

• 标准与指南 •

放射性食管炎的预防与治疗 临床实践指南

杨从容,王军,袁双虎

中国肿瘤放射治疗联盟 中国抗癌协会肿瘤放射防护专业委员会 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会

摘要:在食管癌、肺癌等肿瘤的放射治疗过程中或治疗后,患者常并发急性放射性食管炎。如果治疗不及时,可能遗留食管狭窄和溃疡等并发症,严重影响了患者的生活质量和长期生存率。因此,了解放射性食管炎的表现、诊断、鉴别诊断、分级、发生风险以及防治是非常必要的。目前,国内外关于放射性食管炎的共识和指南较少,主要有美国胃肠病学会的《嗜酸性食管炎诊治指南》、中华医学会消化内镜学分会的《反流性食管炎诊断及治疗指南》,但目前为止,还未见关于放射性食管炎的共识和指南。国内也曾组织相关专家撰写中国共识或指南,但由于参与撰写的专家背景不同,各指南的推荐意见也存在差异。本临床实践指南首次由国内放射治疗领域专家共同参与制订,通过对国内外放射性食管炎的防治经验进行回顾、总结,结合我国国情,筛选纳入对临床诊疗指导意义较大的药物和方法,多次组织讨论和修改,最终制定更加符合我国临床医生需要的临床实践指南,对放射性食管炎的预防及诊疗具有较强的临床指导意义。

关键词:放射治疗;放射性食管炎;临床实践指南;不良反应管理

中图分类号:R730.55;R730.6 文献标识码:B 文章编号:1673—5269(2023)06—0324—09

1 概述

1.1 定义

放射性食管炎(radiation-induced esophagitis, RE)是食管受到放射性损伤而产生的非特异性炎性反应,多见于胸腔、纵隔恶性肿瘤接受放射治疗的患者。一般将开始放疗后90 d内发生的食管炎性反应定义为急性放射性食管炎(acute radiation-induced esophagitis, ARE),90 d后出现的放射反应称为晚期放射性食管炎(late radiation-induced esophagitis, LRE)^[1]。ARE一般发生发展较快,临床表现明显,易于发现,通过积极预防或治疗,绝大多数患者组织损伤可以修复;LRE常因治疗不及时导致难以完全修复而出现组织纤维化,不同程度地影响组织器官的结构或功能。

1.2 发病机制

在食管癌、肺癌、纵隔恶性肿瘤、淋巴瘤等的放疗过程中或放疗后,正常食管上皮细胞会受到损伤,食管黏膜发生充血、水肿。此外,放疗可引起骨髓抑制,使机体免疫力减低,易引发感染性食管炎。当放疗剂量达到30 Gy时,可引起食管神经及肌肉的损伤,导致食管蠕动减弱。ARE最常见的起始发生时间是在首次放疗后2~3周,由于放射线使食管组织中的水分子大量分解成氧自由基,氧自由基过多可攻击细胞膜的

脂肪酸、蛋白质和核酸,引起细胞膜流动性降低、通透性增高、线粒体肿胀、溶酶体破坏及溶酶体酶的释放,导致组织损伤引起炎症反应。对于LRE,血管、结缔组织会发生迟发性改变,食管组织纤维化,局部瘢痕形成,食管黏膜萎缩。也可能会出现食管神经受损导致动力障碍,食管管壁僵硬,发生不可逆的变化。

2 临床表现与分级标准

2.1 临床表现

ARE最初的临床表现为吞咽异物感,随后出现进食或吞咽唾液时疼痛,再逐渐演变为与吞咽无关的持续性胸骨后疼痛。严重者可出现胸部剧痛、呛咳、呼吸困难和恶心呕吐等症状,应警惕食管穿孔、食管气管瘘及食管主动脉瘘的发生。瘘早期表现为剧烈胸背痛、发热和白细胞计数升高,上消化道钡餐造影可见明显的穿孔征象。LRE患者常表现为纤维化、肌层损伤或神经损伤,引起食管狭窄或动力改变而继发吞咽困难,或慢性溃疡引起的吞咽疼痛。多见于放疗结束3个月后,也有患者会出现在放疗结束后1年^[2]。

2.2 分级标准

RE的严重程度分级有多种评估量表可选。理想的RE评估工具应该是客观、灵敏,经过验证且可靠,易于在所有临床情况下使用。最常用的量表是2017年美国国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)的通用不良事件术语标准(Common Terminology Criteria Adverse Events, CTCAE)5.0版、1995年放射治疗肿瘤学组(Radiation Therapy Oncology Group, RTOG)的毒性标准和欧洲癌症研究和治疗组

DOI:10.16073/j.cnki.cjcpct.2023.06.02

通信作者:王军

E-mail:wangjunzr@163.com

通信作者:袁双虎

E-mail:yuanshuanghu@sina.com

织(European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC)的毒性标准^[3]。量表之间并

无明显优劣,评估量表可根据实际情况自行选择。见表 1。

表 1 放射性食管炎分级标准

评估标准	0 级	1 级	2 级	3 级	4 级	5 级
NCI CTCAE V5.0	无症状	无症状;仅为临床或诊断所见;无需治疗	有症状;进食/吞咽改变;需要经口补充营养	进食/吞咽重度改变;需要鼻饲,全胃肠外营养或住院治疗	危及生命;需要紧急手术治疗	死亡
RTOG 急性放射损伤分级	无症状	轻度吞咽困难或吞咽疼痛/需麻醉性止痛药/需进流食	持续的声嘶但能发声/牵涉性耳痛、咽喉痛、片状纤维性渗出或轻度喉水肿,无需麻醉剂/咳嗽,需镇咳药	讲话声音低微/牵涉性耳痛、咽喉痛,需麻醉剂/融合的纤维性渗出,明显的喉水肿	明显的呼吸困难、喘鸣、咯血/气管切开或需要插管	
RTOG 慢性放射损伤分级	无症状	轻度纤维化;吞咽固体食物有轻微困难;吞咽时无疼痛感	无法正常进食;吞咽半固体食物;可能需要进行食管扩张	严重的纤维化;只能吞咽液体;吞咽时可能有疼痛;需要食管扩张	坏死/穿孔瘘管	

