

局部晚期肺癌患者 118 例放射性肺炎危险因素分析

宋慧胜, 王 馨, 汤锐明, 潘辉林, 冯正富
(广州医科大学附属第六医院, 广东 清远 511518)

摘要: [目的] 探讨肺癌患者放疗后放射性肺炎发病相关因素, 寻找合理的预测指标。[方法] 对 118 例接受根治性放疗的非小细胞肺癌患者进行随访。处方剂量 60~75Gy, 以患者临床症状、胸部 X 线片、薄层 CT 了解患者有无放射性肺炎发生, 对患者临床资料和治疗计划等指标进行单因素及多因素分析评价放射性肺炎相关因素。[结果] 118 例患者经治疗后 37 例出现 ≥ 2 级的急性放射性肺炎, 占 31.35%; 临床因素中放疗合并化疗、放疗前合并 COPD 以及有吸烟史对放射性肺炎发生率有显著性影响 ($P < 0.05$)。GTV、 V_5 等 10 项放疗剂量学指标在有放射性肺炎患者间差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 将这些物理指标分层分析显示, 当 $GTV > 135\text{cm}^3$ 、 $V_{10} > 47\%$ 、 $V_{20} > 25\%$ 、 $V_{25} > 22\%$ 、 $V_{30} > 18\%$ 、 $V_{35} > 15\%$ 或者 $V_{40} > 13\%$ 时, 放射性肺炎的发生率增高 ($P < 0.05$)。放疗前合并有 COPD、双肺 $V_{10} > 47\%$ 、 $V_{30} > 18\%$ 和同期放化疗为放射性肺炎发生的独立影响因素 (均 $P < 0.05$)。[结论] 伴有肺部慢性疾病的患者是放射性肺炎发生的独立影响因素。对肺部有慢性阻塞性肺病的患者要严格控制正常组织受量, 使 $V_{20} \leq 25\%$ 、 $V_{30} \leq 18\%$ 。

主题词: 肺癌; 放射治疗; 放射性肺炎; 危险因素

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2019)01-0042-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.01.B010

Risk Factors of Radiation Pneumonia in 118 Patients with Local Advanced Lung Cancer

SONG Hui-sheng, WANG Xin, TANG Rui-ming, PAN Hui-lin, FENG Zheng-fu
(The Sixth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Qingyuan 511518, China)

Abstract: [Objective] To investigate the factors related to the radiation pneumonia in lung cancer patients. [Methods] The clinical data of 118 patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) undergoing radical radiotherapy were reviewed. The radiation pneumonia was confirmed by clinical symptoms, chest X-ray and thin-layer CT examination. The factors related to the occurrence of radiation pneumonia were examined with univariate and multivariate regression analyses. [Results] Thirty-seven cases of acute radiation pneumonia after radiotherapy were confirmed in 118 patients (31.4%). Univariate analysis showed that radiation pneumonia was significantly associated with concurrent radiochemotherapy, COPD and smoking history ($P < 0.05$); patients with $GTV > 135\text{cm}^3$, $V_{10} > 47\%$, $V_{25} > 22\%$, $V_{30} > 18\%$, $V_{35} > 15\%$ or $V_{40} > 13\%$ had an increased incidence of radiation pneumonia (all $P < 0.05$). Multivariate analysis showed that complication with COPD, $V_{10} > 47\%$, $V_{30} > 18\%$ and concurrent radiochemotherapy were independent risk factors of radiation pneumonia ($P < 0.05$). [Conclusion] Underlying chronic lung disease would increase the risk of radiation pneumonia in patients with locally advanced NSCLC undergoing radiotherapy, which indicating that the radiation for the normal tissue volume should be strictly controlled ($V_{20} \leq 25\%$ and $V_{30} \leq 18\%$).

