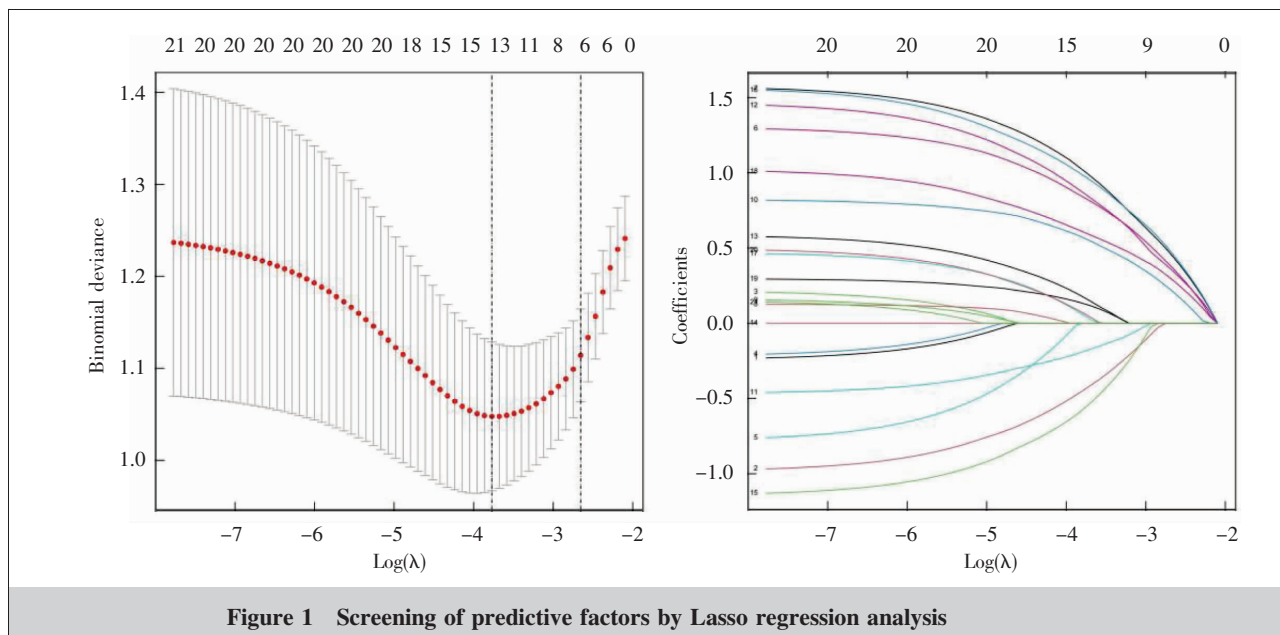


Figure 1 Screening of predictive factors by Lasso regression analysis

Table 2 Variable assignment table of multivariate Logistic regression analysis

Variable	Assignment description
Dependent variable	Radiation esophagitis occurred as "1", No radiation esophagitis occurred as "0"
Independent variable	
Age	≥50 years old="1", <50 years old="0"
Diabetes	Yes="1", No="0"
Hypertension	Yes="1", No="0"
Concurrent chemotherapy	Yes="1", No="0"
Split method	Hyper segmentation="1", Normally="0"
Radiation dose	≥30 Gy="1", <30 Gy="0"
EsophagusV ₅₀	≥40%="1", <40%="0"

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of radiation esophagitis in patients with esophageal cancer

Factor	β	S.E	Wald	P	OR	95%CI
Age	-0.747	0.424	3.106	0.078	0.474	0.206~1.087
Diabetes	1.234	0.424	8.491	0.004	3.436	1.498~7.883
Hypertension	1.384	0.429	10.438	0.001	3.993	1.724~9.248
Concurrent chemotherapy	0.846	0.408	4.297	0.038	2.330	1.047~5.184
Hyper segmentation	1.066	0.405	6.926	0.008	2.903	1.313~6.419
Radiation dose ≥30 Gy	1.451	0.421	11.896	0.001	4.267	1.871~9.732
EsophagusV ₅₀ ≥40%	0.918	0.405	5.133	0.023	2.505	1.132~5.542
Constant	-3.530	0.648	29.692	0	0.029	

的辨别力较好;校正曲线趋近于理想曲线,表明预测值与实测值基本一致,预测准确性良好(Figure 3)。内部验证食管癌患者放疗后放射性食管炎的风险列线图模型的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.818(95% CI:0.791~0.845)(Figure 4),表明列线图区分度良好。决策曲线显示阈值概率在 5%~80%范围内时具有较高的净获益值(Figure 5),表明该模型具有良好

