

# 放射性肺损伤预测因子研究进展

李芳娟<sup>1</sup>, 王 谨<sup>2</sup>, 陈 明<sup>2</sup>

(1. 同济大学附属上海市肺科医院, 上海 200433;

2. 浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

**摘要:**放射性肺损伤是胸部肿瘤放疗中的常见并发症,是制约放疗剂量增加及影响放疗效果的重要因素。目前严重 RILI 尚无有效治疗方法,早期预测 RILI 的发生对于疾病的治疗和预后具有重要意义。全文主要探讨生物因子、基因多态性、治疗因素、患者因素、肿瘤因素、功能影像参数等在预测 RILI 方面的价值。

**关键词:**肺肿瘤;放射治疗;放射性肺损伤;放射性肺炎

**中图分类号:** R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)05-0359-07

**doi:** 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.05.B001

## Research Progress on Prediction of Radiation-induced Lung Injury

LI Fang-juan<sup>1</sup>, WANG Jin<sup>2</sup>, CHEN Ming<sup>2</sup>

(1. Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200433, China; 2. Zhejiang Cancer Hospital, Zhejiang Key Laboratory of Radiation Oncology, Hangzhou 310022, China)

**Abstract:** Radiation-induced lung injury(RILI) is a common complication in radiotherapy of thoracic tumors. It is an important factor that restricts the increase of radiotherapy dose and the effect of radiotherapy. At present, there is no effective treatment for severe RILI, and early prediction of RILI is very important for the treatment and prognosis of the disease. In this paper, we discuss the value of predictors from biological factors, gene polymorphism, factors related to therapy, patients, tumor and functional imaging parameters.

**Subject words:** lung neoplasms; radiation therapy; radiation-induced lung injury; radiation pneumonitis

放射性肺损伤 (radiation-induced lung injury, RILI) 是胸部肿瘤放疗中,放射野内正常肺组织受到损伤而引起的炎症反应。RILI 是胸部肿瘤放疗的常见并发症,也是重要的放疗剂量限制性因素。RILI 发生是一个由多种因素共同存在、相互影响、综合调控的复杂过程。RILI 发病机制复杂,多项研究显示其发生发展可能与放疗后局部肺组织细胞因子与自由基大量产生、靶细胞损伤、自身免疫反应及个体基因多态性相关。RILI 包括早期发生的放射性肺炎 (radiation pneumonitis, RP) 和晚期的放射性肺纤维化。RILI,尤其是晚期发生的放射性肺纤维化,一旦发生就不可逆转。早期预测 RILI 发生风险,有助于

避免或减轻 RILI 的发生,从而制定个体化治疗策略,使胸部肿瘤患者能从放疗中获得最大受益。本文从多个方面对 RILI 的预测现状作一阐述。

## 1 生物因子

RILI 是由多因素、多细胞参与的复杂、动态反应过程。在分子水平,多种生物因子在 RILI 的发生及发展过程中起重要作用。其中以转化生长因子- $\beta 1$  (transforming growth factor- $\beta 1$ , TGF- $\beta 1$ )、白细胞介素 (interleukin, IL)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 等细胞因子与 RILI 发生最为密切。

早在 20 世纪 90 年代,研究发现血浆 TGF- $\beta 1$  水平的变化可用于 RILI 的风险预测。放疗前血浆 TGF- $\beta 1$  水平增高,且放疗后 TGF- $\beta 1$  水平未降至正

**通讯作者:** 陈明,副院长,教授,主任医师,博士生导师,博士;浙江省肿瘤医院,浙江省放射肿瘤学重点实验室主任,杭州市拱墅区半山东路 1 号 (310022); E-mail: chenming@zjcc.org.cn

**收稿日期:** 2017-01-24; **修回日期:** 2017-03-20

常的患者发生有症状 RP 风险增高<sup>[1]</sup>。放疗结束时血浆 TGF- $\beta$ 1 水平低于放疗前血浆 TGF- $\beta$ 1 水平的患者发生 RP 风险低<sup>[2]</sup>。放疗后血浆 TGF- $\beta$ 1 水平较放疗前增高者发生 RP 的风险增高<sup>[3]</sup>。放疗中血浆 TGF- $\beta$ 1 水平与放疗前基线水平的比值也与 RILI 发生密切相关<sup>[4]</sup>。除了血浆中 TGF- $\beta$ 1 水平可以预测 RILI 发生风险, 研究还发现肺泡灌洗液中 TGF- $\beta$ 1 水平也可以预测 RILI 的发生<sup>[5]</sup>。可见, 通过动态监测 TGF- $\beta$ 1 水平可以预测 RILI 发生的高风险人群与低风险人群, 从而有助于临床制定个体化放疗策略。但也有研究<sup>[6]</sup>并未证实 TGF- $\beta$ 1 水平可作为 RILI 发生的预测因子, 对于 TGF- $\beta$ 1 水平预测 RILI 尚需要更多的研究积累。

