

流行病学调查研究

DOI: 10.11699/cyxb20131031

肺癌精确放疗所致放射性肺炎相关因素分析

张小静,陈晓品

(重庆医科大学附属第一医院肿瘤科,重庆 400016)

【摘要】目的:探讨肺癌患者精确放疗所致放射性肺炎(radiation pneumonitis, RP)的相关因素。方法:回顾性分析 115 例行精确放疗肺癌患者的临床资料、放疗物理参数与 ≥ 2 级 RP 之间的关系。结果:19 例患者(16.52%)发生 RP。单因素分析有统计学差异的相关因素为慢性阻塞性肺部疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、糖尿病、肿瘤位置、放疗方式和计划靶体积(planning target volume, PTV),经 logistic 多元回归分析发现 COPD 和 PTV 为 RP 发生的独立危险因素($P < 0.05$)。结论:COPD 和 PTV 是 RP 发生的独立危险因素,对此类患者应谨慎优选放疗计划。

【关键词】肺癌;精确放疗;放射性肺炎

【中国图书分类法分类号】R730.55

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-11-18

Analysis of factors associated with radiation pneumonitis induced by precise radiotherapy for lung cancer

ZHANG Xiaojing, CHEN Xiaopin

(Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To evaluate the related factors of radiation pneumonitis (RP) induced by precise radiotherapy for patients with lung cancer. Methods: Clinical data and radiation physical parameters of 115 patients with lung cancer who were treated with precise radiotherapy were retrospectively analyzed and relationship between radiation physical parameters and RP ≥ 2 grades was explored. Results: Nineteen patients (16.52%) developed RP. Single factor analysis found that related factors with statistically significant differences were chronic obstructive pulmonary disease (COPD), diabetes, tumor location, radiation way and planning target volume (PTV). Results of multivariate logistic regression analysis showed that COPD and PTV were independent risk factors for RP ($P < 0.05$). Conclusions: COPD and PTV are independent risk factors for RP. For these patients, radiotherapy planning should be careful optimized.

【Key words】lung cancer; precise radiotherapy; radiation pneumonitis

对于相当部分肺癌患者,确诊时已属中晚期,强调以放化疗为主的综合治疗。放射性肺炎(radiation pneumonitis, RP)是肺癌放疗中剂量限制的重要因素之一,影响疗效及患者生活质量。资料显示,尽管精确放疗较普通放疗大幅度降低了放疗副反应,但仍有一定的 RP 发生率^[1-2]。本研究回顾性分析 2010 年 9 月至 2012 年 3 月在我科接受精确放疗的肺癌患者的病例资料,探讨临床因素与物理参数对 RP 发生率的影响,寻找预测 RP 发生的相关因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2010 年 9 月至 2012 年 3 月在我科行精确放疗的肺癌患者相关资料。入组标准:肺部病灶经活检病理确诊;首程行肺部放疗,并在 2012 年 3 月 31 日前顺利完成精确放疗计划;有完整的病例资料及放疗相关资料;放疗结束后至少随访 6 月。

1.2 治疗方法

1.2.1 放疗 采用体模或水解塑料成形技术固定患者,CT 模拟定位,靶区勾画据国际辐射单位和计量委员会 50 号及 62 号报告,确定原发肿瘤体积(gross tumor volume, GTV)+转移淋巴结。临床靶体积(clinical target volume, CTV)为 GTV 外扩原发灶 0.6~0.8 cm+淋巴引流区。计划靶体积(planning target volume, PTV):中心型、周围型肺癌分别外扩 CTV 0.5~0.8 cm, 0.8~1.0 cm, 轴外扩 0.5 cm。V20(受照超过 20 Gy 以上的