的预测精准度。

3 讨论

由于食管癌早期无明显特征,大多数患者在确诊后往往已处于中晚期^[6]。放射治疗是临床治疗食管癌常用方式,但放射性食管炎一直是制约剂量的毒性因素。既往研究表明放射性食管炎的发生与患者临床特征、治疗因素、物理剂量学参数及基因分子标志物等具有关联性,但诸多因素之间的预测效能存在较大异质性^[7]。

Lasso 回归是通过构造一个惩罚函数得到一个较为精练的模型,可同时进行参数估计和变量选择,不仅能克服逐步回归变量选择方法的局限性,还可以保留子集选择的

可解释性和岭回归的稳定性,适合多个影响因素的变量选择问题^[8]。Logistic 回归是一种非线性概率型的预测模型,临床上一般将其用来分析疾病的高危因素。在放疗后发生放射性食管炎的危险因素的研究中,王利利等^[9]对 359 例老年食管癌放疗患者的临床参数进行回顾性分析发现,糖尿病与放射性食管炎的发生显著性相关。分析原因可能是糖尿病会

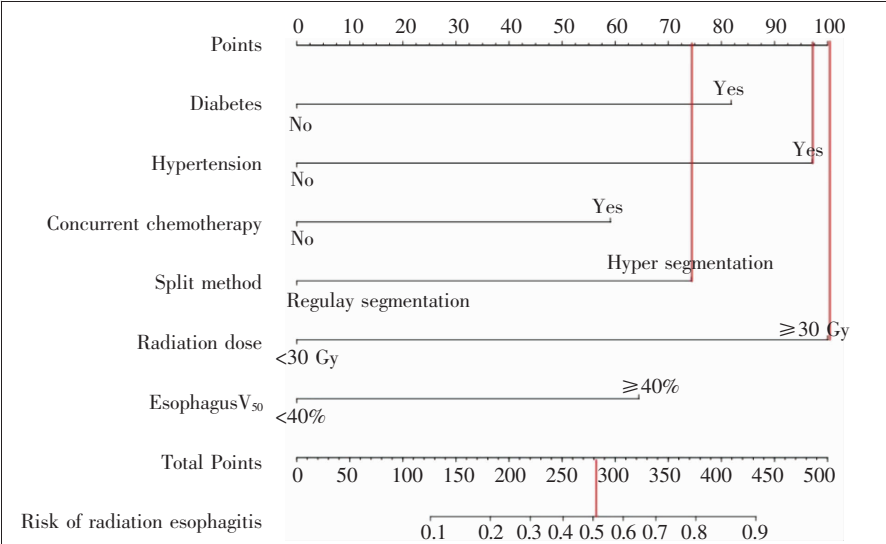


Figure 2 Nomogram model for predicting the risk of radiation esophagitis in patients with esophageal cancer after radiotherapy

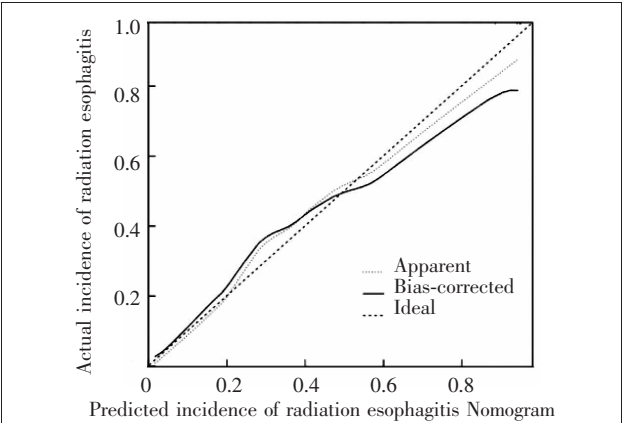


Figure 3 Calibration curve verification of Nomogram model of radiation esophagitis in patients with esophageal cancer after radiotherapy

