

糖尿病合并食管癌患者采用后程加速超分割放疗所致不良反应及相关因素分析

孟凡庆, 武霞*

(临沂市第三人民医院肿瘤科, 山东 临沂 276023)

摘要:目的 探讨糖尿病合并食管癌患者后程加速超分割所致放疗不良反应及疗效相关因素。方法 回顾性分析 42 例糖尿病伴有食管癌患者(研究组)和 42 例同期无糖尿病病史且血糖正常的食管癌患者(对照组)。两组均行后程加速超分割放疗。观察比较两组患者放射性食管炎、放射性肺炎和放射性心脏损伤发生情况及相关因素。结果 研究组Ⅲ~Ⅳ级放射性食管炎、放射性肺炎和放射性心脏损伤发生率均高于对照组(均 $P < 0.05$)。血糖 ≥ 7.0 mmol/L、糖尿病病史 ≥ 5 年和联合化疗者Ⅲ~Ⅳ级放射性食管炎、放射学肺炎和放射学心脏损伤的发生率均较高(均 $P < 0.05$)。结论 有、无糖尿病及血糖高低、病史长短及是否联合化疗是食管癌放疗患者发生严重放射性食管炎、放射性肺炎和放射性心脏损伤的危险因素。

关键词:食管肿瘤/放射疗法;糖尿病;食管炎/并发症;辐射性肺炎/并发症;心脏损伤/并发症;血糖
中图分类号:R735.1;R730.55 文献标志码:A 文章编号:1001-1692(2019)06-0519-05

Analysis of adverse effects and its related factors in patients with diabetes complicated with esophageal cancer caused by late accelerated hyperfractionated radiotherapy

Meng Fanqing, Wu Xia

(Department of Oncology, the Third People's Hospital of Linyi, Linyi 276023, China)

Corresponding to: Wu Xia, E-mail: wuxia5182@126.com

Abstract: Objective To investigate the adverse effects of radiotherapy and its related factors in patients with diabetes complicated with esophageal cancer caused by late accelerated hyperfractionated radiotherapy. **Methods** Forty-two patients with diabetes complicated with esophageal cancer (study group) and 42 patients with esophageal cancer without diabetes and with normal blood glucose level (control group) were analyzed retrospectively. Patients in both groups received late course accelerated hyperfractionation radiotherapy. The incidences of radiation esophagitis, radiation pneumonitis, ra-

收稿日期:2018-12-14

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2019.06.008

基金项目:临沂市科技发展计划项目(201818075)

作者简介:孟凡庆(1970-),男,山东临沂人,副主任医师,从事糖尿病合并食管癌患者放疗反应研究

*通信作者 E-mail:wuxia5182@126.com

- [16] 陈敬彬,孙健泳,黄伟驹,等. 后程加速超分割放疗联合同期化疗治疗食管癌的Ⅱ期临床试验[J]. 医疗装备,2017,30(8):26-27.
- [17] 王敏,李基胜,张汉雄,等. 后程加速超分割三维适形放疗同步化疗治疗中晚期食管癌的临床研究[J]. 中国癌症防治杂志,2016,8(3):250-253.
- [18] 许明君,王钊力,郭海亮,等. 食管癌后程加速超分割放疗联合同期化疗的临床研究[J]. 实用肿瘤杂志,2013,28(4):405-407.
- [19] 覃焯. 紫杉醇联合顺铂或奈达铂新辅助化疗治疗局部晚期子宫颈癌的近远期疗效观察[J]. 实用肿瘤杂志,2013,28(4):414-416.
- [20] 岳亚军,刘汉山,蔡炜,等. 每周低剂量奈达铂同步放疗治疗老年性局部中晚期食管癌[J]. 实用肿瘤杂志,2012,27(2):185-188.
- [21] 鲁广,何美文,张永伟. 老年食管癌患者化疗联合后程加速超分割放疗的疗效分析[J]. 中国癌症杂志,2010,20(4):285-289.

diation heart injury and related factors were compared between the two groups. **Results** The incidences of grade III - IV radiation esophagitis, radiation pneumonitis and radiation heart injury in the study group were significantly higher than those in the control group (all $P < 0.05$). The incidences of blood glucose ≥ 7.0 mmol/L, diabetes history ≥ 5 years, and grade III - IV radiation esophagitis, radiation pneumonitis and radiation heart injury in patients with chemotherapy increased significantly (all $P < 0.05$). **Conclusion** The risk factors of severe radiation esophagitis, radiation pneumonitis and radiation heart injury in esophageal cancer patients with radiotherapy are diabetes, high blood glucose level, the length of history, and combined chemotherapy.