作者介绍:张小静, Email: 332658424@qq.com,

研究方向:肿瘤放疗与化疗。

通信作者:陈晓品, Email: cxp640910@163.com。

肺体积百分比,以此类推) $\leq 30\%$, $V_{30} \leq 20\%$, 平均肺剂量 (mean lung dose, MLD) ≤ 20 Gy。采用调强放疗 (intensity modulated conformal radiotherapy, IMRT) 或者三维适形放疗 (three dimensional conformal radiotherapy, 3DCRT), 直线加速器 6 MV X线常规分割等中心照射, 病灶较大者放疗至 50 Gy 后重新制定放疗计划^[3]。

1.2.2 化疗 化疗前后予以相应药物处理。

1.2.2.1 同期化疗 采用奈达铂 40 mg/(m²·周)或紫杉醇 60 mg/(m²·周)^[4-5]。

1.2.2.2 序贯化疗 紫杉醇 135 mg/m²+奈达铂 75 mg/m² 或长春瑞滨 25 mg/m² d1、d8+奈达铂 75 mg/m² 或吉西他滨 1 000 mg/m² d1、d8+奈达铂 75 mg/m² 或依托泊苷 60 mg/m² d1~5+奈达铂 75 mg/m², 每 21~28 d 重复。

1.3 观察指标

根据相关文献报道的与 RP 相关的因素, 收集纳入病例的临床因素 (与患者、肿瘤和治疗相关的因素) 和物理参数 (单次剂量和双肺 MLD 等)。

1.4 评价标准

1.4.1 RP 按美国放射肿瘤协作组毒性评价标准, 评价 ≥ 2 级的 RP^[6]。

1.4.2 慢性阻塞性肺部疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 按 2007 年第 6 版《内科学》教材关于 COPD 的诊断标准^[7]。

1.5 随访

患者放疗结束后 1 月行胸部 CT 检查, 以后每 3 月或出现症状时及时行胸片或胸部 CT 检查。通过患者症状、体征和辅助检查了解 RP 发生情况。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件分析。临床因素和物理参数的单因素分析分别采用独立的 2 组二分类资料卡方检验和独立样本 *t* 检验, 多因素分析采用 logistic 多元回归分析。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 入选患者及放射性肺炎发生

2010 年 9 月至 2012 年 3 月共 142 例肺癌患者在我科接受精确放疗, 其中 4 例由于多次化疗后明显骨髓抑制, 12 例因个人原因未完成放疗计划, 8 例因病情进展再程放疗。共 118 例患者入组, 3 例失访, 随访率 97.46%, 最后 115 例患者纳入分析。通过随访, 19 例 (16.52%) 发生 ≥ 2 级 RP, 其中 2 级 14 例, 3 级 5 例。2 例发生在放疗过程中, 14 例发生在放疗结束后 3 月内, 3 例发生在放疗结束后 3~4 月。给予抗生素、激素治疗后症状均改善, 所有 RP 患者均完成放疗计划。

2.2 RP 的单因素分析

结果显示, COPD、糖尿病、肿瘤位置、IMRT 和 PTV 与 RP 发生相关, 差异有统计学意义, 见表 1、2。

表 1 临床因素与 ≥ 2 级 RP 发生率之间的卡方检验

Tab.1 Chi-square test between clinical factors and incidences of RP ≥ 2 grades

临床因素	总例数 (<i>n</i>)	≥ 2 级 RP 例数	χ^2 值	<i>P</i> 值
性别				
男:女	94:21	16:3	0.093	0.760
年龄				
≥ 60 岁: <60 岁	34:81	8:11	1.719	0.190
病理类型				
非小细胞:小细胞	72:43	11:8	0.216	0.642
鳞癌:腺癌:其他	45:25:2	9:1:1	5.095	0.078
临床分期				
II:III:IV	11:45:16	3:5:3	1.975	0.372
小细胞肺癌				
局限期:广泛期	35:8	7:1	0.242	0.623
肿瘤位置				
上叶:中下叶:肺门	56:29:30	5:9:5	6.770	0.034
放疗方式				
IMRT:3DCRT	86:29	18:1	4.806	0.028
联合化疗				
同步化疗:非同步化疗	9:106	2:17	0.230	0.631
手术史				
手术:非手术	28:87	5:14	0.048	0.827
吸烟史				
无:有	50:65	7:12	0.408	0.523
COPD				
有:无	20:95	15:4	60.029	0.000
糖尿病				
有:无	17:98	11:8	33.581	0.000