Subject words: lung cancer; radiotherapy; radiation pneumonia; risk factors

在肺癌放射治疗过程中, 由于肺正常组织也会受到一定剂量的射线照射, 造成肺正常组织的损伤,

从而出现放射性肺炎。放射性肺炎发生率在 5%~50%, 其中, 严重肺炎发生率在 10%~20%, 死亡率高达 50%。即使是无症状肺炎, 也会造成肺储备功能的下降^[1]。放射性肺炎是放射性治疗肺癌所引起的副作用, 术前制定有效的预防措施和术后治疗措施

通信作者: 宋慧胜, 副主任医师, 硕士; 广州医科大学附属第六医院肿瘤科, 广东省清远市清城区新城银泉路 B24 号 (511518); E-mail: songshenghui@163.com

收稿日期: 2017-10-12; **修回日期:** 2018-04-24

相结合是应对放射性肺炎的普遍策略。3D 适形治疗手段较成功地降低了射线对正常肺组织的照射剂量,但是仍然无法完全避免放射性肺炎的发生。如何在 3D 适形治疗的基础上,寻找有效的预防和治疗放射性肺炎的措施是肺癌放射治疗中必须考虑的重要部分之一。本研究通过综合分析放射性肺炎可能相关的临床和物理因素,试图找到影响放射性肺炎发生的因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2016 年 6 月至 2017 年 7 月收集本医院肿瘤放射治疗中心行 3DCRT 治疗的 118 例局部晚期 NSCLC 病例,均经病理学/细胞学检查证实,男性 87 例,女性 31 例,年龄 35~81 岁,平均 61 岁。左肺 32 例,右肺 27 例,双肺 2 例,病灶原发于上叶 21 例,下叶 50 例,中叶 47 例;鳞癌 86 例,腺癌 32 例。病灶数目和大小:病灶数目共 72 个,肿瘤直径 2.3cm~11.1cm、中位值 4.8cm, $<3\text{cm}$ 23 个, $\geq 3\text{cm}$ 95 个。KPS 评分均 >60 分。肿瘤临床分期:Ⅰ~Ⅱ期 15 例,Ⅲ~Ⅳ期 103 例。治疗前肺功能:轻度肺功能障碍 20 例,中度肺功能障碍 61 例,重度肺功能障碍 37 例。吸烟 75 例,不吸烟 43 例。同步化疗+辅助化疗 38 例,未化疗 80 例。

1.2 治疗方法

在放疗开始前 1 周进行肺功能检测,患者均用热塑体膜固定,1.6 层螺旋 CT 模拟定位,5mm 层间距扫描,扫描范围包括颈部、胸部。采用三维放射治疗计划系统设计适形放射治疗。照射野包括原发病变及肺门或纵隔内肿大淋巴结,放疗剂量 60~75Gy,均按常规分割照射,6MV-瓦里安直线加速器实施放疗。放疗前、中以及放疗结束后 12 个月内每 3 个月进行 1 次胸部 CT 检查及肺功能检测(胸部 CT 检查均采用 64 排 CT 增强扫描)。根据 CT 勾画靶区和危及器官,大体肿瘤体积(GTV)包括原发灶和纵隔内转移淋巴结,计划靶体积(PTV)在 GTV 基础上周围外扩 1cm、上下外扩 1.5cm。采用瓦里安公司 2300C/D 直线加速器 6MVX 线 5~7 个共面或非共面适行照射野照射,2.0Gy/次,5 次/周,照射剂量为 60~75Gy,同步放化疗 38 例。

1.3 观察指标

肿瘤体积和计量参数:观察参数包括双肺接收大于 10、20、30Gy 剂量照射的肺体积百分比(V_{10} 、 V_{20} 、 V_{30}),肺体积为正常肺组织(减去肿瘤体积)。

肺功能检测及指标:采用德国耶格公司生产的 Master screen PFT 系列肺功能测定系统,肺功能指标包括:用力肺活量(Fvc)、第 1 秒用力呼气容积(Fev1.0)各参数均以实测值/预计值 $\times 100\%$ 表示。

放射性肺炎评价标准:参照 CTCAE 急性放射性肺损伤分级标准。

慢性阻塞性肺疾病评价标准:参照 1997 年《慢性阻塞性肺疾病诊断规范(草案)》。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计软件的卡方检验进行单因素分析,采用 Logistic 回归模型进行多因素分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