注:NCI, 美国国家癌症研究所;CTCAE, 通用不良事件术语标准;RTOG, 放射治疗肿瘤学组。

3 检查

3.1 实验室检查

血常规检查常发现白细胞计数正常或降低。

3.2 食管造影检查

食管造影检查最常见的征象是食管异常蠕动和鸟嘴状狭窄。早期有症状者可见全蠕动波减弱、食管溃疡等,晚期则可见食管狭窄。

3.3 食管镜检查和病理活检

3.3.1 食管镜检查 食管镜检查有助于确定诊断并排除其他病因,对于在接受对症治疗后症状仍进展的患者,应考虑行内镜检查以确定诊断并排除其他病因,如感染性食管炎等。食管镜检查可窥见不同时期的食管炎表现,通过内镜下取食管组织进行活检,可评估食管炎的程度。

3.3.2 病理活检 急性期在食管黏膜下层及肌层可见炎性细胞浸润,通过病理检查可见以下 RE 病理分期。(1)坏死期:食管受放射线照射后,基底细胞停止分裂,出现变性坏死、黏膜下水肿、血管扩张及上皮脱落。此期食管黏膜表现为充血、水肿、糜烂和溃疡。(2)枯萎期:放疗数周后坏死组织脱落,管壁变薄,黏膜变得平滑,部分患者可出现明显的食管平滑肌异常。此期易发生食管出血、穿孔。(3)再生期:放疗数月后基底层残存的细胞开始再生,逐渐向上延伸、移行,表层重新覆盖新生的上皮细胞。由于放射引起的血管和组织损害,此期逐渐出现纤维化,食管变细、狭窄,并且运动障碍加重。

4 诊断与鉴别诊断

4.1 诊断

根据放射治疗史、临床表现、辅助检查,并排除其

他因素和疾病加以综合分析方可诊断。

4.2 鉴别诊断

4.2.1 化脓性食管炎 以异物所致机械损伤最为常见。细菌在食管壁繁殖,引起局部炎性渗出、不同程度的组织坏死及脓液形成,也可呈较为广泛的蜂窝织炎。

4.2.2 食管结核 患者一般多有其他器官结核的先驱症状,特别是肺结核。食管本身症状往往被其他器官症状混淆或掩盖,以至不能及时发现。按照结核的病理过程,早期浸润进展阶段可有乏力、低热、血沉增快等中毒症状,但也有症状不明显者。继之出现吞咽不适和进行性吞咽困难,常伴有持续性咽喉部及胸骨后疼痛,吞咽时加重。溃疡型病变多以下咽疼痛为其特征。吞咽困难提示病变瘢痕纤维化引起食管狭窄。

4.2.3 真菌性食管炎 临床症状多不典型,部分患者可以无任何临床症状。常见症状是吞咽疼痛、吞咽困难、上腹不适、胸骨后疼痛和烧灼感。未经治疗的患者可有食管上皮脱落、穿孔甚至出现播散性念珠菌病。对持续高热的粒细胞减少患者,应检查有无皮肤、肝、脾、肺等播散性急性念珠菌病。

4.2.4 病毒性食管炎 食管的单纯疱疹病毒感染常同时有鼻唇部疱疹,主要症状为吞咽疼痛,常于咽下食物时加剧,食物在食管内下行缓慢。少数患者以吞咽困难为主要症状,轻微感染者可无症状。

5 风险因素

尚不了解有关 RE 的风险因素,既往发表的数据认为其与肿瘤的治疗密切相关。风险因素大致归为治疗相关因素和患者相关因素。

5.1 治疗相关因素

5.1.1 放疗剂量及剂量体积因素 RE 是胸部肿瘤放疗常见的不良反应,也是剂量限制性毒性之一。RE

通常发生在常规分割照射 20~30 Gy 后,一般出现症状最少需要照射 15 Gy,当放疗剂量达到 30 Gy 时,可引起食管神经及肌肉的损伤,导致食管蠕动减弱。随着照射剂量的增大,食管损伤加重。目前,食管癌、肺癌的放疗处方剂量多在 60~70 Gy,绝大部分患者会发生不同程度的 RE。已有众多研究表明,靶区内食管受照长度、受照剂量、包括食管剂量-体积因素等在内的诸多参数均与 RE 的发生密切相关。RTOG 0617 研究显示,在局部晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)放疗过程中,照射剂量 74 Gy 组 ≥ 3 级食管炎的发生率是 60 Gy 组的 3 倍(21% vs 7%)^[4-5]。顾涛等^[5]纳入 106 例 NSCLC 放疗患者的研究显示,肿瘤放射敏感性、靶区内食管长度、食管平均受照剂量以及食管 V_{50} 是 RE 发生的独立预测因素,其中 V_{50} 更为重要。Maguire 等^[6]也认为食管 V_{50} 是肺癌患者接受胸部照射发生 ARE 有价值的预测因素。Caglar 等^[7]报道在接受同步放化疗的 NSCLC 患者中,靶区内食管的平均剂量和 $V_{45} \sim V_{60}$ 与 $> II$ 级的 RE 相关。Rosenman 等^[8]发现 > 3 级 ARE 的发生率与接受 40 或 60 Gy 治疗的食管长度有关。Palma 等^[9]进行 NSCLC 放化疗后食管炎预测因素的 Meta 分析指出,仅 V_{60} 是 II 级或 III 级 RE 的最佳预测因子。Rose 等^[10]综合分析了 18 项有关 RE 发生影响因素的研究结果,认为 6 个剂量学参数(平均食管受照剂量、 V_{20} 、 V_{30} 、 V_{40} 、 V_{45} 和 V_{50})可能对接受胸部放疗的患者各种形式 RE 的发生均有预测价值。以上研究证实剂量体积因素为 RE 发生的重要预测因素,参数集中在较高剂量梯度,而相对较低的受照剂量发生 RE 的报道尚不多见。上述指标为临床制定放疗靶区及评估治疗计划提供了一定参考,但更准确、动态、个体化的评价指标需要更高质量的研究进一步深入探索,尤其是不同药物和放疗的组合模式等。