Key words: esophageal neoplasms/radiotherapy; diabetes mellitus; esophagitis/complications; radiation pneumonitis/complications; heart injuries/complications; blood glucose

随着饮食结构和生活习惯的改变,糖尿病发病率呈逐年上升趋势^[1]。食管癌是全球高发消化道恶性肿瘤,在中国食管癌发病率居恶性肿瘤第4位^[2],糖尿病合并食管癌患者在临床上也很常见。目前放疗是食管癌主要的治疗方法之一,然而放疗会导致患者出现不同程度的放射性损伤^[3],放射性食管炎、放射性肺炎、放射性心脏损伤是食管癌放疗的常见并发症,其急性放射性食管炎(acute radiation esophagitis, ARE)发生率在32.1%~100%^[4]。不少研究表明,放射性食管炎、放射性肺炎和放射性心脏损伤的发生与食管癌所受剂量及是否合并化疗密切相关^[5-8]。研究放射性损伤与患者基础疾病关系的报道却很少,这些患者发生放射性食管炎、肺炎和心脏损伤等放疗反应及治疗效果如何,很少有研究报道。为此本研究对糖尿病合并食管癌患者采用后程加速超分割放疗所致不良反应及相关因素进行初步探讨,结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2015年1月至2018年1月在本院经放疗的糖尿病伴有食管癌患者42例为研究组,选取同期无糖尿病病史且血糖正常的食管癌放疗患者42例为对照组,两组均行后程加速超分割放疗。入组标准:(1)病理确诊的初治食管鳞癌;(2)临床分期为II~III期;(3)年龄40~85岁;(4)无食管穿孔及活动性出血;(5)无远处转移;(6)无严重的心、肺疾病等;(7)无精神病及严重的认知障碍和言语表达缺陷患者;(8)血常规和肝、肾功能正常;(9)签署知情同意书。研究组男性26例,女性16例;年龄40~85岁,(58.0±0.2)岁,中位58岁,<60岁21例,≥60岁21例;II期22例,III期20例;颈段食管10例,胸上段食管癌16例,胸中段食管癌16例。对照组男性25例,女性17例;年龄40~85岁,

(57.0±0.6)岁,中位58岁,<60岁20例,≥60岁22例;II期21例,III期21例;颈段食管9例,胸上段食管癌17例,胸中段食管癌16例。两组患者性别、年龄、病理类型和临床分期比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 放疗方法 两组采用后程加速超分割放疗,经强化CT扫描,激光灯定位,将CT图像传至计划系统,进行靶区勾画:肿瘤靶区(gross target volume, GTV)为定位CT所显示的原发肿瘤及阳性淋巴结;临床靶区(clinical target volume, CTV)为GTV左、右、前、后方向外放0.5 cm,上、下方向外放3.0 cm,包括纵隔淋巴引流区;计划靶区(planning target volume, PTV)在CTV外放0.5 cm。通过靶区勾画、射野设计和验证,得到理想的放疗计划。每周5次,每天1次,每次2 Gy,剂量达40 Gy/20次后行CT复位,修改放疗计划,改为后程加速超分割,1.3 Gy/次,每天2次,间隔6 h,总剂量为50.4 Gy,总放疗时间为34~35 d。计划评估:95% PTV接受100%处方剂量照射;双肺V20<30%、V30<20%;心脏V30<40%、V40<30%;脊髓最大照射剂量≤45 Gy。

1.2.2 化疗方案 给予TP方案(紫杉醇150 mg/m² d1+顺铂30 mg/m² d1~3),放疗开始行第1周期化疗,21 d为1个周期,放疗期间行2个周期化疗,后续再行2~4个周期化疗。

1.3 相关指标观察

1.3.1 急性放射性食管炎和放射性肺炎的分级标准 急性放射性食管炎和放射性肺炎评定及分级参考北美放射肿瘤治疗协作组(Radiation Therapy Oncology Group, RTOG)1997年拟定的分级标准^[9]。放射性食管炎:0级为患者无明显症状;I级为患者表现为轻微吞咽困难或吞咽疼痛,不需要使用止痛药帮助进半流食;II级为患者出现中度吞咽困难或伴吞咽疼痛,需要使用止痛药进流食;III级为患者出

现重度吞咽困难或疼痛,或并伴脱水,体质量较治疗前下降 >15%,需采用鼻饲管或静脉滴注补充营养;Ⅳ级为患者食管穿孔、溃疡、梗阻或瘘管。急性放射性肺炎:0级为无变化;Ⅰ级为轻度干咳或劳累性呼吸困难;Ⅱ级为持续性咳嗽,需要麻醉性镇咳剂,轻微活动即出现呼吸困难,但休息时无呼吸困难;Ⅲ级为严重咳嗽,麻醉性镇咳剂无缓解,休息时有呼吸困难出现急性肺炎的临床表现或放射影像学改变,需间断吸氧或激素治疗;Ⅳ级为严重呼吸困难,需要持续吸氧。