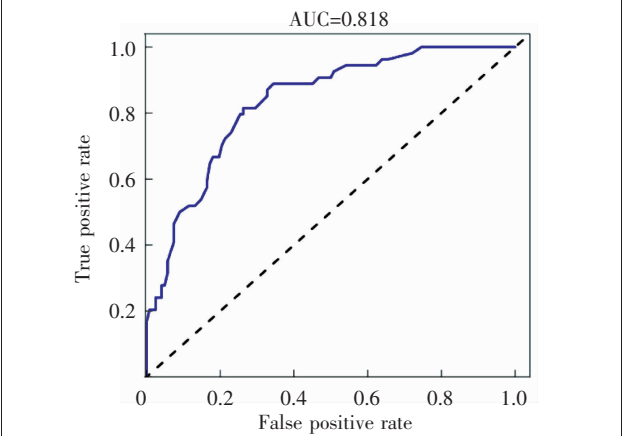


Figure 4 ROC curve verification of Nomogram model of radiation esophagitis in patients with esophageal cancer after radiotherapy

使血管壁脂肪和纤维素样发生变性,增强血管壁的通透性,加重放射性炎症部位的炎性渗出;另外,糖尿病还可以引起血管管腔狭窄或形成血栓,造成血液供应不足,不利于炎症的吸收和消散,促进炎症迁延而不易愈合。刘惠兰等^[10]研究发现,高血压是食管癌患者发生 ≥ 3 级急性放射性食管炎和肺炎的独立危险因素,可能是高血压通过多种炎性因子的表达引起血管炎性反应,造成部分组织器官缺氧、缺血形成微循环障碍,从而增强血液黏滞度,促进血栓形成以及组织变性等;另外高血压还会造成全身小动脉管壁增厚、管径增粗、毛细血管网稀疏、迂曲,导致局部组织水肿、静脉弹性差、不利于组织对损伤的修复,从而增加放射性食管炎发生风险。肿瘤患者常在放疗期间同步接受药物化疗,同时也增加了对组织细胞的毒副作用。本次研究中,同步化疗的患者发生放射性食管炎的风险是单纯放疗患者的4.019倍。曲智锋等^[11]报道同步放化疗会产生明显的毒副反应,与放射性食管炎显著性相关。RTOG也指出单一常规分割放疗引发急性放射性食管炎仅在1.3%左右,若联合铂类为基础的同步化疗引起的急性放射性食管炎会达到6.0%,同时RTOG也证实超分割放疗联合铂类为基础的化疗方案引起的 ≥ 2 级急性放射性食管

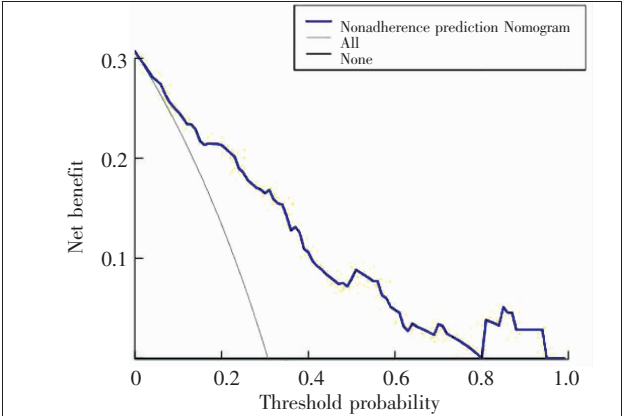


Figure 5 Decision curve of Nomogram model of radiation esophagitis in patients with esophageal cancer after radiotherapy

炎可达 34%^[12]。全少冬等^[13]也报道,在局限期小细胞肺癌(limited-stage small cell lung cancer,LS-SCLC)放化疗中,超分割放疗放射性食管炎发生率要高于常规分割放疗。食管鳞状上皮对放射性物质较为敏感,放疗靶区又集中在部分食管上,不可避免地产生一定程度的放射性食管损伤。胡望远等^[14]报道,放射剂量在 20~40 Gy 时常发生放射性食管炎;任雪姣等^[15]研究表明,在食管癌放疗期间,若放射剂量达 60 Gy 以上,局部组织异常疼痛,甚至会出现胸骨后灼烧感,原因可能是随着放射剂量增大,会加重食管黏膜损伤,引起水肿、充血、糜烂及渗出等症状产生,诱导放射性食管炎发生。Kwint 等^[16]分析 139 例非小细胞肺癌患者 IMRT 联合同步化疗的放疗剂量与放射性食管炎的关系,纳入了食管最大剂量、食管平均剂量以及食管放射剂量参数 $V_5 \sim V_{70}$ 等指标,2 级、3 级急性放射性食管炎发生率分别为 38% 和 22%,其中 V_{50} 是诱导 ≥ 3 级急性放射性食管炎的预测因子。本研究确定各剂量因素界值点,发现 $V_{50} \geq 40\%$ 是发生放射性食管炎的独立预测因素。本研究基于 Lasso 回归和多因素 Logistic 回归分析筛选出了糖尿病、高血压、同步化疗、分割方式为超分割、照射剂量 ≥ 30 Gy、食管 $V_{50} \geq 40\%$ 是食管癌患者放疗后放射性食管炎的独立预测因素,这一结果佐证了上述各文献的研究结论。