血清 IL-1、IL-6、IL-8、IL-10、TNF- $\alpha$  水平也与 RILI 发生密切相关。放疗前血清低水平 IL-8<sup>[7,8]</sup>及 IL-1 $\alpha$ 、IL-6 水平增高<sup>[9]</sup>的患者 RP 发生风险增高。放疗后血 IL-6 水平增高及 IL-10、TNF- $\alpha$  水平变化与 RILI 的发生密切相关<sup>[10]</sup>, 动态监测其变化可早期预测 RP 发生。

II 型肺泡上皮细胞分泌的 KL-6 (Krebs von den Lungen-6, KL-6)、肺表面活性蛋白 A (lung surfactant proteins A, SP-A)、肺表面活性蛋白 D (lung surfactant proteins D, SP-D) 也是 RILI 的预测指标。血清 KL-6 水平增高, RP 发生风险增加<sup>[11]</sup>。放疗后 KL-6 水平与放疗前基线 KL-6 水平的比值 >1.5 倍可用于早期预测重度 RP 的发生<sup>[12]</sup>。放疗结束后血清 SP-A、SP-D 水平明显增高对于 RP 的发生也有预测作用<sup>[11]</sup>。

对于生物因子的研究, 各个研究的检测方法、检测时间点不尽相同, 研究结果同样受标本处理方法、不同研究治疗方案、病例临床特征等多方面因素的影响。生物因子在 RILI 中的作用及预测能力仍需要更进一步的研究。

## 2 基因多态性

基因多态性是人们罹患疾病差异和对治疗不同反应的遗传基础。单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 是最常见的基因多态性。近年来, 基因检测技术不断进步, 一些学者进行了 RILI 相关遗传背景学的研究, 放疗前检测与 RILI 发生相关的易感基因 SNPs 已成为预测 RILI 发生的

新的探索方向。

### 2.1 炎症相关基因 SNPs

TGF- $\beta$ 1 基因是最早报道与 RILI 发生相关的基因。Yuan 等<sup>[13]</sup>对 164 例接受放疗的非小细胞肺癌患者探索性研究发现在白种人中 TGF- $\beta$ 1 单核苷酸基因多态位点 rs1982073: T869C 基因型 TT 对比 CT/CC 具有较高的 RILI 易感性。而 Wang 和 Bi<sup>[14]</sup>就 Yuan 等的研究进行了验证和补充研究, 在中国人中并未发现 TGF- $\beta$ 1 单核苷酸基因多态位点 rs1982073 与 RP 的关系, 考虑可能与种族差异所致。Niu 等<sup>[15]</sup>的研究证实和支持了 Wang 和 Bi 的研究结果, 还发现在中国人中 TGF- $\beta$ 1 rs11466345 基因型 AG/GG 与  $\geq 3$  级 RP 发生有关。NOS2<sup>[16]</sup>、TNF- $\alpha$ <sup>[17]</sup>等炎症相关基因 SNPs 也与 RILI 的发生密切相关。

### 2.2 DNA 修复相关基因 SNPs

研究发现, DNA 损伤修复相关 ATM 基因单倍型的单核苷酸多态位点 ATM-111G>A 等位基因 A<sup>[18,19]</sup>、ATM126713 G>A 等位基因 A<sup>[18]</sup>是具有 RILI 风险的等位基因。p53 Arg72Pro 多态性与 RILI 发生显著性相关, p53 72Arg/Arg 基因型者比 p53 72Pro/Pro 基因型者发生 RP 的风险更高, 研究还发现 p53 Arg72Pro 和 ATM-111G>A 在发生 RILI 风险上存在协同效应<sup>[20]</sup>。

此外, DNA 修复基因 LIG4<sup>[21]</sup>、XRCC1<sup>[17,22]</sup>、APEX1<sup>[17,22]</sup>、XRCC4<sup>[21]</sup>、XRCC5<sup>[21]</sup> SNPs 可以预测肺癌患者 RILI 发生风险。MTHFR 单核苷酸基因多态位点 rs1801131AA 基因型较 AC/CC 基因型发生  $\geq 2$  级 RP 和  $\geq 3$  级 RP 风险更高<sup>[23]</sup>。