2.3 RP 的多因素分析

对以上单因素分析中获得的与 RP 发生相关的因素, 采用 logistic 多元回归分析, 最终得出 COPD 和 PTV 与 RP 的发生有显著相关性, 差异有统计学意义, 提示他们是 RP 的独立危险因素, 见表 3。

3 讨 论

RP 实质上是由放射直接损伤及放射诱导的自身免疫反应等引起的一种淋巴细胞性肺泡炎性反应, 其发生高峰期为放射治疗后 2~3 月, 一般不可逆^[8]。肺癌患者接受根治性放疗后 RP 发生率为 13%~37%^[9], 本研究中 ≥ 2 级 RP 发生率为 16.52%, 与文献报道相似。

本研究单因素分析显示 IMRT 和 PTV 是与 RP 发生相关的物理因素, 多因素分析显示 PTV 是 RP 发生的独立危险因素。采用调强放疗的患者 RP 发

表 2 物理参数与≥2 级 RP 发生率之间的独立样本 t 检验 (n=19, $\bar{x} \pm s$)					
Tab.2 Independent sample t-test between physical parameters and incidences of RP ≥2 grades (n=19, $\bar{x} \pm s$)					
物理因素	≥2 级 RP	无或 1 级 RP	方差齐性的 levene 检验 P 值	t(Z)值	P 值
PTV (ml)	675.02 ± 166.16	344.95 ± 144.58	0.889	8.868	0.000
GTV 处方剂量 (Gy)	61.11 ± 5.65	60.99 ± 5.67	0.835	0.810	0.936
单次剂量 (Gy)	2.11 ± 0.06	2.09 ± 0.07	0.452	1.116	0.267
双肺 MLD (cGy)	1 295.53 ± 361.83	1 274.66 ± 260.53	0.430	0.298	0.766
照射野数 (个)	4.95 ± 0.62	4.61 ± 0.96	0.000	1.440	0.153
				-1.508 ^a	0.131 ^a
双肺 V5 (%)	53.60 ± 14.12	50.37 ± 12.16	0.155	1.030	0.305
双肺 V10 (%)	39.89 ± 10.19	37.59 ± 9.13	0.296	0.983	0.328
双肺 V15 (%)	30.68 ± 7.44	28.68 ± 7.54	0.933	1.057	0.293
双肺 V20 (%)	23.85 ± 4.74	22.82 ± 5.38	0.686	0.771	0.442
双肺 V25 (%)	18.71 ± 3.34	18.13 ± 4.24	0.445	0.562	0.575
双肺 V30 (%)	15.41 ± 3.21	14.80 ± 4.09	0.480	0.612	0.541
双肺 V35 (%)	12.80 ± 2.96	11.97 ± 3.97	0.312	0.860	0.392
双肺 V40 (%)	10.22 ± 2.85	9.61 ± 3.86	0.226	0.653	0.515
双肺 V50 (%)	5.72 ± 2.23	5.73 ± 3.30	0.225	-0.022	0.983

注:a,两独立样本 Mann-Whitney U 检验

表 3 与≥2 级 RP 发生率相关的因素的 logistic 多元回归分析						
Tab.3 Multivariate logistic regression analysis for factors related with incidences of RP ≥2 grades						
因素	B	S.E.	Wald 值	P 值	Exp(B)	Exp(B)的 95%CI
PTV (ml)	0.009	0.004	7.044	0.008	1.010	(1.002,1.017)
位置	0.237	0.561	0.178	0.673	1.267	(0.422,3.803)
调强放疗	0.818	1.582	0.267	0.605	2.266	(0.102,50.314)
COPD	3.212	0.954	11.328	0.001	24.819	(3.824,161.079)
糖尿病	0.836	1.058	0.624	0.430	2.307	(0.290,18.344)

