

食管癌放疗后发生食管狭窄的危险因素及其风险预测列线图模型的构建与验证

姜琦, 闵旭红*, 王尚虎, 张茜茜, 陈鹏, 王杰, 曾嵘

安徽省胸科医院 肿瘤放疗科, 安徽 合肥 230001

【摘要】 **目的** 分析食管癌患者放疗后发生食管狭窄的危险因素并构建列线图模型, 并进行验证。**方法** 回顾性选取2015年11月至2021年5月安徽省胸科医院肿瘤放疗科收治的151例食管癌患者作为研究对象, 根据放疗后是否发生食管狭窄将其分为发生食管狭窄组($n=42$ 例)和未发生食管狭窄组($n=109$ 例)。分析患者的临床资料, 应用单因素、Lasso和Cox回归分析危险因素, 并构建列线图模型。**结果** 本研究共纳入151例食管癌患者, 经食管X射线片和钡餐检查确诊42例患者出现食管狭窄, 发生率为27.81%; 两组患者临床资料比较, 肿瘤侵犯食管周径比例(周在性)、化疗、放疗剂量、病灶纵向长径 ≥ 5 cm、放射性食管炎、抗生素或激素是否应用等, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$); Lasso、Cox回归分析结果表明: 周在性 $>1/2$ 周($OR=4.700$, 95% $CI: 1.873\sim 11.796$)、化疗($OR=2.506$, 95% $CI: 1.000\sim 6.276$)、放疗剂量 ≥ 60 Gy($OR=4.513$, 95% $CI: 1.787\sim 11.398$)、病灶纵向长径 ≥ 5 cm($OR=4.474$, 95% $CI: 1.722\sim 11.621$)、放射性食管炎($OR=5.043$, 95% $CI: 1.930\sim 13.178$)是食管癌患者放疗后发生食管狭窄的独立危险因素(均 $P<0.05$); 列线图模型C-index为0.848, 校正曲线的预测值与实测值走势基本一致, AUC为0.826, 阈值概率在3%~65%范围内时净获益值较高。**结论** 基于周在性 $>1/2$ 周、化疗、放疗剂量 ≥ 60 Gy、病灶纵向长径 ≥ 5 cm、放射性食管炎构建的列线图模型可预测食管癌放疗后发生食管狭窄的风险, 有助于临床及早筛查和进一步改善治疗计划。

【关键词】 食管癌; 放疗; 食管狭窄; 危险因素; 列线图; 预测模型; 风险

Construction and validation of a risk factor and its risk prediction nomogram model for the development of esophageal stricture after radiotherapy for esophageal cancer

Jiang Qi, Min Xuhong*, Wang Shanghu, Zhang Qianqian, Chen Peng, Wang Jie, Zeng Rong

Department of Oncology Radiotherapy, Anhui Provincial Chest Hospital, Hefei 230001, Anhui, China

*Corresponding author: Min Xuhong, E-mail: 1320722827@qq.com

【Abstract】 **Objective** To analyze the risk factors for the development of esophageal stricture after radiotherapy in patients with esophageal cancer and to construct a nomogram model. **Method** One hundred and fifty-one patients with esophageal cancer admitted to the Department of Oncology Radiotherapy of Anhui Chest Hospital from November 2015 to May 2021 were retrospectively selected as the study population, and they were divided into the group with esophageal stenosis ($n=42$) and the group without esophageal stenosis ($n=109$) according to whether they developed esophageal stenosis after radiotherapy. The clinical data of the selected patients were analyzed, and the risk factors were analyzed by applying univariate, Lasso and Cox regression, and the column nomogram model was constructed. **Result** A total of 151 patients with esophageal cancer were included in this study, and 42 patients were confirmed to have esophageal stenosis by esophageal X-ray and barium meal examination, with an incidence of 27.81%. The clinical data of the two groups were statistically different from those of the two groups (all $P<0.05$), such as proportion of tumor invading the entire esophagus, chemotherapy, radiation dose, longitudinal diameter ≥ 5 cm, radiation esophagitis, whether antibiotics or hormones were used (all $P<0.05$). The results of Lasso and Cox regression analysis showed that the risk factors for esophageal stenosis after radiotherapy were as follows: invading week