列线图是一种由一簇互不相交的线段将多因素回归分析结果展示在同一平面上的定量预测图形,主要由三个部分组成,分别为预测模型的变量、变量相应的得分和预测事件的发生概率。临床一般会将其用于表达预测模型中各变量之间的关系^[17]。蓝柳等^[18]构建了关于食管癌放疗后放射性食管炎的正常组织并发症概率(normal tissue complication probability,NTCP)预测模型,虽然可提取多个剂量学特征,但需要将数据导出后计算,操作步骤过于繁琐,列线图模型相较于 NTCP 模型更为直观易懂,具备更好的实用性。在预测效能方面,NTCP 预测发生放射性食管炎的 ROC 曲线的 AUC 为 0.860,与本研究模型 ROC 验证中的 AUC 值相差不大,说明两个模型均具备较好的预测精准性。本次研究还进行了 C-index 计算和校正曲线验证,结果显示 C-index 为 0.834(95%CI:0.803~0.866),校正曲线和理想曲线非常接近,预测值和实际值一致性较好;决策曲线显

示,阈值概率在 5%~90% 范围内时具有较高的净获益值,进一步证明列线图模型对预测放射性食管炎具有更好的准确性。临床人员可通过列线图模型个体化筛查放射性食管炎的风险概率,对患者进行危险分级,并参照患者的各项指标得分对治疗计划进行改进,对糖尿病、高血压或采取同步化疗的患者应加强食管损伤监测,尽量避免使用超分割,对剂量学因素可在保证疗效的前提下通过改变照射野、投照角度、缩小靶区周围照射范围等方法进行调控。

综上所述,糖尿病、高血压、同步化疗、超分割、照射剂量 ≥ 30 Gy、食管 $V_{50} \geq 40\%$ 是食管癌患者放疗后发生放射性食管炎的独立预测因素,基于预测因素建立的列线图模型具有较好的预测效能,有助于临床及早筛查高风险患者和进一步改进治疗计划。本次研究的不足之处在于生物学、功能影像学、同期治疗药物选择等因素由于实践限制未能参与构建模型,同时单中心样本量有限,且未能纳入其他中心样本进行模型外部验证,故模型的精准度尚需多中心、大样本、更多因素的研究予以进一步验证。

参考文献:

- [1] Tonison JJ, Fischer SG, Viehriq M, et al. Radiation pneumonitis after intensity-modulated radiotherapy for esophageal cancer: institutional data and a systematic review[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 2255.
- [2] Mariette C, Mariette C, Dabakuyo-Yonli TS, et al. Health-related quality of life following hybrid minimally invasive versus open esophagectomy for patients with esophageal cancer, analysis of a multicenter, open-label, randomized phase III controlled trial: the MIRO trial[J]. Ann Surg, 2020, 271(6): 1023-1029.
- [3] 龚娇, 孙恒昌, 胡波. 列线图在肿瘤风险预测和预后评估中的应用[J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(6): 614-618. Gong J, Sun HC, Hu B. Application of nomogram in tumor risk prediction and prognosis assessment[J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2020, 43(6): 614-618.
- [4] 王程浩, 韩泳涛. 2020 年中国临床肿瘤学会《食管癌诊疗指南》解读[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(4): 285-290. Wang CH, Han YT. Interpretation of the 2020 Chinese Society of Clinical Oncology "Guidelines for Diagnosis and Treatment of Esophageal Cancer"[J]. Cancer Prevention and Treatment, 2020, 33(4): 285-290.
- [5] Martin LA, Krall JM, Curran WJ, et al. Influence of a sampling review process for radiation oncology quality assur-