### 2.3 其他基因 SNPs

血管生成基因 VEGF<sup>[17]</sup>、应激反应基因 HSPB1<sup>[24]</sup>及 LIN28B<sup>[25]</sup> SNPs 也可能是预测 RILI 发生的有效预测因子。

随着对人类基因组学的深入研究, 通过基因检测确定 RILI 的易感基因型, 有望找到理想的 RILI 预测指标。

## 3 治疗因素

### 3.1 放疗剂量体积参数及放疗技术

基于 DVH 图的剂量体积参数是公认的 RILI 影响因素。V<sub>20</sub> 和 MLD 是目前认可最广泛的剂量学参

数<sup>[26]</sup>。多项研究提示  $V_{20}$ <sup>[27-30]</sup>、MLD<sup>[6,27,29,31]</sup>是 RILI 发生的重要预测因子。近些年的研究发现低剂量区参数与 RILI 的发生风险显著性相关。 $V_5$ 、 $V_{10}$  等低剂量区参数受到广泛关注。对 256 例局部晚期 NSCLC 调强放疗后 RILI 预测因素的研究发现  $V_5 \sim V_{20}$  与  $\geq 2$  级 RILI 发生密切相关<sup>[31]</sup>。安德森中心的研究<sup>[32]</sup>也发现  $V_5$  是与  $\geq 3$  级 RP 最密切相关的因素,  $V_5 > 42\%$  较  $\leq 42\%$  的患者 1 年 RP 发生率显著性提高 (38% vs 3%,  $P=0.001$ )。可见, 低剂量区参数对于 RILI 的预测和放疗计划的评估同样至关重要。此外, 研究还报道  $V_{10}$ <sup>[27,29]</sup>、 $V_{13}$ <sup>[29]</sup>、 $V_{15}$ <sup>[28,29]</sup>、 $V_{30}$ <sup>[27,28]</sup>、 $V_{eff}$ <sup>[29]</sup> 等也与 RILI 的发生密切相关。

随着放疗技术的进步, 调强放疗、立体定向放疗等现代精确放疗使得高剂量区与靶区适形度更高, 在高剂量区缩小的同时, 危及器官低剂量区明显增加, 这种“小剂量照射大体积”是否会带来了 RILI 发生率的增加? RTOG0617 临床试验显示 IMRT 较 3D-CRT 明显降低  $\geq 3$  级 RP 发生率 (7.9% vs 3.5%,  $P=0.039$ )<sup>[30]</sup>。Liao 等<sup>[33]</sup>研究提示 4D-CT/IMRT 技术较 3DCRT 放疗提高了靶区的准确性, 更能保护正常组织, 减少 RILI 的发生。基于质子束优越物理学特性及质子治疗技术的先进性, 质子治疗与 3D-CRT 和 IMRT 相比, 能明显降低正常组织剂量<sup>[34]</sup>。可见, 先进的放疗技术使剂量与靶区适形度更好, 放疗更精准, 更能保护正常肺组织, 减轻肺损伤。

通过对剂量体积参数与 RILI 发生的相关性研究, 可以指导放疗计划的进一步优化, 从而可能控制严重 RILI 的发生。但是, 到目前为止, 尚未发现一个理想的剂量阈值 (低于该剂量无 RILI 的发生)。基于 DVH 图的参数预测 RILI 仍存在一系列问题。一些剂量学参数, 例如  $V_5$ 、 $V_{20}$  本身存在很强的相关性。剂量学参数还与设备密切相关。肺体积的正确定义也会对剂量体积参数产生一定的影响。而肺体积又受呼吸时相、勾画时图像的窗宽窗位、自动勾画工具的准确性、合并肺不张、胸腔积液, 以及放疗中肿瘤体积变化、肺不张复张等众多因素的影响。基于放疗前计划的参数不能精确评估正常肺组织的受量, 目前这种效应还没有被系统的评估。如何精准评估肺组织的受量, 对于预测 RILI 意义重大。