生率高,考虑 IMRT 通过增加照射野来提高肿瘤放疗剂量,因此增加了低剂量受照射区域,而低剂量照射区域增大将增加 RP 的发生率^[10-11]。这可能与“低剂量超敏反应”有关,即指细胞对很低剂量(0.02~0.05 Gy)照射很敏感,而对其后区域敏感性下降。同传统二维放疗一样,照射面积也是精确放疗 RP 发生的独立危险因素,PTV 的大小直接决定受照面积大小,与 RP 发生密切相关^[12]。在相同剂量下,照射面积越大,受照射的靶细胞越多,当照射剂量足以导致靶细胞损伤时,则肺功能单位损伤增多,从而导致 RP 发生率增高。各个物理参数之间彼此相关,文献[9]报道,根据剂量体积直方图(dose volume histogram,DVH)能够判断放疗计划产生 RP 的可能性,并且从 DVH 整体出发比分析图线上的单一点更能预测 RP。

临床因素也与 RP 的发生密切相关,本研究单因素分析显示 COPD、糖尿病和肿瘤位置与 RP 发生有关,多因素分析显示 COPD 是 RP 发生的独立

危险因素^[13]。从病理机制可以阐述 COPD 与 RP 的相关性,RP 是由细胞因子介导的多种细胞共同作用的结果,其发生时肺毛细血管内皮细胞肿胀、坏死,血管壁通透性增高,引起肺间质水肿、炎细胞浸润,而肺泡Ⅱ型上皮细胞受损伤后,肺泡表面稳定性下降,严重者肺泡塌陷,导致缺氧,甚至呼吸困难,同时上述 2 种细胞可释放促炎因子,诱发巨噬细胞释放促纤维化因子,继而刺激成纤维细胞增殖,从而引起肺纤维化^[14]。COPD 患者本身各级支气管壁已有多种炎症细胞浸润,基底部肉芽组织和机化纤维组织增生,故更容易介导 RP 发生,并且两者相互促进,加重损伤。本研究及其他文献^[15]均提示糖尿病是 RP 的相关因素。在高血糖状态下,一些组织、器官和微血管会发生代谢、功能、甚至结构改变。肺微血管床丰富,因此也成为糖尿病损害的靶器官,随着病情加重、器官退化,肺换气功能障碍的表现日益明显,尤其当受到放射线照射、合并感染等情况下,肺功能障碍明显加重,同时糖尿病自主神经

病变可引起支气管痉挛、血管壁通透性增大,加重 RP 部位炎性渗出、阻碍其吸收,导致呼吸道分泌物滞留和病原菌繁殖^[16],此外通过神经-内分泌-免疫系统降低机体免疫力,削弱局部防御能力,因此患者容易继发下呼吸道感染,加重 RP 的症状。肺中下叶 RP 发生率高,考虑该部位呼吸动度大,PTV 外扩多,正常肺组织受照区域增多。且人直立时,肺内血流分布受重力影响,下肺血流较丰富,受损伤后更容易影响肺换气。

本研究为回顾性研究,收集单中心病例资料,可能存在一定偏倚,但本研究有一定样本数,在入组标准、放疗设备、放疗计划、放疗实施、化疗方案等质量控制方面标准较均一,研究结果具有一定说服力。

本研究发现 PTV 和 COPD 是 RP 的独立危险因素,对于临床工作中局部病灶较大和(或)合并 COPD 的肺癌患者应采取精确放疗,优化放疗计划,放疗过程中密切随访肺功能、及时重新修改放疗计划,以减少 RP 的发生。