- ance in cooperative group clinical trials—results of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) analysis[J]. *Radiother Oncol*, 1995, 36(1): 9–14.
- [6] 王林林, 姜文娟. 预测食管癌调强适形放疗致放射性肺损伤的列线图模型的建立与验证[J]. *肿瘤学杂志*, 2021, 27(5): 374–379.
Wang LL, Jiang WJ. Establishment and verification of a nomogram model for predicting radiation-induced lung injury induced by intensity-modulated conformal radiotherapy for esophageal cancer[J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2021, 27(5): 374–379.
- [7] 陈小军. 放射性食管炎发病相关因素的研究进展[J]. *肿瘤学杂志*, 2016, 22(12): 1056–1061.
Chen XJ. Research progress on related factors of radiation esophagitis[J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2016, 22(12): 1056–1061.
- [8] 张韶辉, 苏强, 赵永亮, 等. 基于 LASSO 回归对冠心病相关血脂指标的筛选[J]. *中国综合临床*, 2021, 37(2): 148–153.
Zhang SH, Su Q, Zhao YL, et al. Screening of coronary heart disease-related blood lipid indexes based on LASSO regression[J]. *Chinese Journal of Clinical Medicine*, 2021, 37(2): 148–153.
- [9] 王利利, 王坚, 于波, 等. 老年食管癌放疗毒副作用和预后相关因素分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2018, 25(23): 1638–1642.
Wang LL, Wang J, Yu B, et al. Analysis of side effects and prognostic factors related to radiotherapy for esophageal cancer in the elderly[J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2018, 25(23): 1638–1642.
- [10] 刘惠兰, 汪建林, 戴圣斌, 等. 合并糖尿病或高血压的食管癌患者发生放射性食管炎和肺炎的危险因素分析[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2018, 38(8): 584–589.
Liu HL, Wang JL, Dai SB, et al. Analysis of risk factors for radiation esophagitis and pneumonia in esophageal cancer patients with diabetes or hypertension[J]. *Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection*, 2018, 38(8): 584–589.
- [11] 曲智锋, 徐远, 原翔. 中性粒细胞及乳酸脱氢酶水平对食管鳞癌患者同步放化疗的预后判断价值[J]. *肿瘤学杂志*, 2021, 27(4): 277–282.
Qu ZF, Xu Y, Yuan X. The prognostic value of neutrophil and lactate dehydrogenase levels in patients with esophageal squamous cell carcinoma with concurrent radiotherapy and chemotherapy[J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2021, 27(4): 277–282.
- [12] Werner-Wasik M, Paulus R, Curran WJ Jr, 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.
- [13] 仝少冬, 王慧, 谢瑞霖, 等. 局限期 SCLC 超分割比常规分割放疗疗效及安全性 Meta 分析[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2018, 27(3): 261–266.
Tong SD, Wang H, Xie RL, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of limited-stage SCLC hyperfractionation compared with conventional fractional radiotherapy and chemotherapy[J]. *Chinese Journal of Radiation Oncology*, 2018, 27(3): 261–266.
- [14] 胡望远, 唐梦君, 丁叔波, 等. 食管癌调强放射治疗结合 Ir192 高剂量率后装治疗的疗效及安全性研究[J]. *浙江医学*, 2020, 42(7): 683–685, 708.
Hu WY, Tang MJ, Ding SB, et al. Efficacy and safety of intensity-modulated radiotherapy combined with Ir192 high-dose rate afterloading therapy for esophageal cancer[J]. *Zhejiang Medicine*, 2020, 42(7): 683–685, 708.
- [15] 任雪姣, 王澜, 韩春, 等. 食管鳞癌同期放化疗模式下高剂量与常规剂量放疗的疗效和安全性比较[J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(2): 135–139.
Ren XJ, Wang L, Han C, et al. Comparison of the efficacy and safety of high-dose and conventional-dose radiotherapy under concurrent radiotherapy and chemotherapy for esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2019, 41(2): 135–139.
- [16] Kwint M, Uytendinck 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.
- [17] 柯绪芬, 张晗. 脑梗死患者卒中后抑郁风险预测列线图模型的建立与验证[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2021, 29(8): 34–40.
Ke XF, Zhang H. Establishment and validation of a nomogram model for predicting the risk of depression after stroke in patients with cerebral infarction[J]. *Practical Journal of Cardio-Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2021, 29(8): 34–40.
- [18] 蓝柳, 莫玉珍, 赵迎喜, 等. 正常组织并发症概率模型预测食管癌患者行同步放化疗时发生中-重度急性放射性食管炎的效能[J]. *广西医学*, 2019, 41(23): 2965–2969, 2976.
Lan L, Mo YZ, Zhao YX, et al. Effectiveness of normal tissue complication probability model in predicting moderate to severe acute radiation esophagitis in patients with esophageal cancer undergoing concurrent radiotherapy and chemotherapy[J]. *Guangxi Medicine*, 2019, 41(23): 2965–2969, 2976.