### 3.2 化疗及靶向药物

同步放化疗或序贯放化疗已成为大多数局部晚

期实体瘤的标准治疗手段, 不同的化疗药物与不同的放疗技术联合可能造成不同的结果。研究发现, 序贯化疗<sup>[35]</sup>及同步化疗<sup>[27,36]</sup>均增加 RILI 的发生风险。多西他赛和吉西他滨等化疗药物与胸部放疗合用时明显增加 RILI 风险, 顺铂、卡铂、紫杉醇和依托泊苷是否增加 RILI 的发生风险尚未达成共识<sup>[37]</sup>。Dang 等<sup>[36]</sup>的研究结果提示: 与同步长春瑞滨+顺铂方案相比, 同步多西他赛+顺铂方案化疗的患者 RILI 风险显著性增高, RILI 发生更早。一项 meta 分析结果提示: 与依托泊苷+顺铂相比, 同步紫杉醇+卡铂化疗患者 RILI 发生率更高<sup>[38]</sup>。抗血管药物贝伐珠单抗<sup>[39]</sup>也会增加 RILI 的发生风险。

## 4 患者因素

高龄<sup>[36,37,40]</sup>、女性<sup>[41]</sup>、合并低氧血症<sup>[42]</sup>、COPD<sup>[40]</sup>、糖尿病<sup>[27]</sup>、伴随疾病<sup>[27]</sup>以及肺功能差<sup>[27,41]</sup>是 RILI 发生的高危患者因素。也有研究提示性别、年龄、肺功能等因素并不增加 RILI 发生风险<sup>[37,40]</sup>。重度肺气肿预测 RILI 仍有争议<sup>[43,44]</sup>。影像学肺间质性改变是近年来才受到关注的 RILI 高危因素, 研究发现存在基础间质性肺病或亚临床间质性肺病的患者 RILI 发生率明显增高, 尤其是重度、致死性 RILI 在有肺间质性改变的患者中更为常见<sup>[45,46]</sup>。肺间质性改变的严重程度与 RILI 分级密切相关<sup>[45]</sup>。

临床肿瘤因素众多, 且可能相互影响, 临床医师在制定放疗方案时应综合多方面因素考虑, 对于 RILI 高危因素众多的患者应权衡利弊, 慎重选择放疗适应证及放疗剂量。对于有争议的因素尚待进一步的临床研究证实。

## 5 肿瘤因素

不同原发肿瘤部位 RILI 发生率不同, 肿瘤位于肺中下叶较上叶更易发生 RILI<sup>[27,38,35,47]</sup>。这可能与肺中下叶肺体积较大, 呼吸移动度较大, 正常肺组织受照较多有关。还与下肺的血流比上肺丰富, 血气交换活跃, 受损伤后症状表现较明显有关。肿瘤体积大小也是预测 RILI 发生的重要指标<sup>[27]</sup>。

## 6 功能影像参数

基于细胞功能代谢的变化早于解剖学改变,一些学者进行了 PET/CT、SPECT 等功能显像早期预测 RILI 的研究。研究发现放疗前肺 FDG-PET/CT 摄取增高与放疗后 RP 发生相关,相同的平均年龄和  $V_{30}$ , 放疗前肺 FDG-PET/CT  $SUV_{95}=1.5$  是  $SUV_{95}=0.5$  的患者发生  $\geq 2$  级 RP 的 6.9 倍。提示可通过放疗前 FDG-PET/CT 早期预测发生 RP 的高危人群<sup>[48]</sup>。放疗后肺组织 FDG-PET/CT  $SUV_{max}$ <sup>[49]</sup>、 $SUV$ <sup>[50]</sup>与 RILI 的发生高度相关。受照肺组织的 SUV 值与未受照射肺组织 SUV 值之比也与 RILI 发生明显相关<sup>[51]</sup>。放疗后 SPECT-CT 显像出现灌注减少的患者发生有症状的 RP 风险增高<sup>[51]</sup>。SABR 前非靶区肺 FDG-PET 摄取值增高的患者发生有症状 RP 的风险增高<sup>[52]</sup>。

近年来一些研究报道将功能影像与 DVH 参数相结合,以期通过功能性参数提高对 RILI 预测效能的探索性研究。Hoover 等<sup>[53]</sup>基于 SPECT-CT 通气灌注显像进行肺癌患者 RP 风险的研究发现 RP 组肺灌注加权及通气加权功能剂量体积因素 MLD、 $V_{20}$ 、 $V_{30}$  均显著性提高,基于 SPECT 的所有剂量功能参数预测 RP 曲线下面积均大于传统的 DVH 参数,提示基于 SPECT 的功能参数预测 RP 可能优于传统的 DVH 参数。

功能影像与 DVH 参数的完美结合已初步显示出其潜在的 RILI 预测能力,相信随着功能影像及分子影像的进一步发展,功能影像参数有望成为 RILI 的理想预测因子。