118 例患者中,经治疗后 37 例出现 ≥ 2 级的急性放射性肺炎,占 31.35%,其中 2 级 30 例,3 级 5 例,4 级 2 例。5 例发生于放疗中,32 例发生于放疗后 1 个月内,病变部位均在照射野内。

男性患者放射性肺炎发生率高于女性患者($P<0.05$);有吸烟史患者放射性肺炎发生率高于无吸烟史患者($P<0.05$);放疗前合并慢性阻塞性肺疾病患者放射性肺炎发生率高于无慢性阻塞性肺疾病患者($P<0.05$);放疗合并化疗患者放射性肺炎发生率高于无合并化疗患者($P<0.05$)(Table 1)。GTV、 V_5 等 10 项放疗剂量学指标在有无放射性肺炎患者间差异均有统计学意义($P<0.05$)(Table 2),将这些物理指标分层分析显示,当 $\text{GTV}>135\text{cm}^3$ 、 $V_{10}>47\%$ 、 $V_{20}>25\%$ 、 $V_{25}>22\%$ 、 $V_{30}>18\%$ 、 $V_{35}>15\%$ 或者 $V_{40}>13\%$ 时,放射性肺炎的发生率增高($P<0.05$)(Table 3)。

Logistic 多元回归方程结果显示放疗前合并有 COPD、双肺 $V_{20}>25\%$ 、 $V_{30}>18\%$ 和同期放化疗为放射性肺炎发生的独立影响因素(均 $P<0.05$)(Table 4)。

3 讨论

放射性肺炎是由放射性照射引起的,在相同的

照射条件下,不同的肺癌患者放射性肺炎发生率具有较大差异。放射性肺炎的发生与临床因素包括年龄、性别、一般状况、治疗前肺功能状态和是否接受化疗等因素具有很大的相关性^[2-4]。本研究通过比较不同临床因素间 RP 发生率发现男性患者放射性肺炎发生率高于女性患者($P<0.05$);有吸烟史患者放射性肺炎发生率高于无吸烟史患者($P<0.05$);放疗前合并慢性阻塞性肺疾病患者放射性肺炎发生率高于无慢性阻塞性肺疾病患者($P<0.05$);放疗合并化疗患者放射性肺炎发生率高于无合并化疗患者($P<0.05$),其他临床因素分组间放射性肺炎发生率无显著性差异($P>0.05$)。通过 Logistic 多因素分析发现化疗前合并慢性阻塞性肺疾病和同期放化疗是影响放射性肺炎发生的独立

因素。随着年龄的增加,人体的各个器官不断衰竭,导致机体对外界反应出现超敏或者低敏,目前研究发现年龄对放射性肺炎发生的不能作为独立因素^[5-7],本研究中未发现年龄对放射性肺炎的发生产生显著性影响。许多研究发现性别是影响放射性肺炎发生的因素,男女间放射性肺炎的发生率存在明显差异,但也有研究发现放射性肺炎女性患者发生率高于男性患者,可能是由于女性肺体积相对较小,在相同的放射剂量照射下,更容易发生放射性肺炎,另外女性较男性身体免疫方面更加敏感,容易发生炎症,也有研究发现男性患者放射性肺炎发生率高于女性患者,原因可能与男性患者

Table 1 Univariate analysis of clinical factors influencing the occurrence of radiation pneumonitis in lung cancer patients

Character	N	Radiation pneumonitis(%)	χ^2	P
Gender				
Male	87	32(36.78)	4.529	0.033
Female	31	5(16.13)		
Age(years old)				
<60	53	15(28.30)	0.417	0.518
≥60	65	22(33.85)		
Smoking status				
Yes	75	32(42.67)	12.233	0.000
No	43	5(11.63)		
COPD				
Yes	62	28(45.16)	11.568	0.001
No	56	9(16.07)		
Site				
Upper and lower lobe	71	20(28.17)	0.841	0.359
Central	47	17(36.17)		
Diameter(cm)				
<3	23	5(21.74)	1.228	0.268
≥3	95	32(33.68)		
Concurrent chemotherapy				
Yes	80	30(37.50)	3.457	0.037
No	38	7(18.42)		
Histology				
SqCa	86	29(33.72)	0.824	0.364
AC	32	8(25.00)		
Clinical stage				
I ~ II	15	3(20.00)	1.030	0.310
III ~ IV	103	34(33.01)		