1.3.2 放射性心脏损伤分级标准^[10] 0级为无变化;Ⅰ级为无症状但有客观的心电图变化证据,或心包异常但无其他心脏病证据;Ⅱ级为有症状,伴心电图改变和影像学上充血性心力衰竭的表现,或心包疾病,无需特殊处理;Ⅲ级为充血性心力衰竭,心绞痛,心包疾病,对治疗有效;Ⅳ级为充血性心力衰竭,心绞痛,心包疾病,心律失常,对非手术治疗无效。

1.3.3 糖尿病诊断标准 将美国糖尿病学会(American Diabetes Association, ADA)2014年提出的空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L或餐后2h血糖 ≥ 11.1 mmol/L或糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, GHb) $\geq 6.5\%$ 作为糖尿病的诊断指标^[11]。本研究

中糖尿病患者均为2型糖尿病,均经内分泌代谢科确诊,病史2~20年。

1.4 不良反应评价与随访

每周复查血常规、肝肾功能、24h动态心电图和心肌肌钙蛋白I,患者治疗过程中出现咳嗽、咳痰、心慌、胸闷和气急等症状时,及时进行CT检查,评价放射性损伤发生情况。放疗结束后进行胸部CT检查及心电图,以后1年内每3个月随访1次。

1.5 统计学分析

采用SPSS 17.0软件进行数据处理。计数资料采用频数(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不良反应发生情况比较

两组0~Ⅱ级和Ⅲ~Ⅳ级放射性食管炎、放射性肺炎和放射性心脏损伤的发生情况比较,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$,表1)。

2.2 不良反应发生情况与临床特征的关系

血糖 ≥ 7.0 mmol/L、糖尿病病史 ≥ 5 年和联合化疗的患者Ⅲ~Ⅳ级放射性食管炎、放射性肺炎和放射性心脏损伤的发生率升高(均 $P < 0.05$,表2)。

表1 研究组和对照组患者放射性食管炎、放射性肺炎和放射性心脏损伤不良反应情况比较(例,%)

Table 1 Comparison of adverse reactions of radiation esophagitis, radiation pneumonitis and radiation heart injury between the study group and control group (case, %)

组别	总例数	放射性食管炎		放射性肺炎		放射性心脏损伤	
		0~Ⅱ级	Ⅲ~Ⅳ级	0~Ⅱ级	Ⅲ~Ⅳ级	0~Ⅱ级	Ⅲ~Ⅳ级
研究组	42	30(71.4)	12(28.6)	32(76.2)	10(23.8)	28(66.7)	14(33.3)
对照组	42	40(95.2)	2(4.8)	40(95.2)	2(4.8)	41(98.8)	1(1.2)
χ^2/t 值		6.616	6.918	7.584	5.125	8.564	8.687
P 值		0.017	0.016	0.008	0.024	0.006	0.006

表2 研究组糖尿病患者Ⅲ~Ⅳ级放射性食管炎、放射性肺炎和放射性心脏损伤发生情况与临床特征的关系(例,%)

Table 2 Relationship between clinical features and incidences of grade III-IV radiation esophagitis, radiation pneumonitis and radiation heart injury in diabetic patients in the study group (case, %)

因素	总例数	放射性食管炎($n=20$)			放射性肺炎($n=20$)			放射性心脏损伤($n=14$)		
		发生率	χ^2 值	P 值	发生率	χ^2 值	P 值	发生率	χ^2 值	P 值
血糖			7.832	0.005		9.658	0.002		4.307	0.038
<7.0 mmol/L	20	4(20.0)			2(10.0)			3(15.0)		
≥ 7.0 mmol/L	22	10(45.5)			10(45.5)			12(54.5)		
是否联合化疗			9.545	0.002		11.550	0.001		6.307	0.006
无化疗	21	4(19.1)			2(9.5)			3(14.3)		
联合化疗	21	10(47.6)			10(47.6)			12(57.1)		
糖尿病病程			4.263	0.039		4.126	0.040		6.245	0.009
<5年	18	3(16.7)			2(16.7)			2(11.1)		
≥ 5 年	24	11(45.8)			10(41.7)			13(54.2)		