5.1.2 放疗技术 调强放射治疗(intensity-modulated radiotherapy, IMRT)已在局部晚期 NSCLC 和局部晚期食管癌的同步放化疗中显示出较三维适形放射治疗(3-dimension conformal radiotherapy, 3DCRT)更好的疗效。但研究表明与 3DCRT 相比, IMRT 并不能降低 RE 的发生率。如 Gomez 等^[11]使用 Lyman-Kutcher-Burman(LKB)模型对分别接受 3DCRT、IMRT 和质子束放射治疗(proton radiation therapy, PRT)的 NSCLC 患者发生的 RE 进行评估,发现在接受 IMRT 的患者中,3 级食管炎的发生风险较 3DCRT 和 PRT 均升高(分别为 28%、8% 和 6%)。分析原因可能为:(1)IMRT 的固有剂量分布特性使受试者容易发生更高级别的食管毒性。IMRT 涉及使用多野照射来实现一致性,使大部分食管暴露于较低剂量辐射下,

而 3DCRT 和 PRT 可以部分保留食管。(2)IMRT 组食管剂量的空间分布可能不同,主要指横截面前后和(或)上下位置的辐射区域,即接受照射的食管解剖区域食管炎的风险可能在 3 个治疗组中有所不同。与常规分割放射治疗(conventional fractionated radiotherapy, CRT)相比,立体定向放疗(stereotactic body radiationtherapy, SBRT)具有单次剂量高、照射次数少、对周围正常组织影响小、免疫激活能力强等特点,已在 NSCLC 的早期及晚期寡转移患者的治疗中显示出了良好的抗肿瘤作用。Li 等^[12]对行 CRT 和 SBRT 放疗的 I 期 NSCLC 进行 Meta 分析,结果显示与 CRT 相比,SBRT 组 RE 发生率明显降低。但值得注意的是,自 SBRT 应用于肺部肿瘤的治疗以来,即使在使用相同剂量和分割的情况下,位于近端支气管树周围 2 cm 内的肿瘤毒性发生率仍明显高于外周肿瘤,包括食管相关不良反应^[13-14]。特别是当 SBRT 用于中心病变时,食管毒性尤其值得关注。肺实质是一个并行组织器官,而食管是一个串行组织器官,即使是小体积的食管辐射损伤,也会造成严重后果^[15-16]。

5.1.3 放疗分割方式 超分割单次剂量小于常规分割,通常 ≥ 2 次/d。其目的是减轻晚期毒性反应,但急性毒性反应明显增加。早反应组织(包括多数肿瘤)超分割或加速超分割照射时,由于单次剂量降低,为了保证肿瘤控制率,往往需要提高放疗总剂量或缩短总治疗时间,即加速超分割。理想的超分割或加速超分割照射能够提高肿瘤控制率,但急性毒性反应明显增加,晚期毒性反应相似。Gomez 等^[11]和 Bar-Ad 等^[17]研究均发现, ≥ 2 级 RE 的高发风险可能与较高的单次分割照射剂量相关,提示分割剂量与 RE 发生的严重程度可能存在一定的相关性。目前关于这方面的多数研究仅反映了常规分割模式胸部放疗患者的情况,这些数据中有多少能被应用于超分割同步放化疗一直存疑。RTOG 9410 试验报道了超分割同步放化疗的 NSCLC 患者中,45% 的患者会发生 3 级 ARE,这揭示了急性重度食管炎与超分割同步放化疗有统计学意义的关联^[18]。在此之前,Ball 等^[19]研究已经显示 ARE 的发生率从常规放疗的 21% 增加至超分割同步放化疗的 42%。Manapov 等^[20]报道,在超分割同步放化疗的 NSCLC 中,接受 > 42.8 Gy(在 95% 等效剂量内)的绝对食管体积是 ARE 严重程度的剂量体积预测指标,而且照射体积的增加与食管炎的严重程度密切相关。上述 3 项研究表明,超分割同步放化疗与常规胸部放疗相比,发生 RE 的风险更高。Oral 等^[21]报道的一组加速超分割放疗病例中,发生 1~3 级 ARE 占 86%(65 例),其中 3 例因 3 级损伤而不能完成放疗计划,较常规组高 42%,加量野内(小野)食管在放射

野内的 ARE 发生率(100%)显著高于放射野外的食管区域。

5.1.4 同步放化疗 目前已有多项研究证明同步放化疗明显增加 ≥ 3 级 RE 发生率($18\% \sim 37\%$)^[22-27]。Werner-Wasik 等^[27] 报道显示,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,增加 ARE 的发生率,并加重损伤程度,导致 ARE 持续时间延长,尤其以超分割放疗同期化疗的情况下更为明显。RTOG 9204 研究发现,同步放化疗组 RE 发生率显著高于新辅助化疗组^[24]。有文献报道,序贯化疗似乎并未明显增加 RE 的发生风险,而同步放化疗较序贯放化疗患者 RE 的风险增加了近 5 倍($18\% vs 4\%$)^[28]。

5.1.5 化疗方案 虽然吉西他滨、紫杉类药物和长春瑞滨均具有辐射增敏作用,但多项临床试验显示不同的化疗方案会对 ARE 产生不同的影响。在 NSCLC 的同步放化疗方案中,吉西他滨和紫杉醇(或多西他赛)显示出较高的 ARE 发生率,而长春瑞滨 ARE 发生率较低^[29-31]。