基金项目:安徽省卫生健康科研项目(AHWJ2022b082)

*通信作者:闵旭红, E-mail: 1320722827@qq.com

>1/2 week ($OR=4.700$, 95% $CI:1.873-11.796$), chemotherapy ($OR=2.506$, 95% $CI:1.000-6.276$), radiotherapy dosage ≥ 60 Gy ($OR=4.513$, 95% $CI:1.787-11.398$), lesions length ≥ 5 cm ($OR=4.474$, 95% $CI:1.722-11.621$) and radiation esophagitis ($OR=5.043$, 95% $CI:1.930-13.178$). The C-index of the line graph model is 0.848, and the predicted value of the calibration curve is basically the same as the measured value. The AUC is 0.826, and the net gain value is higher when the threshold probability is in the range of 3% to 65%. **Conclusion** The nomogram model constructed based on invading week > 1/2 week, chemotherapy, radiotherapy dose ≥ 60 Gy, lesion longitudinal diameter ≥ 5 cm, and radiation esophagitis can predict the risk of esophageal stenosis after radiotherapy for esophageal cancer, which is helpful for early diagnosis and treatment of esophageal cancer.

【Key words】 Esophageal cancer; Radiotherapy; Esophageal stricture; Risk factors; Nomogram; Prediction model; Risk

食管癌临床症状主要表现为吞咽困难或胸骨后疼痛,若侵犯或转移至邻近器官,会波及及相关器官加重疼痛和不适应感^[1]。据流行病学统计显示,在全部恶性肿瘤中食管癌发病率和死亡率分别位于第3位与第4位,且治疗后5年生存率30%~40%,是威胁居民健康的主要恶性肿瘤^[2]。对于无法行手术治疗的食管癌患者,放疗或放化疗联合已作为标准治疗手段。目前,放疗后肿瘤的局部控制效果和生存率是大多数研究报道关注的重点,可是对放疗后发生食管狭窄并未给予足够的重视。食管狭窄会引起不同程度的吞咽困难,严重影响患者的生活质量,提升死亡风险。如何有效预防放疗后并发症的发生是临床关注的焦点,国内就此展开了大量研究,但大多局限于危险因素分析,未能进一步构建有效的预测模型^[3-6]。列线图是经过数学统计转换成更为直观的预测风险工具,广泛应用在预测临床结局事件中^[7]。故本文构建预测食管癌放疗后发生食管狭窄的列线图模型,旨在为临床防治工作提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性选取2015年11月至2021年5月安徽省胸科医院肿瘤放疗科收治的151例食管癌患者作为研究对象,放疗后复查6个月,其中每2~3个月进行食管X射线片和计算机体层摄影(computed tomography,CT)检查,以出现食管狭窄为随访结局,将其分为食管狭窄发生组和食管狭窄未发生组。纳入标准^[8]:①符合食管癌诊断标准,且经病理学检测确诊;②影像学显示有可测量的病灶;③首次接受放疗者;④全身功能状态评分(performance status, PS)<2分;⑤年龄>18岁;⑥放疗后经钡餐摄片或食管镜检查显示食管壁光

滑,CT图像中未见明显食管肿块;⑦患者均签署知情同意书。排除标准:①预期生存时间<6个月;②随访 ≥ 6 个月肿瘤区存在复发者;③放疗期间中断>1周;④合并严重脏器功能损害;⑤合并其他肿瘤;⑥临床资料不齐全者。