## 7 联合因素

单个预测因子对 RILI 的预测价值有限,敏感度和特异性难以令人满意,故更多的研究支持将多个阳性预测因子联合以提高 RILI 的预测水平。血清 TGF- $\beta 1$  比值与 MLD<sup>[4]</sup>或与  $V_{30}$ <sup>[3]</sup>联合可以提高 RILI 的预测价值。王谨等<sup>[47]</sup>的研究发现 MLD、 $V_{20}$ 、 $V_{30}$ 、 $V_{40}$ 、 $V_{50}$  可用于 RILI 的预测,但单个参数预测价值不佳,建议联合 MLD、 $V_{20}$ 、 $V_{30}$  中 1、2 个参数,以及  $V_{40}$ 、 $V_{50}$  中 1 个参数来提高 RILI 预测水平。

联合多个参数的预测模型有望提高 RILI 的预测水平。Stenmark H 等<sup>[7]</sup>运用 ROC 曲线工具分析结

果提示放疗前 IL-8、TGF- $\beta 1$ 、MLD 单个因素独立预测 RILI 效果不佳,但联合 IL-8、TGF- $\beta 1$  和 MLD 的模型较单个因素能很好地预测 RILI 的发生,提高 RILI 预测价值(AUC=0.8)。Tucker 等<sup>[17]</sup>的研究同样证实了融合 SNPs 的 Lyman MLD 模型可以改善 RP 的预测水平。陈明教授团队<sup>[54]</sup>基于接受同期放化疗的 147 例 NSCLC 临床数据及 DVH 信息建立了中国第一个重度急性 RP 的预测模型。NTCP 模型参数计算出的 NTCP 值对重度急性 RP 的预测价值优于简单剂量学参数,Logistic 剂量反应模型曲线及 NTCP 模型曲线在 17~18Gy 区间斜率增大明显,提示重度急性 RP 发生率随剂量增高的风险明显增大,推荐将 MLD 控制在 17Gy 以下。Vinogradskiy 等<sup>[55]</sup>的研究将 SNPs 融入 LKB 模型,该模型确定的处方剂量小于临床处方剂量,发生重度 RP 的患者中 96% 患者临床放疗剂量大于模型所确定的处方剂量。可见,虽然联合多种参数的预测模型较单个因素提高了 RILI 的预测价值,但仍需要进一步研究的积累,反复验证和修正完善,建立更加理想的预测模型。

## 8 小结与展望

随着现代精确放疗技术的发展,使高剂量区与靶区适形度得到了显著改善,在靶区剂量最大限度提升的同时保护了肿瘤周围正常组织。但 RILI 仍然是一个不能克服,限制胸部肿瘤放疗疗效的障碍,受多个因素的影响,至今仍无有效预防措施。因此,早期预测 RILI 的发生就显得尤为重要。鉴于 RILI 的复杂机制及目前的研究现状,期待进一步开展基础与临床研究,探索并验证新的 RILI 预测因子或建立一种突破性的预测模型,从而更好地预测和降低 RILI 的发生。

## 参考文献:

- [1] Anscher MS, Kong FM, Marks LB, et al. Changes in plasma transforming growth factor beta during radiotherapy and the risk of symptomatic radiation-induced pneumonitis [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997, 37(2): 253-258.
- [2] Anscher MS, Kong FM, Andrews K, et al. Plasma transforming growth factor beta1 as a predictor of radiation pneumonitis [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998, 41(5): 1029-1035.