3 讨论

随着人们生活习惯和饮食结构的改变,糖尿病发病率呈逐年上升且年轻化趋势,糖尿病合并食管癌的患者占 11.3% (42/373),略高于 2010 年我国成年糖尿病 9.7% 的发病率^[12]。放疗在食管癌治疗中具有重要地位,同期放化疗是发现时病期较晚不能接受手术治疗患者的首选治疗方案^[13]。放射线在杀死照射部位肿瘤细胞的同时,对周围正常组织和细胞也造成一定程度的损伤。对于接受手术的患者,根据原发灶分期和淋巴结转移情况,部分患者也需要进行术后放疗。糖尿病作为一种内分泌科常见的全身性代谢紊乱疾病,其患者微血管存在不同程度的病变,同时,患者的组织蛋白非酶糖基化极易造成各种并发症的发生,放射性食管炎、放射性肺炎和放射性心脏损伤是食管癌放疗的常见并发症,影响放疗的正常进行,影响治疗效果。孟庆红等^[14]研究发现,有糖尿病和无糖尿病患者 ≥ 3 级放射性食管损伤和肺损伤的发生率分别为 23.2%、3.9% 和 11.1%、1.5%。郭小芳等^[15]研究发现,伴有糖尿病的非小细胞肺癌患者放射性肺炎的发生危险是对照组的 2.4 倍。刘青等^[16]研究显示,放疗会使左心收缩和舒张功能受到一定程度影响,进一步加重基础心功能状况差的患者的心脏损伤。

本研究中,研究组 III ~ IV 级放射性食管炎、放射性肺炎和放射性心脏损伤的发生率均高于对照组,与以往研究结果一致^[12,14-16]。这可能与糖尿病可以使患者大中动脉和毛细血管发生不同程度的病变,导致人体血管壁发生纤维素样变性和脂肪变性,血管壁的通透性增强,使放射部位的炎性渗出加重;可以使血管血栓形成或管腔狭窄,导致血液循环障碍,妨碍炎性反应的消散、吸收及受损组织的修复;可使细胞免疫功能紊乱,导致患者自身免疫功能低下,易发生各种感染,加重放射性炎性反应发生等因素有关^[12,15]。大量研究显示,胸部放疗容易导致心脏损伤,心脏位于食管前方,放疗中不可避免地受到照射,使左心收缩和舒张功能受到一定程度影响^[16-17],引起迟发型心肌损伤,左心室的舒张功能障碍会在放疗后 2 个月左右出现^[18-19]。目前应用图像引导放疗、三维适形放疗以及严格的剂量限制等先进技术,仍无法避免放射性心血管疾病的发生^[20-21]。可能的机制为放疗可引起心血管内皮细胞肿胀、微血管内凝血、血栓形成和心肌微循环障碍,而心肌缺血导致的心肌纤维化可使心肌顺应性

下降,心脏舒张和收缩功能障碍^[8]。

本研究结果显示,血糖 ≥ 7.0 mmol/L 者 III ~ IV 级放射性食管炎、放射性肺炎放射性心脏损伤的发生率较高,提示糖尿病及血糖高低是发生严重放射性损伤的危险因素之一。长期的高血糖可使细胞免疫功能紊乱,T 淋巴细胞比例失调,导致患者自身免疫功能低下,易发生各种感染,并有可能在一定程度上加重放射性炎性反应发生;在对伴有糖尿病的食管癌患者进行放疗时,应积极监测和控制患者的血糖水平,从而降低放射性损伤的发生率^[22]。本研究显示,糖尿病患者同步放化疗增加放射性损伤的发生,与马兆明等^[23]研究一致,说明是否联合化疗也是发生严重放射性损伤的危险因素之一。放疗联合化疗的综合治疗是胸部肿瘤的标准治疗方案,同步放化疗在提高疗效的同时也加重放化疗不良反应的发生率,对伴有糖尿病和高血压等基础疾病的胸部肿瘤患者在制定放化疗方案时要充分考虑这些基础疾病的严重程度^[12]。糖尿病病史 ≥ 5 年的患者放射性损伤发生率较高,说明糖尿病病史也是放射性损伤的危险因素,长期的高糖血症可使细胞免疫功能紊乱,容易发生各种感染。

本研究认为,糖尿病患者血糖高低、病史长短及是否联合化疗是食管癌根治性放疗患者发生严重放射性食管炎、放射性肺炎和放射性心脏损伤的危险因素,在对伴有糖尿病的食管癌患者制定放疗计划时应充分考虑到这些因素。本研究存在的不足:研究样本较少,有待大样本进一步研究证实;未对放疗剂量及照射面积进行比较。

参考文献:

- [1] Zimmet P, Alberti KG, Magliano DJ, et al. Diabetes mellitus statistics on prevalence and mortality: facts and fallacies [J]. Nat Rev Endocrinol, 2016, 12(10): 616 - 622.
- [2] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115 - 132.
- [3] 许慧芹, 张临泉. 西黄胶囊辅助调强放疗对食管癌再程放疗的近期疗效观察 [J]. 实用肿瘤杂志, 2018, 33(1): 61 - 65.
- [4] Bozzetti F, Mariani L, Lo Vullo S, et al. The nutritional risk in oncology: a study of 1,453 cancer outpatients [J]. Support Care Cancer, 2012, 20(8): 1919 - 1928.
- [5] 李梦茹, 李多杰, 李艳, 等. 食管癌累及野放疗可行性的研究进展 [J]. 实用肿瘤杂志, 2017, 32(5): 479 - 482.

- [6] 刘志坤, 苏景伟, 张魏丽, 等. 107 例 NSCLC 患者放疗后 ≥ 2 级放射性肺炎预测模型的建立和分析[J]. 实用肿瘤杂志, 2017, 32(3): 239 - 243.
- [7] 林红梅, 石安辉, 隋鑫, 等. 大体肿瘤靶体积/肺体积预测 III 期非小细胞肺癌根治性放疗后放射性肺炎的发生风险[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2016, 36(4): 272 - 277.
- [8] 王军, 龙书敬, 景绍武, 等. 胸部肿瘤放疗后急性左心室功能损伤剂量体积因素分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2014, 23(4): 326 - 330.
- [9] Halabi H, Paetzold P, Sharp GC, et al. A contralateral esophagus-sparing technique to limit severe esophagitis associated with concurrent high-dose radiation and chemotherapy in patients with thoracic malignancies [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 92(4): 803 - 810.
- [10] 李芙瑶, 吴友义, 原少斐, 等. 左侧乳腺瘤术后逆向调强放疗引起放射性心脏损伤的临床研究[J]. 中国妇幼健康研究杂志, 2016, 26(7): 856 - 858.
- [11] Dall TM, Namyan KM, Gillespie KB, et al. Detecting type 2 diabetes and prediabetes among asymptomatic adults in the United States: modeling American Diabetes Association versus US Preventive Services Task Force diabetes screening guidelines [J]. *Popul Health Metr*, 2014, 12: 12.
- [12] 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.
- [13] 王坚, 于静萍, 汪建林, 等. 非手术食管癌患者放疗中肿瘤组织病理反应和血清血管内皮生长因子的变化及其对预后的影响[J]. 中华肿瘤杂志, 2016, 38(8): 589 - 595.
- [14] 孟庆红, 汪建林, 丁洁, 等. 老年食管癌三维技术放疗效果和预后因素分析[J]. 中华老年医学杂志, 2018, 37(7): 793 - 798.
- [15] 郭小芳, 李平. 非小细胞肺癌合并 2 型糖尿病患者发生放射性肺炎的分析[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(5): 760 - 762.
- [16] 刘青, 王军, 关嵩, 等. 基础心功能状况与急性放射性心脏损伤的相关性研究[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2015, 35(11): 825 - 829.
- [17] Nolan MT, Russell DJ, Marwick TH. Long-term risk of heart failure and myocardial dysfunction after thoracic radiotherapy: a systematic review [J]. *Can J Cardiol*, 2015, 32(7): 908 - 920.
- [18] Cicek G, Oucar E, Kanar S, et al. Early effect of radiotherapy on left ventricular functions [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113(7): S70 - 71.
- [19] 陈姿宇, 安永恒. 胸部肿瘤放疗对冠心病患者心脏损伤的研究进展[J]. 实用肿瘤杂志, 2018, 34(2): 185 - 189.
- [20] Van Nimwegen FA, Ntentas G, Darby SC, et al. Risk of heart failure in survivors of Hodgkin lymphoma: effects of cardiac exposure to radiation and anthracyclines [J]. *Blood*, 2017, 129(16): 2257 - 2265.
- [21] Al-Kindi SG, Oliviera GH. Incidence and trends of cardiovascular mortality after common cancers in young adults: analysis of surveillance, epidemiology and end-results program [J]. *World J Cardiol*, 2016, 8(6): 368 - 374.
- [22] Seo PJ, Kim N, Kim JH, et al. Comparison of indomethacin, diclofenac and aspirin-induced gastric damage according to age in rats [J]. *Gut Liver*, 2012, 6(2): 210 - 217.
- [23] 马兆明, 刘桂荣, 邵艳, 等. 中晚期食管癌同步放化疗与序贯性放化疗疗效对比[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(3): 397 - 400.