1.2 治疗方案 根据内镜、食管X线片和CT图像勾画肿瘤靶区(gross tumor volume, GTV);淋巴结转移灶为GTVnd。GTV+GTVnd+淋巴引流区形成临床靶区(clinical tumor volume, CTV)。GTV上下方向外放3cm,前后左右外放0.6cm生成CTV;GTVnd上、下缘各外放1cm,前后左右各外放0.6cm生成CTVnd。外放后将危及器官及解剖屏障包括在内时需做调整。在CTV基础上外放0.5cm可形成计划靶区(plan tumor volume, PTV)。部分高龄及耐受情况较差者未勾画引流区,予以GTV直接上下外扩3cm,四周外扩0.8cm形成计划靶区PTV-G, GTVnd三维外扩0.5cm形成PTVnd-G。均采用瓦里安23Ex直线加速器6MV-X线进行调强适形放射治疗,1.8~2.15 Gy/次,每周5次,并根据患者状况逐步优化治疗方案。危及器官的受量:脊髓最大受剂量<45Gy;心脏V40<50%;双肺V20<30%。151例食管癌患者中,有67例患者在放疗前至少接受过1~4期的化疗,其中包括32例患者是在放疗期间给予同步化疗。同步化疗方案包括卡培他滨联合顺铂,耐受性较差者给予卡培他滨或替吉奥单药化疗。余35例患者接受辅助化疗,化疗方案包含紫杉醇联合顺铂/卡铂、卡培他滨联合顺铂/卡铂。

1.3 资料收集 参考既往文献^[9-10],并结合医院系统信息收集资料,其中包含年龄、食管癌家族史、性别、病变部位、病变形态、侵犯食管壁层的深度(T分期)、肿瘤侵犯食管全周的比例(周在性)、

吞咽障碍、化疗、放疗剂量、病灶纵向长径、高血脂、穿孔、糖尿病、放射性食管炎、狭窄预防措施(口服醋酸泼尼松,前2周每天30 mg,从第3周开始每周递减5 mg,至第8周停激素药)、放疗时间、抗生素或激素是否应用、体重指数(body mass index, BMI)、心脏病、高血压。

1.4 相关定义 ①食管狭窄:出现吞咽困难或普通内镜(直径9.8 mm)无法通过食管管腔。②BMI^[11]:超重为BMI>24 kg/m²。③食管腔内超声或食管内镜或食管磁共振成像可评价T分期及周在性。④CT图像、钡餐摄片及内镜可测量病灶纵向长径。⑤放射性食管炎:是指食管受到放射线照射而引起的损害,采用美国放射肿瘤协作组(radiation therapy oncology group, RTOG)制定的急性放射损伤分级标准进行评价。

1.5 统计学方法 数据分析采用SPSS 22.0软件,符合正态分布的计数资料以例(%)描述,行 χ^2 检验;采用Lasso回归筛选非零系数的预测因素,Cox回归分析筛选影响因素,采用R软件制作列线图,并绘制校正曲线、受试者操作特征曲线和决策曲线评估模型的预测效能, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 本研究共纳入151例食管癌患者,经影像或内镜检测可见有42例患者出现食管狭窄,发生率为27.81%。

2.2 食管狭窄组和无食管狭窄组患者资料比较结果表明:两组患者周在性、化疗、放疗剂量、病灶纵向长径、放射性食管炎、抗生素或激素应用比较,差异有统计学意义($P<0.05$)(表1)。

表1 151例食管癌患者临床资料比较(例)

临床变量	食管狭窄组 (n=42)	无食管狭窄组 (n=109)	χ^2 值	P值
年龄			0.499	0.480
> 60岁	33	91		
≤ 60岁	9	18		
性别			1.461	0.227
男	31	90		
女	11	19		
BMI			0.136	0.713
>24 kg/m ²	7	21		
≤ 24 kg/m ²	35	88		
糖尿病			0.950	0.330
是	12	23		
否	30	86		