- [3] Fu XL, Huang H, Bentel G, et al. Predicting the risk of symptomatic radiation-induced lung injury using both the physical and biologic parameters V(30) and transforming growth factor beta [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 50(4):899-908.
- [4] Zhao L, Wang L, Ji W, et al. Elevation of plasma TGF-beta1 during radiation therapy predicts radiation-induced lung toxicity in patients with non-small-cell lung cancer: a combined analysis from Beijing and Michigan [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 74(5):1385-1390.
- [5] Barthelemy-Brichant N, Bosquée L, Cataldo D, et al. Increased IL-6 and TGF-beta1 concentrations in bronchoalveolar lavage fluid associated with thoracic radiotherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58(3):758-767.
- [6] De Jaeger K, Seppenwoolde Y, Kampinga HH, et al. Significance of plasma transforming growth factor-beta levels in radiotherapy for non-small-cell lung cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58(5):1378-1387.
- [7] Stenmark MH, Cai XW, Shedden K, et al. Combining physical and biologic parameters to predict radiation-induced lung toxicity in patients with non-small-cell lung cancer treated with definitive radiation therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 84(2):e217-e222.
- [8] Hart JP, Broadwater G, Rabbani Z, et al. Cytokine profiling for prediction of symptomatic radiation-induced lung injury[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 63(5):1448-1454.
- [9] Chen Y, Hyrien O, Williams J, et al. Interleukin (IL)-1A and IL-6: applications to the predictive diagnostic testing of radiation pneumonitis[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 62(1):260-266.
- [10] Dai XF, Wu G, Liu L, et al. Research on forecasting values of the plasma levels for TGF- $\beta$  and IL-10 in radiation pneumonitis [J]. *Chin J Radiol Med Prot*, 2009, 29(1):77-79.[戴晓芳, 伍钢, 刘莉, 等. 血浆 TGF- $\beta$ 、TNF- $\alpha$  及 IL-10 水平在预测放射性肺炎中的价值研究[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2009, 29(1):77-79.]
- [11] Yamashita H, Kobayashi-Shibata S, Terahara A, et al. Pre-screening based on the presence of ct-scan abnormalities and biomarkers (kl-6 and sp-d) may reduce severe radiation pneumonitis after stereotactic radiotherapy [J]. *Radiat Oncol*, 2010, 5:32.
- [12] Goto K, Kodama T, Sekine I, et al. Serum levels of KL-6 are useful biomarkers for severe radiation pneumonitis[J]. *Lung Cancer*, 2001, 34(1):141-148.
- [13] Yuan X, Liao Z, Liu Z, et al. Single nucleotide polymorphism at rs1982073;T869C of the TGF beta1 gene is associated with the risk of radiation pneumonitis in patients with non-small-cell lung cancer treated with definitive radiotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(20):3370-3378.
- [14] Wang L, Bi N. TGF-beta1 gene polymorphisms for anticipating radiation-induced pneumonitis in non-small-cell lung cancer: different ethnic association [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(30):e621-e622.
- [15] Niu X, Li H, Chen Z, et al. A study of ethnic differences in TGF $\beta$ 1 gene polymorphisms and effects on the risk of radiation pneumonitis in non-small-cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(11):1668-1675.
- [16] Zhang J, Li B, Ding X, et al. Genetic variants in inducible nitric oxide synthase gene are associated with the risk of radiation-induced lung injury in lung cancer patients receiving definitive thoracic radiation[J]. *Radiother Oncol*, 2014, 111(2):194-198.
- [17] Tucker SL, Li M, Xu T, et al. Incorporating single-nucleotide polymorphisms into the Lyman model to improve prediction of radiation pneumonitis[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 85(1):251-257.
- [18] Zhang L, Yang M, Bi N, et al. ATM polymorphisms are associated with risk of radiation-induced pneumonitis[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 77(5):1360-1368.
- [19] Xiong H, Liao Z, Liu Z, et al. ATM polymorphisms predict severe radiation pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer treated with definitive radiation therapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 85(4):1066-1073.
- [20] Yang M, Zhang L, Bi N, et al. Association of p53 and ATM polymorphisms with risk of radiation-induced pneumonitis in lung cancer patients treated with radiotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 79(5):1402-1407.
- [21] Yin M, Liao Z, Liu Z, et al. Genetic variants of the nonhomologous end joining gene LIG4 and severe radiation pneumonitis in non-small cell lung cancer patients treated with definitive radiotherapy[J]. *Cancer*, 2012, 118(2):528-535.
- [22] Yin M, Liao Z, Liu Z, et al. Functional polymorphisms of base excision repair genes XRCC1 and APEX1 predict risk of radiation pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer treated with definitive radiation therapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81(3):e67-e73.
- [23] Mak RH, Alexander BM, Asomaning K, et al. A single-nucleotide polymorphism in the methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene is associated with risk of radiation pneumonitis in lung cancer patients treated with thoracic radiation therapy[J]. *Cancer*, 2012, 118(14):3654-3665.
- [24] Pang Q, Wei Q, Xu T, et al. Functional promoter variant rs2868371 of HSPB1 is associated with risk of radiation pneumonitis after chemoradiation for non-small cell lung cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 85(5):1332-1339.