5.1.6 放疗联合靶向药物治疗 有研究显示,西妥昔单抗与食管癌放化疗联合应用会增加皮肤毒性和超敏反应,而食管炎或其他辐射毒性没有增加^[32]。

5.1.7 放疗联合免疫检查点抑制剂 目前为止,放疗联合免疫检查点抑制剂对 RE 发生和影响因素的报道有限。有个案报道胸部放疗联合免疫治疗的 ≥ 2 级 ARE 发生率符合预期且可接受,同步免疫与序贯免疫 ARE 的发生率差异无统计学意义^[33]。Zhang 等^[34] 研究发现,一线同步放化疗联合卡瑞利珠单抗治疗食管鳞癌, >3 级 RE 发生率为 20%,具有可控的安全性。Diamond 等^[35] 发现广泛期小细胞肺癌一线化疗联合免疫治疗后进行巩固性胸部放射治疗,2 级食管炎发生率为 5%,还是安全可靠的。免疫联合治疗对比单纯放疗能否增加 RE 的发生率,目前还未见相关报道。

5.2 基础疾病及个体因素

即使在受照射体积和剂量相近的情况下,RE 的发生风险也并不一样,说明 RE 的发生除剂量学因素外,还可能与患者合并的基础疾病和个体因素相关。一项纳入 91 例 NSCLC 接受大剂量($64.2 \sim 85.6$ Gy)适形放疗患者的回顾性研究显示,照射前存在胃食管反流性疾病或肿瘤所致食管糜烂的患者发生 RE 的风险增加^[6]。另有研究表明,糖尿病或高血压会通过诱导机体产生炎性因子而诱发血管炎性反应,导致患者免疫功能紊乱,增加患者食管炎的发生风险,且糖尿病或高血压会使患者的局部组织修复能力下降,延缓机体损伤后的组织愈合进程,加重患者炎性程度^[36-37]。此外,放疗前美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 评分也可能是影响 RE

的发生因素,ECOG ≥ 1 分者较 0 分者 ≥ 3 级 RE 风险增高^[38]。文献报道,实验室指标也可能成为 RE 发生风险的评估因素,放疗期间中性粒细胞的最低值与 RE 的发生和严重程度密切相关^[39-40];治疗前血小板计数较高、血红蛋白水平较低的患者,RE 的发生率更高^[41]。个案病例报道过获得性免疫缺陷综合征患者会发生更严重的 RE^[42-43]。除此之外,患者基线营养状况与接受放疗的食管癌患者发生 ≥ 2 级 RE 密切相关,41% 的严重营养不良患者会发生 ≥ 2 级 RE^[44]。

【专家推荐 1】放疗前从治疗相关因素和患者自身因素两方面评估患者发生 RE 的风险。治疗相关危险因素包括放疗技术、分割模式、剂量-体积因素以及是否联合化疗、靶向药、免疫检查点抑制剂治疗等(I 级证据,A 级推荐)。自身危险因素主要包括是否合并食管糜烂、高血压、糖尿病,患者生活状态评分、营养状况,以及白细胞、红细胞或血小板水平,或罹患免疫缺陷性疾病等(III~IV 级证据,C 级推荐)。

6 治 疗

RE 的治疗建议由有相关专业经验的团队负责,团队成员推荐由主诊医生、护士、营养师、药剂师等组成。良好的患者沟通和教育有利于治疗顺利进行。在治疗过程中应定期对患者行评估和监测。

6.1 ARE 的治疗

6.1.1 一般处理 烟、酒、咖啡、辛辣刺激性食物、过冷或过热食物均可能引起食管黏膜炎症,清淡软食或半流食可减少对食管黏膜的刺激。RE 患者应避免进食辛辣、粗糙、过冷、过热或过硬的食物,宜进食高热量、高优质蛋白、高维生素及低脂肪等清淡软食或半流食,有条件的患者可推荐口服营养补充(oral nutritional supplement,ONS)。进食后保持坐位或半卧位 1~2 h,尽量减少因体位原因的反流性食管炎。

6.1.2 营养支持治疗 RE 患者严重时可出现吞咽疼痛、进食困难等症状,只能进半流或流食,甚至滴水难进。在给予饮食指导同时可给予营养支持治疗,具体方法可参考《食管癌放疗患者肠内营养专家共识》^[45]。

6.1.3 药物治疗 RE 的药物治疗主要以止痛、抗炎、保护食管黏膜、促进黏膜愈合等对症处理为主,可明显改善症状,提高患者生活质量,其治疗药物包括止痛药、表面麻醉剂、黏膜表面保护剂、抗生素、维生素类、激素类和抑酸类药物。

(1)止痛:吞咽疼痛可给予表面麻醉剂利多卡因及碳酸氢钠,或庆大霉素,或维生素 B₁₂ 为主配方的自制口服溶液,配合口服镇痛药物。利多卡因具有一定的抗炎杀菌作用,能减轻局部疼痛;庆大霉素、氨基糖苷

类抗生素可抑制炎症,减轻水肿;维生素B₁₂可促进消化道黏膜上皮细胞及血管内皮细胞的生长和修复,加速创面愈合。

(2)抗炎:地塞米松属于糖皮质激素类药物,早期可减少炎症部位充血,抑制炎性介质的产生和释放,促进受损组织修复。

(3)保护食管黏膜:①黏膜表面保护剂。能以胶体的形式形成一层薄膜覆盖在溃疡面或炎症处,抵御胃酸的侵袭,此外还能促进溃疡愈合、吸附唾液中的表皮生长因子、刺激前列腺素E的合成、刺激表面上皮分泌碳酸盐来发挥保护作用,如蒙脱石散、重组人表皮生长因子、硫糖铝混悬液等。②质子泵抑制剂或H₂受体拮抗剂类抑酸药物。能抑制胃酸分泌,防止胃酸反流入食管,从而减轻胃酸对食管黏膜的损伤。药物治疗可降低RE的严重程度及LRE的发生率,临床应注意药物的不良反应。此外,由于远期效果欠佳,故临床很少用于预防RE。