参 考 文 献

- [1] Palma D A, 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.
- [2] Kim M, Lee J, Ha B, et al. Factors predicting radiation pneumonitis in locally advanced non-small cell lung cancer[J]. *Radiat Oncol J*, 2011, 29(3): 181-190.
- [3] 谷铎之,殷蔚伯,余子豪,等.肿瘤放射治疗学[M].4 版.北京:中国协和医科大学出版社,2008:598-600.
- [4] Gu X Z, Yin W B, Yu Z H, et al. Radiation oncology[M]. 4th ed. Beijing: Beijing Union Medical University Press, 2008:598-600.
- [5] 刘春桂.局部晚期非小细胞肺癌同步放化疗联合诱导化疗的疗效观察[J]. *浙江临床医学*, 2012, 14(10): 1186-1188.
- [6] Liu C G. Observation on curative effect of locally advanced non-small cell lung cancer treated with chemoradiation combined with induction chemotherapy[J]. *Zhejiang Clinical Medical Journal*, 2012, 14(10): 1186-1188.
- [7] 占艳飞.诱导化疗联合同步放化疗治疗Ⅲ期非小细胞肺癌的疗效分析[J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(1): 115-117.
- [8] Zhan Y F. Analysis on curative effect of stage III non-small cell lung cancer treated with induction chemotherapy combined with chemoradiation therapy[J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2012, 28(1): 115-117.
- [9] Cox J D, Stetz J, Pajak T F. 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.
- [10] 叶任高,陆再英,谢毅,等.内科学[M].6 版.北京:人民卫生出版社,2007:57-61.
- [11] Ye R G, Lu Z Y, Xie Y, et al. Internal medicine[M]. 6th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2007:57-61.
- [12] 陈诚,李建成.放射性肺炎研究进展[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2011, 38(11): 849-851.
- [13] Chen C, Li J C. Research progress of radiation pneumonitis[J]. *Journal of International Oncology*, 2011, 38(11): 849-851.
- [14] Rodrigues G, Lock M, D'Souza D, et al. Prediction of radiation pneumonitis by dose-volume histogram parameters in lung cancer—a systematic review[J]. *Radiother Oncol*, 2004, 71(2): 127-138.
- [15] Vogelius I S, Westerly D C, Cannon G M, et al. IMRT may increase pneumonitis risk relative to 3D-CRT in patients receiving combined chemotherapy and radiation therapy: a modeling study of dose dumping[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 80(3): 893-899.
- [16] Wang S, Liao Z X, Wei X, et al. Analysis of clinical and dosimetric factors associated with treatment-related pneumonitis (TRP) in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with concurrent chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT)[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66(5): 1399-1407.
- [17] Ramella S, Trodella L, Mineo T C, et al. Adding ipsilateral V20 and V30 to conventional dosimetric constraints predicts radiation pneumonitis in stage III A-B NSCLC treated with combined-modality therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(1): 110-115.
- [18] Moreno M, Aristu J, Ramos L I, et al. Predictive factors for radiation-induced pulmonary toxicity after three-dimensional conformal chemoradiation in locally advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Clin Transl Oncol*, 2007, 9(9): 596-602.
- [19] 刘莉,张米娜.放射性肺炎及肺纤维化[J]. *临床内科杂志*, 2011, 28(4): 227-229.
- [20] Liu L, Zhang M N. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis[J]. *J Clin Intern Med*, 2011, 28(4): 227-229.
- [21] 韩蕾,卢冰,付和谊,等.Ⅲb~Ⅳ期非小细胞肺癌同期放化疗临床因素与放射性肺炎相关性研究[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2011, 20(1): 23-26.
- [22] Han L, Lu B, Fu H Y, et al. The correlation between clinical factors and radiation pneumonitis in advanced stage non-small-cell lung cancer treated with concurrent radiochemotherapy[J]. *Chinese Journal of Radiation Oncology*, 2011, 20(1): 23-26.
- [23] 邓伟吾.糖尿病的肺功能损害和肺部并发症[J]. *临床肺科杂志*, 2010, 15(7): 903-905.
- [24] Deng W W. Pulmonary function damage and pulmonary complications caused by diabetes[J]. *Journal of Clinical Pulmonary Medicine*, 2010, 15(7): 903-905.

(责任编辑:关蕴良)