续表1

临床变量	食管狭窄组 (n=42)	无食管狭窄组 (n=109)	χ^2 值	P值
高血压			0.563	0.453
是	17	37		
否	25	72		
高血脂			0.195	0.659
是	5	16		
否	37	93		
心脏病			0.090	0.765
是	11	26		
否	31	83		
病变部位			1.562	0.534
颈段	4	7		
胸上段	12	25		
胸中段	18	49		
胸下段	8	28		
食管癌家族史			3.286	0.070
是	11	15		
否	31	94		
病变形态			2.562	0.126
髓质型	31	86		
蕈伞型	8	17		
溃疡型	3	6		
T分期			0.247	0.619
T ₃ ~T ₄ 期	25	60		
T ₁ ~T ₂ 期	17	49		
周在性			10.786	0.001
>1/2周	24	31		
≤1/2周	18	78		
吞咽障碍			3.650	0.056
是	23	41		
否	19	68		
化疗			9.349	0.002
是	27	40		
否	15	69		
放疗剂量			9.651	0.002
≥ 60 Gy	28	42		
<60 Gy	14	67		
穿孔			3.316	0.069
是	10	13		
否	32	96		
病灶纵向长径			11.178	0.001
≥ 5 cm	26	35		
<5 cm	16	74		
放射性食管炎			10.647	0.001
有	29	43		
无	13	66		
狭窄预防措施			0.021	0.886
是	14	35		
否	28	74		
放疗时间			0.189	0.664
>10 min	18	51		
≤ 10 min	24	58		
抗生素或激素应用			4.069	0.044
有	23	40		
无	19	69		

2.3 预测因素筛选 通过 Lasso 回归分析交叉验证筛选最优 λ 值,见图 1。图 1 上横坐标表示模型中非零系数变量的个数,下横坐标表示 $\log(\lambda)$,纵坐标表示目标参量。两条虚线代表 λ_{1se} 值和 λ_{min} 值。 λ_{min} 是指在全部 λ 值中,获得一个最小目标参量均值; λ_{1se} 是指在 λ_{min} 一个方差范围内得出最精简模型的 λ 值,本研究 λ_{1se} 的值为 0.016。此时进入模型的变量有周在性、抗生素或激素应用、化疗、放疗剂量、病灶纵向长径、放射性食管炎、抗生素或激素是否应用。随着模型变量 λ 值筛选的变化,见图 2。图 2 中每一条曲线代表了每一个自变量系数的变化轨迹,上横坐标是模型中非零系数的个数,下横坐标是 $\log(\lambda)$,纵坐标是系数的值。随着模型压缩程度增大, λ 值变大,模型选取变量的功能就会增强,从而进入模型的自变量个数也会越来越少。结果显示,21 个自变量最终产生了 7 个具有非零系数特征预测因素。

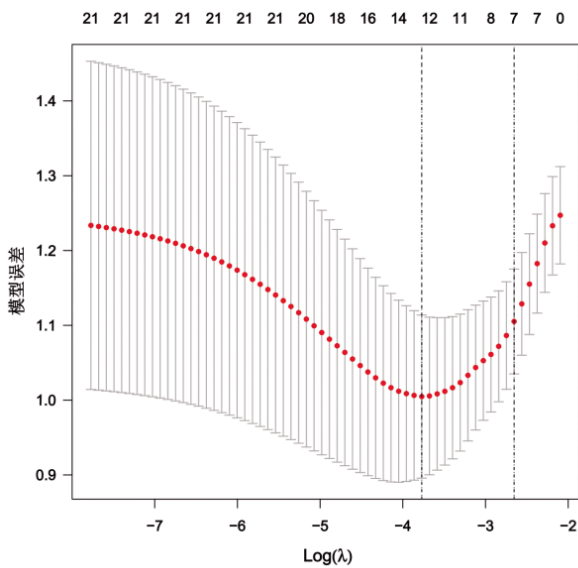


图 1 Lambda 与模型误差

2.4 Cox 回归分析 以食管癌患者放疗后是否发生食管狭窄为因变量,以单因素和 Lasso 回归分析筛选($P < 0.05$)的因素(周在性、化疗、放疗剂量、病灶纵向长径、放射性食管炎、抗生素或激素是否应用)为自变量,进行 Cox 回归分析,其中,周在性 $> 1/2$ 周、化疗、放疗剂量 ≥ 60 Gy、病灶纵向长径 ≥ 5 cm、放射性食管炎是食管癌放疗后食管狭窄发生的危险因素($P < 0.05$),见表 2 和表 3。