(4)促进黏膜愈合:一些细胞因子,如粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)对于RE患者具有潜在的促进黏膜愈合作用。一项队列研究中,GM-CSF 400 μg/d,连续使用5~10 d后,23例3级RE患者中10例痊愈,8例降到1级,3例降到2级,21例完成整个放疗计划,总缓解率达91%^[46],国内学者对31例出现3级RE的患者给予口服GM-CSF治疗,连用5 d,RE自3级退至0~1级者13例(41.94%),退至2级者15例(48.39%),继续维持在3级者3例(9.68%),总有效率为90.32%^[47],与国外报道相似^[46]。

6.1.4 中医中药 采用中医辨证论治、中西医结合、专病专方、中药注射液及穴位贴敷等方法预防和治疗RE,能显著降低RE的发生率及严重程度,提高放疗完成率,改善患者临床症状及生活质量,不良反应较少^[36]。一些中药能抑制环氧合酶-2、基质金属蛋白酶、白细胞介素8(interleukin 8, IL-8)和转化生长因子β₁等蛋白的表达,从而减轻辐射所引起的食管损伤的病理改变。如白牡丹根口服液能够通过调节CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T淋巴细胞计数、IgG和补体C3的水平修复损伤的细胞和体液免疫,从而减轻RE的严重程度^[48];加味竹叶石膏汤能通过减轻肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-alpha, TNF-α)、IL-1β和IL-8等炎性因子的产生和释放防治RE^[47]。

6.2 LRE的治疗

当患者发生LRE时,食管黏膜已出现不可逆的变化,需要进行食管扩张术或食管支架植入术等缓解患者的不适症状。如发生食管狭窄的患者需行食管扩张术,食管穿孔及气管食管瘘的患者需行食管支架植入

术。目前,多采用镍钛合金网孔支架和硅胶膜被支架来解决患者的吞咽困难等症状。Watkins等^[49]报道,对于食管良性狭窄,镍钛诺假体涂层支架是一种安全、有效、快速的姑息治疗吞咽困难的方法。

【专家推荐2】RE的治疗分为ARE的治疗和LRE的治疗。(1)ARE的治疗是一个综合治疗过程,包括:①一般处理。给予患者饮食及体位指导,RE患者应避免进食辛辣、粗糙、过冷、过热或过硬的食物,宜进食高热量、高优质蛋白、高维生素及低脂肪等清淡软食或半流食,有条件的患者可推荐ONS。进食后保持坐位或半卧位1~2 h(Ⅱ级证据,A级推荐)。②营养支持治疗。具体方法可参考《食管癌放疗患者肠内营养专家共识》(Ⅰ级证据,A级推荐)。③药物治疗。轻到中度吞咽疼痛可给予表面麻醉剂利多卡因及碳酸氢钠,或庆大霉素,或维生素B₁₂为主配方的自制口服溶液,配合口服镇痛药物(Ⅱ级证据,B级推荐)。抗生素可抑制炎症,减轻水肿(Ⅱ级证据,B级推荐)。维生素B₁₂可促进消化道黏膜上皮细胞及血管内皮细胞的生长和修复,加速创面愈合(Ⅱ级证据,B级推荐)。糖皮质激素早期可减少炎症部位充血,抑制炎性介质的产生和释放,促进受损组织修复(Ⅰ级证据,A级推荐)。黏膜表面保护剂能以胶体的形式形成一层薄膜覆盖在溃疡面或炎症处,抵御胃酸的侵袭,此外还能发挥黏膜保护的作用(Ⅰ级证据,A级推荐)。抑酸药物能够抑制胃酸分泌,防止胃酸反流入食管,从而减轻胃酸对食管黏膜的损伤(Ⅱ级证据,A级推荐)。一些细胞因子,如GM-CSF对于ARE患者具有潜在的促进黏膜愈合作用(Ⅱ级证据,B级推荐)。④中医中药治疗。采用辨证论治、中西医结合、专病专方、中药注射液及穴位贴敷等方法治疗ARE,能提高放疗完成率,改善临床症状及患者生活质量(Ⅲ~Ⅳ级证据,B级推荐)。(2)LRE的治疗:药物治疗的临床证据不足;非药物性治疗包括发生食管狭窄的患者可行食管扩张术,食管穿孔及气管食管瘘的患者可行食管支架植入术(Ⅱ级证据,B级推荐)。

7 预防

理想的干预措施不仅包括减少RE的发生率和提高生活质量,而且要防止营养不良的发生。由于严重的RE可使治疗中断,因此也会影响肿瘤局部控制率和生存率。积极预防RE的发生不仅可以减轻患者症状和提高治疗安全,而且还有助于肿瘤的控制。

7.1 放疗剂量及方式

根据病情,选择合适的放疗分割模式及最佳的放疗剂量,使用更精准的放射治疗技术有利于减少RE发生。放疗中与放疗后应避免机械性和化学性刺激。

7.2 药物预防

7.2.1 氨磷汀 氨磷汀是一种有机硫代磷酸酯化合物,其活性代谢产物 wr-1065 可清除游离氧自由基,在不影响肿瘤控制的情况下减少 RE 的发生^[50],但要注意恶心呕吐等不良反应。

7.2.2 GM-CSF GM-CSF 是一种多谱系促进免疫细胞功能的细胞因子,对放化疗引起的食管炎具有缩短黏膜愈合时间和减轻患者疼痛的效果^[51]。

7.2.3 谷氨酰胺 谷氨酰胺是人体内最普遍存在,亦是最重要的氨基酸之一。谷氨酰胺能够抑制疾病相关性毒性因子,可预防或推迟 RE 的发生,减轻 RE 的等级,改善营养不良^[52]。