有吸烟史、肺功能差等相关^[8,9],本研究发现男性患者放射性肺炎发生率高于女性患者;在本研究中发现有吸烟史患者的放射性肺炎发生率显著性高于无吸烟史患者,但是目前为止吸烟史对放射性肺炎的发生的影响没有统一的定论,尽管吸烟可使肺功能下降,而肺功能障碍可使患者易患放射性肺炎,但是一些证据表明表明肺癌患者进行性吸烟可减少放射性肺炎的发生^[10,11]。这个结论与胸部其他肿瘤接受放射治疗的结论相似。另一项关于肺癌患者常规放疗的研究表明有吸烟史的患者放射性肺炎的发生率比无吸烟史的高^[12]。这两个结论相互矛盾,有可能是吸烟引起的肺功能障碍增

Table 2 Comparison of radio-dosimetry between patients with and without radiation pneumonia in patients with lung cancer

Group	N	CTV	V _s	V ₁₀	V ₁₅	V ₂₀	V ₂₅	V ₃₀	V ₃₅	V ₄₀	D _{mean}
Radiation pneumonia	37	160.34±58.43	83.14±14.65	47.85±5.87	45.66±7.94	35.43±2.52	30.28±6.49	27.69±7.35	19.59±6.73	15.89±5.54	1644.21±398.21
No radiation pneumonia	81	109.27±62.19	51.36±12.63	34.44±6.67	28.38±4.98	25.93±6.71	19.66±3.55	16.14±5.21	13.83±3.13	9.32±5.25	1278.06±6.24
t		4.245	6.732	3.134	5.218	3.768	3.156	4.021	2.932	2.151	2.514
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001	0.005	0.002

Table 3 Univariate analysis of radiation dosimetry indexes influencing the occurrence of radiation pneumonitis in patients with lung cancer

Character	N	Radiation pneumonitis(%)	χ^2	P
GTV (cm ³)				
≤135	66	11(16.67)	15.014	0.000
>135	52	26(50.00)		
Radiation vision				
≤4	48	11(22.92)	2.677	0.102
>4	70	26(37.14)		
V ₅				
≤60%	63	15(23.81)	3.576	0.059
>60%	55	22(40.00)		
V ₁₀				
≤47%	67	14(20.90)	7.881	0.005
>47%	51	23(45.10)		
V ₁₅				
≤33%	64	17(26.56)	1.493	0.222
>33%	54	20(37.04)		
V ₂₀				
≤25%	70	11(15.71)	19.561	0.000
>25%	48	26(54.17)		
V ₂₅				
≤22%	58	10(17.24)	10.558	0.001
>22%	60	27(45.00)		
V ₃₀				
≤18%	76	12(15.79)	24.038	0.000
>18%	42	25(59.52)		
V ₃₅				
≤15%	70	14(20.00)	10.310	0.001
>15%	48	23(47.92)		
V ₄₀				
≤13%	75	18(24.00)	5.388	0.020
>13%	43	19(44.19)		
Dmean				
≤13%	55	13(23.64)	2.852	0.091
>13%	63	24(38.10)		

Table 4 Logistic regression analysis of risk factors influencing the occurrence of radiation pneumonitis in patients with lung cancer

Character	N _(No RP)	N _(RP)	B	S _X	χ^2	P	OR
V ₂₀							
≤25%	59	11					1.000
>25%	22	26	1.521	0.831	4.31	0.035	4.679
V ₃₀							
≤18%	64	12					1.000
>18%	17	25	1.481	0.301	25.19	0.000	4.578
COPD							
No	47	9					1.000
Yes	34	28	2.534	1.216	4.01	0.044	9.195
Concurrent chemotherapy							
No	50	30					1.000
Yes	31	7	3.156	1.523	6.721	0.003	15.734