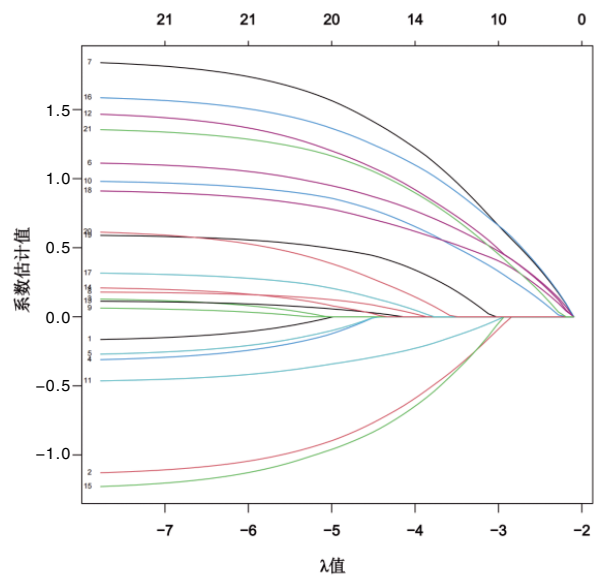


图 2 Lambda 与变量的解路径

表 2 食管癌放疗后发生食管狭窄 Cox 回归分析的变量赋值表

项目	赋值说明
因变量	食管癌放疗后发生食管狭窄为 1, 食管癌放疗后未发生食管狭窄为 0
自变量	
周在性	$> 1/2$ 周为 1, $\leq 1/2$ 周为 0
化疗	是为 1, 否为 0
放疗剂量	≥ 60 Gy 为 1, < 60 Gy 为 0
病灶纵向长径	≥ 5 cm 为 1, < 5 cm 为 0
放射性食管炎	是为 1, 否为 0
抗生素或激素应用	是为 1, 否为 0

表 3 食管癌放疗后发生食管狭窄的 Cox 回归分析

因素	β	SE	Wald	P	HR	95%置信区间	
						下限	上限
周在性 $> 1/2$ 周	1.593	0.47	11.49	0.001	4.92	1.958	12.362
化疗	0.981	0.462	4.509	0.034	2.668	1.079	6.601
放疗剂量 ≥ 60 Gy	1.511	0.466	10.506	0.001	4.532	1.817	11.303
病灶纵向长径 ≥ 5 cm	1.352	0.469	8.303	0.004	3.866	1.541	9.697
放射性食管炎	1.734	0.485	12.768	< 0.001	5.663	2.188	14.659
常数	-4.500	0.717	39.357	< 0.001	0.011		

2.5 列线图模型的建立与拟合优度检验

2.5.1 列线图模型的建立 基于5项独立危险因素建立的列线图模型,见图3。各条评分线左侧端点均对应为0分,从周在性指标起依次为92分、56分、89分、79分、100分,总分416分。例如,1位食管癌患者若存在周在性>1/2周、化疗和放射性食管炎,那么食管狭窄发生风险在45%左右。