7.3 其他

有报道 IL-1、TNF- α 和 IFN- γ 等细胞因子的作用与食管黏膜基底细胞凋亡、DNA 损伤、微溃疡及食管炎有关^[53],相应药物待开发。超氧化物歧化酶据报道可抑制食管炎和细胞凋亡,在放射治疗中抑制食管活性氧可能是预防 RE 的手段^[54]。

【专家推荐 3】理想的干预措施目的不仅包括减少 RE 的发生率和提高生活质量,而且要防止营养不良发生,对于有危险因素的患者,在放疗开始时即可采用 RE 预防措施,推荐联合多种预防模式及方法。(1)放疗剂量及方式:根据患者的病情及分期,选择合适的放射治疗技术、剂量及分割模式(I 级证据,A 级推荐)。(2)药物预防:推荐对有高危因素的患者放疗同步应用氨磷汀预防 RE(II 级证据,B 级推荐)。GM-CSF、谷氨酰胺、IL-1、TNF- α 和 γ 干扰素 等细胞因子也可用于预防 RE(II~III 级证据,B 级推荐)。

8 评估与宣传教育

8.1 风险评估

对食管癌等放疗患者,由责任护士提前调查询问患者的年龄、基础疾病、放疗前饮食情况等,根据放疗剂量、是否需要化疗、患者合并的危险因素等综合评估患者 RE 的发生风险。对低风险患者,定期检查其食管情况,积极处理内科疾病,提前给予糖尿病或高血压患者降血糖或降压药物,降低基础疾病对其放疗后并发症的影响,积极控制感染和出血。对中、高风险患者,可应用药物预防,增加患者食管检查频次,及时发现 RE 情况,并做好评估以及安排相应护理措施,降低患者 RE 的发生率。

8.2 营养评估

良好的营养对于机体抵抗感染、维持黏膜完整性、增强黏膜组织修复和减缓黏膜炎恶化至关重要。患者在放疗期间,由于疾病本身原因以及肿瘤治疗使机体消耗更多的能量,容易导致营养不良。因此,建议所有

患者在治疗前、中、后期均应常规进行营养状况评估和综合测定。营养状况评估采用量表,营养综合测定包括应激程度、炎症反应、能耗水平、代谢状况、器官功能、人体组成、心理状况等方面,必要时可咨询营养师。

8.3 宣传教育

应向所有患者提供饮食及营养相关的专业教育,同时包括潜在 RE 并发症的相关教育,以使患者能够早期识别并向主诊医师报告。作为预防和治疗 RE 的一部分,所有患者均应接受关于饮食教育的书面信息和口头指导,提高自身营养意识,在放疗期间保证充足的营养供给,以便更好地耐受治疗。患者教育是本临床实践指南指导临床和患者规范治疗的重要工作,应在治疗前、中、后定期进行,形式注重多样化和生动性,可以是微课堂、幻灯、视频、微信推送和宣教手册等。

饮食及营养的宣传教育建议如下:(1)饮食搭配合理,保证高蛋白、高热量、高维生素、低脂饮食,如瘦肉、海产品和新鲜果蔬等,不要盲目忌口。(2)禁烟戒酒,忌过冷、过硬、过热食物,忌油腻、辛辣食品。饮食以清淡、细软易消化为主,多吃煮、炖、蒸等易消化的食物。(3)生血补血可以适当进食含铁的食物,如动物肝脏、鸡、鸭、鱼、瘦肉、大枣等。(4)根据放疗反应进行饮食调整。在总热量不减少的前提下,分多次进食。①口干味觉改变、咽痛等症状出现时,饮食应以清淡、无刺激、易咀嚼的半流和软食及含水量高的食物为主,以利于吞咽,减少损伤,维持口腔黏膜完整。多饮水,多吃生津止渴、养阴清热的食品,并增加维生素的供给。配合中药如胖大海、菊花、麦冬、洋参片等泡水饮用。②口咽、食管放疗患者,餐前饮少量温开水润滑口咽、食管,细嚼慢咽,避免吃糯米团等黏性食物,以免黏滞在咽部或食管表面形成梗阻。(5)口咽、下咽、食管黏膜反应较重者,建议尽早采用鼻饲等肠内营养,必要时可行胃造瘘手术,以维持营养和体力,保证治疗的连续性,达到预期治疗效果。

结语

RE 是胸部肿瘤放射治疗过程中常见的并发症,直接影响治疗疗效和降低患者生活质量。RE 的预防和治疗需要多学科专家的参与,制定本临床实践指南的目的是总结现阶段的临床经验,其可行的诊断、预防和治疗方案,起到预防和积极治疗的作用。针对 RE 的治疗需求不容忽视,治疗的目的主要是减轻患者症状,减少 III~IV 度 RE 的发生。现有针对放射治疗相关黏膜炎的临床研究缺乏大规模随机对照临床研究,一些预防和策略需要注重患者的个体化治疗需求。本指南中提出的原则旨在作为支持和参考,不应取代与特定患者和临床情况相关的临床决策。

指导专家

于金明 山东第一医科大学附属肿瘤医院

利益冲突 无

专家组成员名单(按姓氏拼音排序)