- [25] Wen J, Liu H, Wang Q, et al. Genetic variants of the LIN28B gene predict severe radiation pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer treated with definitive radiation therapy[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(10): 1706–1716.
- [26] Wang LH, Fu XL, Chen M, et al. Diagnosis and treatment of radiation-induced lung injury [J]. *Chin J Radiat Oncol*, 2015, 24(1): 4–9. [王绿化, 傅小龙, 陈明, 等. 放射性肺损伤的诊断及治疗[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2015, 24(1): 4–9.]
- [27] Zhang XJ, Sun JG, Sun J, et al. Prediction of radiation pneumonitis in lung cancer patients: a systematic review [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2012, 138(12): 2103–2116.
- [28] Tsujino K, Hirota S, Kotani Y, et al. Radiation pneumonitis following concurrent accelerated hyperfractionated radiotherapy and chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: Dose-volume histogram analysis and comparison with conventional chemoradiation [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 64(4): 1100–1105.
- [29] Schallenkamp JM, Miller RC, Brinkmann DH, et al. Incidence of radiation pneumonitis after thoracic irradiation: Dose-volume correlates [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 67(2): 410–416.
- [30] Chun SG, Hu C, Choy H, et al. Impact of intensity-modulated radiation therapy technique for locally advanced non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 Randomized Clinical Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(1): 56–62.
- [31] Sun S, Chen XY, Wang JB, et al. Predictive factors for radiation induced lung injury in locally advanced non small cell lung cancer after intensity modulated radiotherapy[J]. *Chin J Radiat Oncol*, 2015, 24(5): 479–483. [孙帅, 陈辛元, 王静波, 等. 256例局部晚期NSCLC调强放疗后放射性肺损伤预测因素分析 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2015, 24(5): 479–483.]
- [32] Wang S, Liao Z, 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.
- [33] Liao ZX, Ritsuko K, Howard T, et al. Influence of technologic advances on outcomes in patients with unresectable, locally advanced non-small cell lung cancer receiving concomitant chemoradiotherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(3): 775–781.
- [34] Nichols RC, Huh SN, Henderson RH, et al. Proton radiation therapy offers reduced normal lung and bone marrow exposure for patients receiving dose-escalated radiation therapy for unresectable stage III non-small-cell lung cancer: a doseimetric study[J]. *Clin Lung Cancer*, 2011, 12(4): 252–257.
- [35] Vogelius IR, Bentzen SM. A literature-based meta-analysis of clinical risk factors for development of radiation induced pneumonitis[J]. *Acta Oncol*, 2012, 51(8): 975–983.
- [36] Dang J, Li G, Zang S, et al. Risk and predictors for early radiation pneumonitis in patients with stage III non-small cell lung cancer treated with concurrent or sequential chemoradiotherapy[J]. *Radiat Oncol*, 2014, 9: 172.
- [37] Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, et al. Radiation dose-volume effects in the lung [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(3 Suppl): S70–S76.
- [38] Palma DA, 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.
- [39] Lind JS, Senan S, Smit EF. Pulmonary toxicity after bevacizumab and concurrent thoracic radiotherapy observed in a phase I study for inoperable stage III non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(8): e104–e108.
- [40] Wang J, Cao J, Yuan S, et al. Poor baseline pulmonary function may not increase the risk of radiation-induced lung toxicity[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 85(3): 798–804.
- [41] Robnett TJ, Machtay, Vines EF, et al. Factors predicting severe radiation pneumonitis in patients receiving definitive chemoradiation for lung cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 48(1): 89–94.
- [42] Inoue A, Kunitoh H, Sekine I, et al. Radiation pneumonitis in lung cancer patients: a retrospective study of risk factors and the long-term prognosis[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 49(3): 649–655.
- [43] Kimura T, Togami T, Takashima H, et al. Radiation pneumonitis in patients with lung and mediastinal tumours: a retrospective study of risk factors focused on pulmonary emphysema[J]. *Br J Radiol*, 2012, 85(1010): 135–141.
- [44] Ishijima M, Nakayama H, Itonaga T, et al. Patients with severe emphysema have a low risk of radiation pneumonitis following stereotactic body radiotherapy[J]. *Br J Radiol*, 2015, 88(1046): 20140596.
- [45] Yamaguchi S, Ohguri T, Ide S, et al. Stereotactic body radiotherapy for lung tumors in patients with subclinical interstitial lung disease: the potential risk of extensive radiation pneumonitis[J]. *Lung Cancer*, 2013, 82(2): 260–265.
- [46] Onishi H, Marino K, Terahara A, et al. Case serials study of 26 patients who developed fatal radiation pneumonitis after stereotactic body radiotherapy for lung cancer[J]. *Int J*

- Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 75: s62.
- [47] Wang J, Zhuang TT, He ZC, et al. Severe acute radiation pneumonitis after concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer [J]. Chin J Radiat Oncol, 2012, 21(4): 326–329. [王谨, 庄婷婷, 何智纯, 等. 非小细胞肺癌同期放化疗后重度急性放射性肺炎的预测因素[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2012, 21(4): 326–329.]
- [48] Castillo R, Pham N, Ansari S, et al. Pre-radiotherapy FDG PET predicts radiation pneumonitis in lung cancer[J]. Radiat Oncol, 2014, 9: 74.
- [49] De Ruyscher D, Houben A, Aerts HJ, et al. Increased (18)F-deoxyglucose uptake in the lung during the first weeks of radiotherapy is correlated with subsequent Radiation-Induced Lung Toxicity (RILT): a prospective pilot study[J]. Radiother Oncol, 2009, 91(3): 415–420.
- [50] Zhang Y, Yu YH, Yu JM, et al. Application of standardized uptake value for FDG PET-CT in predicting radiation pneumonitis [J]. Chin J Radiat Oncol, 2009, 31(8): 622–625. [张永, 于甬华, 于金明. FDG PET-CT 标准摄取值在预测放射性肺炎发生中的作用[J]. 中华肿瘤杂志, 2009, 31(8): 622–625.]
- [51] Farr KP, Møller DS, Khalil AA, et al. Loss of lung function after chemo-radiotherapy for NSCLC measured by perfusion SPECT/CT: Correlation with radiation dose and clinical morbidity[J]. Acta Oncol, 2015, 54(9): 1350–1354.
- [52] Chaudhuri AA, Binkley MS, Rigdon J, et al. Pre-treatment non-target lung FDG-PET uptake predicts symptomatic radiation pneumonitis following Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR)[J]. Radiother Oncol, 2016, 119(3): 454–460.
- [53] Hoover DA, Reid RH, Wong E, et al. SPECT-based functional lung imaging for the prediction of radiation pneumonitis: a clinical and dosimetric correlation [J]. J Med Imaging Radiat Oncol, 2014, 58(2): 214–222.
- [54] Wang J, Bao Y, Zhuang TT, et al. Study on prediction models for severe acute radiation pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer after concurrent chemoradiotherapy[J]. Chin J Radiat Oncol, 2013, 22(6): 455–459. [王谨, 包勇, 庄婷婷, 等. 非小细胞肺癌同期放化疗后重度急性放射性肺炎的预测模型研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2013, 22(6): 455–459.]
- [55] Vinogradskiy Y, Tucker SL, Bluett JB, et al. Prescribing radiation dose to lung cancer patients based on personalized toxicity estimates [J]. J Thorac Oncol, 2012, 7(11): 1676–1682.

## 《肿瘤学杂志》编辑部关于启用稿件远程处理系统的通知

本刊已启用稿件远程处理系统,该系统包括作者在线投稿/查询、主编办公、专家审稿、编辑办公等功能,通过网上投稿、网上查稿、网上审稿,实现作者、编辑、审稿专家的一体化在线协作处理,从而构建一个协作化、网络化、角色化的编辑稿件业务处理平台。对于广大作者而言,该系统最大的优点是支持在线投稿,方便作者及时了解稿件处理进程,缩短稿件处理时滞。使用过程中具体注意事项如下:

(1)第1次使用本系统投稿的作者,必须先注册,才能投稿。注册时各项信息请填写完整。作者自己设定用户名和密码,该用户名密码长期有效。

(2)已注册过的作者,请不要重复注册,否则将导致查询稿件信息不完整。如果遗忘密码,可以致电编辑部查询。

(3)作者投稿请点击“作者登录”,登录后按照提示操作即可。投稿成功后,系统自动发送回执邮件,作者投稿后请随时关注邮箱提示,也可随时点击“作者登录”,获知该稿件的审理情况、处理进展、审稿意见等。

(4)网上投稿成功1周内,请将以下文件邮寄至编辑部:①单位介绍信;②作者投稿无学术不端行为承诺书(本处理系统中下载后填写);③文章若属于基金项目资助,附上基金项目批文的复印件。编辑部收到上述文件后,稿件将进入审稿程序。

稿件远程处理系统启用后,我刊只接受网上投稿,不再接收电子邮件投稿和纸质稿。《肿瘤学杂志》网址:<http://www.chinaoncology.cn> 如有任何问题,请与编辑部联系!联系电话:0571-88122280。