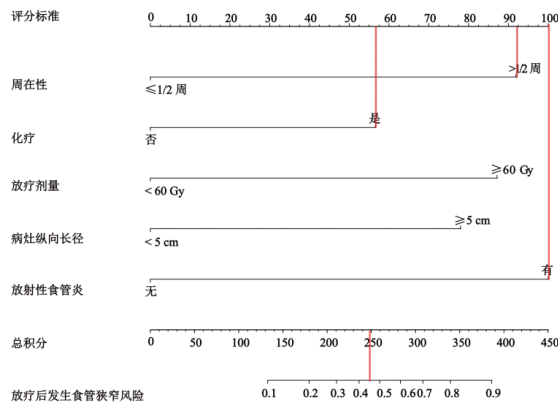


图3 预测食管癌患者放疗后发生食管狭窄的风险列线图预警模型

2.5.2 列线图模型的拟合优度检验 结果显示, C-index 为 0.848(95%CI:0.816~0.880),校正曲线趋近于理想曲线,见图4;ROC 曲线下面积(AUC)为 0.826(95%CI:0.798~0.854),见图5;阈值概率在 3%~65%内时净获益值较高,见图6。

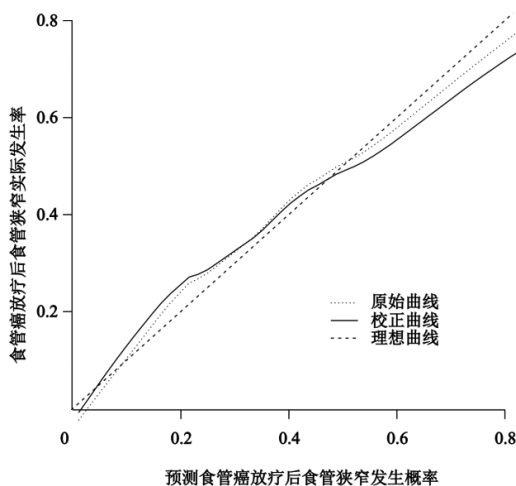


图4 食管癌放疗后发生食管狭窄列线图模型的校正曲线验证

3 讨论

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,失去了根治性手术的机会,

放疗是临床治疗食管癌常用方式,但放疗后并发症一直是约束剂量的毒性因素,限制了一定的治疗效果^[12]。既往研究表明^[13-14],食管狭窄形成与患者临床特征、治疗因素、物理剂量学参数及基因分子标志物等因素具有一定的关联性,但诸多因素之间的预测效能存在较大异质性,尚未达成一致而有效的食管癌放疗后发生食管狭窄的预测模型。