加了放射性肺炎的发生,而积极的吸烟可延缓肺的放射损伤,这需要进一步的研究^[13]。放疗前合并慢性阻塞性肺疾病可导致肺功能下降,使肺部易受射线损伤,致使放射性肺炎发生率升高^[14],本研究发现化疗前合并慢性阻塞性肺疾病患者放射性肺炎发生率显著性升高,其放射性肺炎发生率较无慢性阻塞性肺疾病患者升高了 9.195 倍,是影响放射性肺炎发生的独立因素。本研究发现同期放化疗患者放射性肺炎发生率显著性高于放疗患者,且同期放化疗是影响放射性肺炎发生的独立因素。同期放化疗对放射性肺炎发生的影响在不同的研究中结论不一致,这主要在于采用不同的化疗药物对肺组织的毒性作用不同,很多化疗药物都被认为会增加放射性肺炎的发生,较为熟知的有阿霉素、博来霉素、氮芥等。有关肺癌的经典用药如顺铂、卡铂、紫杉醇、足叶乙甙是否会增加放射性肺炎的发生率,尚无明确证据。但较多的化疗药如多西紫杉醇、吉西他滨在同步放疗中显示出较大的肺毒性^[15]。

GTV、V₅ 等 10 项放疗剂量学指标在有无放射性肺炎患者间差异均有统计学意义($P<0.05$),将这些物理指标分层分析显示,当 GTV>135cm³、V₁₀>47%、V₂₀>25%、V₂₅>22%、V₃₀>18%、V₃₅>15% 或者 V₄₀>13% 时,放射性肺炎的发生率增高 ($P<0.05$),提示可以应用 DVH 来预测放射性肺炎的发生概率。在 Logistic 多因素回归分析显示,V₂₀ 和 V₃₀ 是影响放射性肺炎发生的独立因素。放疗后肺功能受损的严重程度与超过肺耐受剂量(阈值)的受照体积的大小存在非常密切关系。Hernandoe 等^[16]回顾性分析 201 例未经手术

治疗的 NSCLC 患者接受放射治疗,其中 39 例(19%)发生放射性肺炎,并发现放射性肺炎的发生与肺 V₃₀ 大小有关:当肺 V₃₀≤17.7% 时,放射性肺炎的发生率为 6%,当肺 V₃₀ 为 17.8%~24.5% 时,其发生率则高达 24%,两组比较差异有统计学意义。我们的研究结果显示,GTV 大小和 V₁₀、V₂₀、V₂₅、V₃₀、V₃₅、V₄₀ 时,放射性肺炎的发生率增高与放射性肺炎的发生密切相关,多因素分析显示肺 V₂₀ 和 V₃₀ 是放射性肺炎发生的独立影响因素。RTCG 在一项前瞻性研究中发现,V₂₀ 不仅与

放射性肺炎的发生率高低相关,且与放射性肺炎的严重程度明显相关^[17]。 $V_{20}<20\%$ 时,无放射性肺炎发生;当 $20\%\sim 31\%$ 时,8%患者发生2级放射性肺炎,无3级以上的放射性肺炎;当 $\geq 32\%$ 时才发生了3级以上的放射性肺炎; $>40\%$ 时23%患者发生3~5级放射性肺炎,其中3例死于放射性肺炎并发症。本研究结果双肺 $V_{20}\leq 25\%$ 时,放射性肺炎的发生率为15.71%, $>25\%$ 时发生率为54.17%。双肺 $V_{30}\leq 18\%$ 时,急性放射性肺炎的发生率为15.79%, $>18\%$ 时急性放射性肺炎的发生率为59.52%,与上述结果基本相符。本研究中放射性肺炎的发生率较以往文献报道偏高,考虑与入组患者合并化疗人数多、临床期别晚、GTV大等有关; V_5 等单因素及多因素分析均显示放射性肺炎发生率差异无统计学意义,考虑与化疗等混杂因素有关,有待于进一步探讨。

总之,肺癌患者放疗所致放射性肺损伤系多因素综合作用的结果,需综合平衡肿瘤局部控制率和放射性肺损伤的关系,为临床提供参考指标,优化放疗计划。本研究结果初步提示肺 V_{20} 、 V_{30} 伴有肺部慢性疾病的患者成为放射性肺炎发生的独立影响因素。肺癌患者放射治疗应结合临床资料综合考虑,应使 V_{20} 、 V_{30} 分别控制在25%、18%以下。