曹 峰 河北医科大学第四医院
 陈伟庆 重庆大学附属肿瘤医院
 陈晓钟 中国科学院大学附属肿瘤医院
 程 艳 郑州大学第一附属医院
 冯 梅 四川省第三人民医院
 高力英 甘肃省医学科学研究院
 高献书 北京大学第一医院
 高远红 中山大学肿瘤防治中心
 何 侠 南京医科大学附属肿瘤医院
 胡 漫 山东第一医科大学附属肿瘤医院
 黄晓波 中山大学孙逸仙纪念医院
 李 杰 山西医科大学附属肿瘤医院
 李宝生 山东第一医科大学附属肿瘤医院
 李贵玲 华中科技大学同济医学院附属协和医院
 李金高 南昌医学院第二附属医院
 林 勤 厦门大学附属第一医院
 刘 芳 中国人民解放军总医院
 刘 青 空军军医大学第三附属医院
 刘 孜 西安交通大学第一附属医院
 马腾辉 中山大学附属第六医院
 牛书怀 河北医科大学第四医院
 乔 倩 中国医科大学附属第一医院
 邱剑光 中山大学附属第六医院
 石 梅 空军军医大学西京医院
 王 晖 中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院
 王 军 河北医科大学第四医院
 王奇峰 电子科技大学附属肿瘤医院
 王仁生 广西医科大学第一附属医院
 王若峰 新疆医科大学附属肿瘤医院
 吴三纲 厦门大学附属第一医院
 徐 沁 福建省肿瘤医院
 杨从容 河北医科大学第四医院
 易俊林 中国医学科学院肿瘤医院
 袁双虎 山东第一医科大学附属肿瘤医院
 袁响林 华中科技大学同济医学院附属同济医院
 张大昕 哈尔滨医科大学附属第一医院
 张福泉 中国医学科学院北京协和医院
 张力元 苏州大学附属第二医院
 张云艳 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
 章 真 复旦大学附属肿瘤医院
 郑安平 河南科技大学第四附属医院
 朱 莉 天津医科大学肿瘤医院
 庄洪卿 北京大学第三医院
 邹冬玲 重庆大学附属肿瘤医院

执笔人

杨从容 河北医科大学第四医院
 王 军 河北医科大学第四医院

参考文献

- [1] 申文江,王绿化. 放射治疗损伤[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2001:115.
- [2] Coia LR,Myerson RJ,Tepper JE. Late effects of radiation therapy on the gastrointestinal tract[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995,31(5):1213-1236.
- [3] Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995,31(5):1341-1346.
- [4] Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage III A or III B non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(2):187-199.
- [5] 顾涛,华海侠,付占昭,等. 三维适形放疗治疗非小细胞肺癌所致放射性食管炎的多因素分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2011,33(11): 868-871.
- [6] Maguire PD,Sibley GS,Zhou SM, et al. Clinical and dosimetric predictors of radiation-induced esophageal toxicity[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,1999,45(1):97-103.
- [7] Caglar HB,Othus M,Allen AM. Esophagus in-field; a new predictor for esophagitis[J]. Radiother Oncol,2010,97(1):48-53.
- [8] Rosenman JG,Halle JS,Socinski MA, et al. High-dose conformal radiotherapy for treatment of stage III A/III B non-small-cell lung cancer:technical issues and results of a phase I / II trial [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2002,54(2):348-356.
- [9] 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.
- [10] Rose J,Rodrigues G,Yaremko B, et al. Systematic review of dose-volume parameters in the prediction of esophagitis in thoracic radiotherapy[J]. Radiother Oncol,2009,91(3):282-287.
- [11] Gomez DR,Tucker SL,Martel MK, et al. Predictors of high-grade esophagitis after definitive three-dimensional conformal therapy, intensity-modulated radiation therapy, or proton beam therapy for non-small cell lung cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2012,84(4): 1010-1016.
- [12] Li C,Wang L,Wu Q, et al. A meta-analysis comparing stereotactic body radiotherapy vs conventional radiotherapy in inoperable stage I non-small cell lung cancer [J/OL]. Medicine (Baltimore), 2020, 99 (34): e21715 [2023-01-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32846789/>. DOI:10.1097/MD.0000000000021715.
- [13] Park HS,Harder EM,Mancini BR, et al. Central versus peripheral tumor location,influence on survival,local control, and toxicity following stereotactic body radiotherapy for primary non-small-cell lung cancer [J]. J Thorac Oncol,2015,10(5):832-837.
- [14] Mangona VS,Aneese AM,Marina O, et al. Toxicity after central versus peripheral lung stereotactic body radiation therapy:a pro-