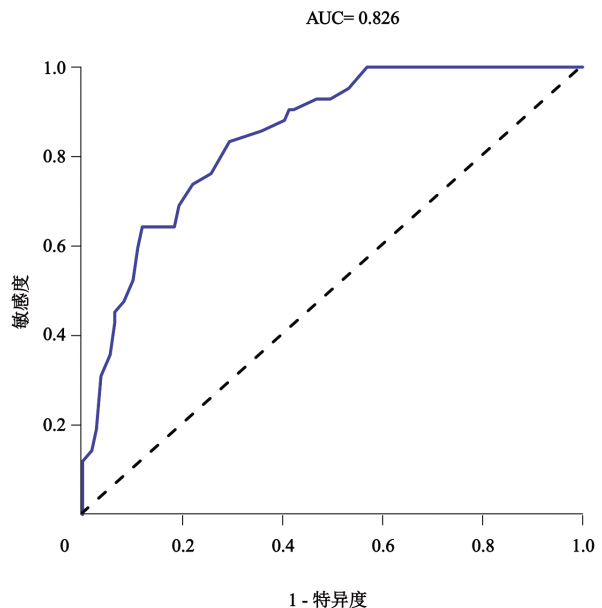


图5 食管癌放疗后发生食管狭窄列线图模型的ROC曲线验证

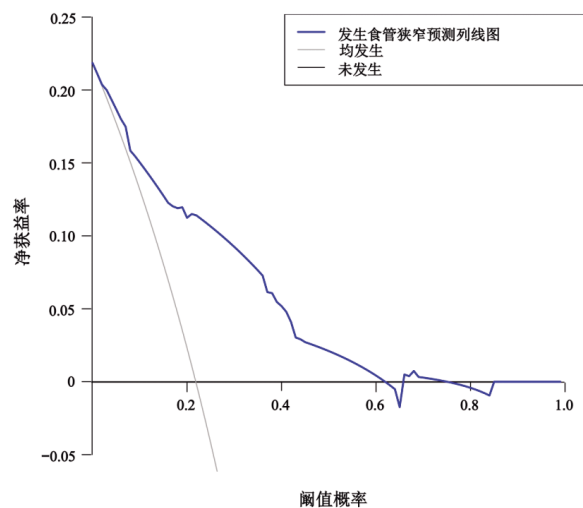


图6 食管癌放疗后发生食管狭窄列线图模型的决策曲线

本研究筛选出了周在性>1/2周、化疗、放疗剂量 ≥ 60 Gy、病灶纵向长径 ≥ 5 cm以及放射性食管炎是食管癌患者放疗后发生食管狭窄的独立危险因素。王常禄等^[9]研究证实周在性越大,诱发食

管狭窄的分析越高。分析原因是如果在放疗前整周的食管壁组织已经被肿瘤破坏或侵犯,那么随着放疗的实施,肿瘤会慢慢缩退,然而肿瘤缩退后所留下的空缺位置若没有正常的食管组织来填补,只能由肿瘤消退后的瘢痕和一些纤维结缔组织替代,显然这些替代品的弹性无法与正常的食管管壁相比,于是就会出现蠕动性减退以及食管狭窄等表现。实际上,放疗靶区还包含一些正常的食管组织,而这些正常的食管组织与肿瘤靶区的照射剂量是相同的,却基本上未见狭窄形成。除了化疗以外,尤其是同步放化疗会显著提高食管的急性放疗反应,这一点已获取普遍共识。曲智锋等^[15]报道同步放化疗会产生明显的毒副反应,增加食管狭窄发生风险。Khurana等^[16]的研究证实化疗提高了放疗后发生食管狭窄的风险,分别为27%和10%。Morichau-Beauchant等^[17]研究表明当放射剂量<60 Gy时,食管狭窄发生率为1%~2%,当放射剂量>60 Gy时会增加至5%~6%;研究发现放疗剂量与食管狭窄的发生具有明显的相关性,随着放疗剂量的增加,食管肌层和黏膜下层的纤维化程度会逐渐加重,从而提高食管狭窄形成风险^[18-19]。陈霞等^[20]研究认为病变环周范围较大或病灶纵向长径过长提示病变范围较大,会增大放疗面积,导致溃疡面越大,溃疡纤维化越明显,瘢痕面也增加,从而增加食管狭窄发生风险。赵志胜^[21]研究表明放疗后产生的放射性损伤是造成食管狭窄形成的重要因素。分析原因可能是食管癌放射治疗会引发黏膜炎性症状,从而破坏和削弱人体正常的机体屏障功能,阻碍破损部位的修复和再生,诱发食管狭窄产生。

列线图模型无需传统数学模型的复杂运算,仅通过作辅助线和简单的求和计算即可快速得到食管癌放疗后食管狭窄发生风险评分^[22]。准确、全面地预测食管癌预后,以补充模型在食管癌疾病中应用空缺。列线图模型整合了食管癌患者人口学与疾病相关等因素,模型表明,周在性>1/2周为92分、化疗为56分、放疗剂量 ≥ 60 Gy为89分、病灶纵向长径 ≥ 5 cm为79分和放射性食管炎为100分。临床医务工作者可以通过各变量得分情况预测高风险患者,并针对危险因素采取干预措施,预防食管狭窄发生。此外,根据多个变量结果构建的列线图,为避免过度拟合,增强适用性,需要进行多方面验证,其中C-index为0.848,校正

曲线走势与理想曲线基本一致,AUC为0.826,均证实本模型预测效能良好。此外,本研究不足之处是单中心选取样本量,数据可能会有偏倚,也未进行模型外部验证;由于实践限制未能纳入同期治疗药物、功能影像学及生物学等因素参与模型构建,故模型的精准度尚需进一步验证,这也为下一步的研究提供了新方向。