参考文献:

- [1] Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, et al. Radiation dose volume effects in the lung [J]. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2010, 76(3): 70-76.
- [2] Okubo M, Itonaga T, Saito T, et al. Predicting risk factors for radiation pneumonitis after stereotactic body radiation therapy for primary or metastatic lung tumours [J]. British Journal of Radiology, 2017, 90(1073): 20160508.
- [3] Bledsoe TJ, Nath SK, Decker RH. Radiation pneumonitis[J]. Clin Chest Med, 2017, 38(2): 201-208.
- [4] Zhou ZY, Song X, Ai-Lu WU, et al. Risk factors of severe radiation pneumonia after radiation therapy in local advanced non-small cell lung cancer[J]. Guangdong Medical Journal, 2017, 38(11): 1703-1706.
- [5] Claude L, P Rol D, Ginestet C, et al. A prospective study on radiation pneumonitis following conformal radiation therapy in non-small-cell lung cancer: clinical and dosimetric factors analysis [J]. Radiotherapy & Oncology, 2005, 75(1): 120-121.
- [6] Schild SE, Stella PJ, Geyer SM, et al. The Outcome of combined-modality therapy for stage III non-small-cell lung cancer in the elderly[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(17): 3201-3206.
- [7] Sas-Korczyńska B, Łuczyńska E, Kamzol W, et al. Analysis of risk factors for pulmonary complications in patients with limited-stage small cell lung cancer: a single-centre retrospective study[J]. Strahlenther Onkol, 2017, 193(2): 141-149.
- [8] Palma DA, Senan S, Oberije C, et al. Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: an international individual patient data meta-analysis. [J]. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2013, 85(2): 444-450.
- [9] 王静, 乔学英, 曹彦坤, 等. 非小细胞肺癌三维适形放疗放射性肺炎发生的多因素分析 [J]. 中国肿瘤临床, 2009, 36(19): 1086-1089.
- [10] Yorke ED, Jackson A, Rosenzweig KE, et al. Dose-volume factors contributing to the incidence of radiation pneumonitis in non-small-cell lung cancer patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy [J]. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2002, 54(2): 329-339.
- [11] Jeong J, Oh JH, Sonke JJ, et al. Modeling the cellular response of lung cancer to radiation therapy for a broad range of fractionation schedules[J]. Clinical Cancer Research, 2017, 23(18): clincanres.3277.2017.
- [12] Monson JM, Stark P, Reilly JJ, et al. Clinical radiation pneumonitis and radiographic changes after thoracic radiation therapy for lung carcinoma[J]. Cancer, 2015, 82(5): 842-850.
- [13] Yamagishi T, Kodaka N, Kurose Y, et al. Analysis of predictive parameters for the development of radiation-induced pneumonitis[J]. Annals of Thoracic Medicine, 2017, 12(4): 252-258.
- [14] Rancati T, Ceresoli G L, Gagliardi G, et al. Factors predicting radiation pneumonitis in lung cancer patients: a retrospective study[J]. Radiotherapy & Oncology Journal of the European Society for Therapeutic Radiology & Oncology, 2003, 67(3): 275-283.
- [15] Zhang R, Liu J, Liu Y C, et al. Effects of Tanreqing injection for prevention of acute radiation-induced pneumonitis in lung cancer patients receiving concurrent chemoradiotherapy[J]. Hainan Medical Journal, 2017, 28(4): 569-572.
- [16] Agh N, de Jong RA, Muijs CT, et al. Pulmonary function changes after radiotherapy for lung or esophageal cancer: a systematic review focusing on dose-volume parameters[J]. Oncologist, 2017, 22(10): 1257-1264.
- [17] Wang D, Baosheng L, Wang Z, et al. Functional dose-volume histograms for predicting radiation pneumonitis in locally advanced non-small cell lung cancer treated with late-course accelerated hyperfractionated radiotherapy[J]. Experimental & Therapeutic Medicine, 2011, 2(5): 1017-1022.