- penity score matched-pair analysis[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015, 91(1):124-132.
- [15] Sainathan S, Wu LD, Andaz S. Delayed esophageal perforation from stereotactic body radiation therapy for locally recurrent central nonsmall cell lung cancer[J]. Lung India, 2014, 31(2): 158-160.
- [16] Loi M, Franceschini D, Dominici L, et al. Stereotactic radiotherapy for ultra-central lung oligometastases in non-small-cell lung cancer[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(4):885.
- [17] Bar-Ad V, Leiby B, Witek M, et al. Treatment-related acute esophagitis for patients with locoregionally advanced non-small cell lung cancer treated with involved-field radiotherapy and concurrent chemotherapy [J]. Am J Clin Oncol, 2014, 37(5): 433-437.
- [18] 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.
- [19] Ball D, Bishop J, Smith J, et al. A randomised phase III study of accelerated or standard fraction radiotherapy with or without concurrent carboplatin in inoperable non-small cell lung cancer: final report of an Australian multi-centre trial[J]. Radiother Oncol, 1999, 52(2):129-136.
- [20] Manapov F, Sepe S, Niyazi M, et al. Dose-volumetric parameters and prediction of severe acute esophagitis in patients with locally-advanced non small-cell lung cancer treated with neoadjuvant concurrent hyperfractionated-accelerated chemoradiotherapy [J]. Radiat Oncol, 2013, 8:122.
- [21] Oral EN, Bavbek S, Kizir A, et al. Preliminary analysis of a phase II study of Paclitaxel and CHART in locally advanced non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 1999, 25(3):191-198.
- [22] Byhardt RW, Scott C, Sause WT, et al. Response, toxicity, failure patterns, and survival in five Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trials of sequential and/or concurrent chemotherapy and radiotherapy for locally advanced non-small-cell carcinoma of the lung [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998, 42(3):469-478.
- [23] Choy H, Laporte K, Knill-Selby E, et al. Esophagitis in combined modality therapy for locally advanced non-small cell lung cancer [J]. Semin Radiat Oncol, 1999, 9(2 Suppl 1):90-96.
- [24] 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.
- [25] Socinski MA, Zhang C, Herndon JE 2nd, et al. Combined modality trials of the cancer and leukemia group B in stage III non-small-cell lung cancer: analysis of factors influencing survival and toxicity [J]. Ann Oncol, 2004, 15(7):1033-1041.
- [26] Belderbos J, Heemsbergen W, Hoogeman M, et al. Acute esophageal toxicity in non-small cell lung cancer patients after high dose conformal radiotherapy[J]. Radiother Oncol, 2005, 75(2):157-1564.
- [27] 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 pa-
- tients with lung cancer treated with nonoperative therapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 48(3):689-696.
- [28] Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(13):2181-2190.
- [29] 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.
- [30] Hirose T, Mizutani Y, Ohmori T, et al. The combination of cisplatin and vinorelbine with concurrent thoracic radiation therapy for locally advanced stage III A or III B non-small-cell lung cancer [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2006, 58(3):361-367.
- [31] Sekine I, Noda K, Oshita F, et al. Phase I study of cisplatin, vinorelbine, and concurrent thoracic radiotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer [J]. Cancer Sci, 2004, 95(8): 691-695.
- [32] Safran H, Suntharalingam M, Dipetrillo T, et al. Cetuximab with concurrent chemoradiation for esophagogastric cancer: assessment of toxicity[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 70(2): 391-395.
- [33] Von Reibnitz D, Chaft JE, Wu AJ, et al. Safety of combining thoracic radiation therapy with concurrent versus sequential immune checkpoint inhibition[J]. Adv Radiat Oncol, 2018, 3(3): 391-398.
- [34] Zhang W, Yan C, Zhang T, et al. Addition of camrelizumab to docetaxel, cisplatin, and radiation therapy in patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: a phase 1b study [J]. Oncoimmunology, 2021, 10(1):1971418.
- [35] Diamond BH, Verma N, Shukla UC, et al. Consolidative thoracic radiation therapy after first-line chemotherapy and immunotherapy in extensive-stage small cell lung cancer: a multi-institutional case series[J]. Adv Radiat Oncol, 2022, 7(2):100883.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] Wada K, Kishi N, Kanayama N, et al. Predictors of acute radiation esophagitis in non-small cell lung cancer patients treated with accelerated hyperfractionated chemoradiotherapy[J]. Anticancer Res, 2019, 39(1):491-497.
- [39] 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.
- [40] De Ruysscher D, Dehing C, Bremer RH, et al. Maximal neutropenia during chemotherapy and radiotherapy is significantly associated with the development of acute radiation-induced dysphagia in lung cancer patients[J]. Ann Oncol, 2007, 18(5):909-916.
- [41] 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.

- [42] Leigh BR, Lau DH. Severe esophageal toxicity after thoracic radiation therapy for lung cancer associated with the human immunodeficiency virus:a case report and review of the literature[J]. Am J Clin Oncol,1998,21(5):479-481.
- [43] Costleigh BJ, Miyamoto CT, Micaily B, et al. Heightened sensitivity of the esophagus to radiation in a patient with AIDS [J]. Am J Gastroenterol,1995,90(5):812-814.
- [44] Dong J, Zhang W, Zhang T, et al. Baseline nutritional status could be a predictor for radiation esophagitis in esophageal cancer patients undergoing radiotherapy[J]. Ann Transl Med,2020,8(18):1148.
- [45] 吕家华,李涛,谢丛华,等.食管癌放疗患者肠内营养专家共识[J/OL].肿瘤代谢与营养电子杂志,2015,2(4):29-32[2023-01-11].<http://182.92.200.144/CN/abstract/abstract152.shtml>.
- [46] Koc M, Onuk MD, Koruk M, et al. Therapeutic effect of oral recombinant human granulocyte macrophage-colony stimulating factor in radiotherapy-induced esophagitis[J]. Hepatogastroenterology,2003,50(53):1297-1300.
- [47] Lu JZ, Wang C, Yang MH, et al. Effect of modified Zhuye Shigao Decoction and its components on preventing radiation esophagitis of rats[J]. Chin J Integr Med,2014,20(6):462-467.
- [48] Wang Z, Shen L, Wang J, et al. Immunostimulatory effect of a composition isolated from white peony root oral liquid in the treatment of radiation-induced esophagitis[J]. Exp Ther Med, 2013,6(4):1010-1014.
- [49] Watkins JM, Wahlquist AE, Shirai K, et al. Factors associated with severe acute esophagitis from hyperfractionated radiotherapy with concurrent chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 74 (4): 1108-1113.
- [50] Antonadou D, Coliarakis N, Synodinou M, et al. Randomized phase III trial of radiation treatment +/− amifostine in patients with advanced-stage lung cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 51 (4):915-922.
- [51] 徐静,邓雪,彭进,等. GM-CSF 含服液防治食管癌患者放射性食管炎的随机对照研究[J].现代肿瘤医学,2017,25(17):2737-2740.
- [52] Topkan E, Yavuz MN, Onal C, et al. Prevention of acute radiation-induced esophagitis with glutamine in non-small cell lung cancer patients treated with radiotherapy: evaluation of clinical and dosimetric parameters [J]. Lung Cancer, 2009, 63 (3): 393-399.
- [53] Zhang Z, Xu J, Zhou T, et al. Risk factors of radiation-induced acute esophagitis in non-small cell lung cancer patients treated with concomitant chemoradiotherapy [J]. Radiat Oncol, 2014, 9:54.
- [54] Epperly MW, Gretton JE, Sikora CA, et al. Mitochondrial localization of superoxide dismutase is required for decreasing radiation-induced cellular damage [J]. Radiat Res, 2003, 160 (5): 568-578.

收稿日期:2023-02-03 修回日期:2023-02-15 本文编辑:边莉

【本文文献著录格式】

杨从容,王军,袁双虎,等.放射性食管炎的预防与治疗临床实践指南[J].中华肿瘤防治杂志,2023,30(6):324-332.

DOI:10.16073/j.cnki.cjcpct.2023.06.02