综上所述,构建的列线图模型可预测食管癌放疗后发生食管狭窄的风险,有助于临床及早筛查和进一步改善治疗计划。

参考文献

- [1] 段有升,张丽娜,沈文斌.不同放疗模式对食管癌患者根治性放疗后放射性损伤和远期生存的影响[J/CD].消化肿瘤杂志(电子版),2023,15(1):39-44.
- [2] 尹丽,杜鸣宇,樊琰鑫,等.KIF23在食管癌组织中的表达及临床价值[J].肿瘤学杂志,2020,26(12):1041-1046.
- [3] 蒋康,陆恒,廖婉玉,等.内镜下支架置入治疗食管癌放疗后食管狭窄的疗效观察[J].东南国防医药,2020,22(2):200-202.
- [4] WATANABE S, OGINO I, KUNISAKI C, et al. Relationship between nutritional status and esophageal fistula formation after radiotherapy for esophageal cancer[J]. Cancer Radiother, 2019, 23(3): 222-227.
- [5] 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.
- [6] 蒋琳,廖君左,赵妍丽,等.FOXC2对人食管癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响及相关机制研究[J].肿瘤预防与治疗,2020,33(8):638-644.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 王常禄,吕长兴,王家明,等.食管癌放疗后食管狭窄的相关因素分析[J].中国肿瘤临床,2010,37(10):579-581,586.
- [10] MAHAWONGKAJIT P, TOMTITCHONG P, BOOCHANGKOO N, et al. Risk Factors for Esophageal Stricture in Grade 2b and 3a Corrosive Esophageal Injuries [J]. Gastrointest Surg, 2018, 22(10): 1659-1664.
- [11] 陈春明.中国成人超重和肥胖症预防控制指南[M].北京:人民卫生出版社,2006.
- [12] 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.
- [13] 丁强, 田德安. 内镜黏膜下剥离术后食管狭窄的防治研究进展[J]. 内科急危重症杂志, 2021, 27(1):1-4,7.
- [14] 罗居东, 卢绪菁, 周希法, 等. 食管癌放疗后良性狭窄的相关因素分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(13): 1046-1049.
- [15] 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.
- [16] KHURANA R, DIMRI K, LAL P, et al. Factors influencing the development of ulcers and strictures in carcinoma of the esophagus treated with radiotherapy with or without concurrent chemotherapy[J]. *Cancer Res Ther*, 2007, 3(1): 2-7.
- [17] MORICHAU-BEAUCHANT M, TOUCHARD G, BATTANDIER D, et al. Chronic radiation-induced esophagitis after treatment of oropharyngolaryngeal cancer: a little-known anatomical entity[J]. *Gastroenterol Clin Biol*, 1983, 7(11): 843-850.
- [18] ROEDER F, NICOLAY NH, NGUYEN T, et al. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) with concurrent chemotherapy as definitive treatment of locally advanced esophageal cancer [J]. *Radiat Oncol*, 2014, 9: 191.
- [19] HISHIKAWA Y, MITSUNOBU M, UEMATSU K, et al. Histological findings of esophageal injury induced by intracavitary irradiation[J]. *Radiat Med*, 1985, 3(2):112-117.
- [20] 陈霞, 夏迪. 早期食管癌患者 ESD 术后食管狭窄发生的危险因素分析 [J]. 实用癌症杂志, 2020, 35 (9): 1478-1480,1484.
- [21] 赵志胜. 手术治疗食管癌放疗后食管狭窄 64 例分析[J]. 国际肿瘤学杂志, 2010, 37(8): 637.
- [22] 孙静, 肖淑珺. 个体化预测早期食管癌内镜黏膜下剥离术后中重度疼痛的列线图模型的建立[J/CD]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2023, 15(1): 51-57.